

РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА МИОКАРДА КАК ВЕКТОРА ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

THE ROLE OF THE CELLULAR MECHANISM OF MYOCARDIAL FIBROSIS DEVELOPMENT AS A VECTOR FOR THE SEARCH FOR NEW APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

A. Sokolova
D. Rebrov
M. Lushnikova
Ju. Cherkasova
M. Koroleva

Summary. Myocardial fibrosis, representing a global health problem, is closely associated with almost all forms of cardiovascular diseases. Timely detection of myocardial fibrosis is a leading task for healthcare, affecting the improvement of the quality of life of patients. The *purpose* of the article is to analyze and systematize data on the role of various pathways of the cellular mechanism in the development of myocardial fibrosis, necessary to improve the methods of diagnosis of this pathology. *Materials and methods.* The review is based on an analytical study of the cellular mechanisms of fibrosis development. The analysis of the pathogenetic mechanisms of fibrosis included an assessment of scientific data on the role of various cellular mechanisms as key links in the pathogenesis of myocardial fibrosis. *Results.* A systematization of the data on the role of cellular mechanisms and their significance in the development of myocardial fibrosis and its diagnosis and therapy is presented. *Conclusions.* The conducted review and the presented systematization allow us to objectively assess the role of the cellular mechanism in the pathogenesis of myocardial fibrosis, provide an opportunity for the promising development of new approaches in the treatment of fibrosis, based on cellular theory to select the point of application of treatment, and the identified list of patterns is able to show its effectiveness in the development of high-quality noninvasive diagnosis of myocardial fibrosis.

Keywords: myocardial fibrosis, TGF- β , RAAS, fibrosis mechanism, SMAD 2/3, fibrosis markers.

Соколова Алена Игоревна

Ассистент, врач-патологоанатом,
ФГБОУ ВО Тамбовский Государственный Университет
имени Г.Р. Державина
alena.ssokolova@yandex.ru

Ребров Дмитрий Станиславович

ФГБОУ ВО Тамбовский Государственный Университет
имени Г.Р. Державина
rebrov.dmitriy80@gmail.com

Лушникова Мария Алексеевна

ФГБОУ ВО Тамбовский Государственный Университет
имени Г.Р. Державина
marialushnicova@gmail.com

Черкасова Юлия Баходуровна

Кандидат медицинских наук, доцент,
ФГБОУ ВО Тамбовский Государственный Университет
имени Г.Р. Державина
yulia2011vika@yandex.ru

Королева Марина Владимировна

Старший преподаватель кафедры патологии
ФГБОУ ВО Тамбовский Государственный Университет
имени Г.Р. Державина
dom943@rambler.ru

Аннотация. Фиброз миокарда, представляя собой общемировую проблему здравоохранения, тесно связан почти со всеми формами сердечно-сосудистых заболеваний. Своевременное выявление фиброза миокарда является ведущей задачей для здравоохранения, влияющей на повышение качества жизни пациентов. *Целью статьи* является анализ и систематизация данных о роли различных путей клеточного механизма в развитии фиброза миокарда, необходимых для улучшения методов диагностики данной патологии. *Материалы и методы.* Обзор выполнен на основе аналитического исследования клеточных механизмов развития фиброза. Анализ патогенетических механизмов фиброза включал оценку научных данных о роли различных клеточных механизмов как ключевых звеньев в патогенезе фиброза миокарда. *Результаты.* Представлена систематизация данных роли клеточных механизмов и их значимости в развитии фиброза миокарда и его диагностике и терапии. *Выводы.* Проведенный обзор и представленная систематизация позволяют объективно оценить роль клеточного механизма в патогенезе фиброза миокарда, дают возможность для перспективного развития новых подходов в терапии фиброза, основываясь на клеточной теории для выбора точки приложения лечения, а выявленный перечень закономерностей способен показать свою эффективность в разработке качественной неинвазивной диагностики фиброза миокарда.

Ключевые слова: фиброз миокарда, TGF- β , РААС, механизм фиброза, SMAD 2/3, маркеры фиброза.

По данным 2022 года одной из самых частых причин смерти россиян стали нарушения системы кровообращения (около 43.8 % приходится на проблемы, связанные с сердечно-сосудистой системой). [1] Частым спутником множества сердечных заболеваний являются различные изменения стенок сосудов и миокарда, в частности, фиброз. Биопсия органа с дальнейшим его гистологическим исследованием долгое время являлась «золотым стандартом» в диагностике и изучении фиброза, верификации различных его стадий. Однако в настоящее время не существует действенных и безопасных методов диагностики для пациентов с фиброзом миокарда. Это обусловлено тем, что проведение биопсии миокарда без оперативного вмешательства не представляется возможным, а недостаточная изученность роли клеточных механизмов патогенеза фиброза миокарда затрудняет развитие малоинвазивных и неинвазивных методов диагностики, что значительно затрудняет постановку диагноза и, как следствие, рассмотрение динамики его развития для оценки эффективности терапии. Поэтому все чаще современная медицина задумывается об универсальной методике изучения фиброза миокарда без применения биопсии. В связи с бурным развитием иммунологии мы получили более детальное представление о механизмах возникновения и процессе течения фиброза. Используя эти знания, мы сможем выявить наиболее перспективные методы, которые в последующем помогут ускорить разработку новых методов диагностики и смогут быть использованы в работе с пациентом, имеющим в анамнезе диагноз фиброза миокарда.

Цель: провести оценку и анализ собранной информации, связанной с изучением компонентов клеточного механизма и их роли в развитии фиброза миокарда как точек приложения для диагностики и терапии данного состояния.

Методы и материалы

Анализ и систематизация данных проводились путем изучения российской и, преимущественно, зарубежной литературы. Поиск данных осуществлялся на платформах баз данных Pubmed, Nature, ScienceDirect, Cyberlenica.

Результаты

Поскольку развитие фиброза предусматривает несколько путей развития, стоит отметить особенности развития отдельных видов фиброза. Так, к примеру, заместительный некроз характеризуется преобладанием коллагена III типа на фоне гибели кардиомиоцитов (инфаркт миокарда), когда при диффузном некрозе отмечается наличие коллагена I типа без гибели кардиомиоцитов (аритмии, кардиомиопатии различного генеза, сердечная недостаточность) [2]. Из этого следует наличие несколь-

ких механизмов инициации иммунной реакции в зависимости от этиологии и особенностей течения сердечных заболеваний. Гибель кардиомиоцитов стимулирует выделение иммуноактивных белков — аларминов (или же DAMP — damage associated molecular patterns), стимулирующих начало каскада иммунных реакций. Однако индуктором иммунного ответа могут выступать элементы, не связанные с гибелью клеток — метаболические нарушения, медиаторы воспаления. Основой для развития фиброза является активация фибробластов и дальнейшая их трансдифференцировка в миофибробласты, способные синтезировать структурные компоненты соединительной ткани. Другим не менее важным функциональным элементом является регуляция ремоделирования матрикса, благодаря образованию металлопротеиназ (далее MMP) или тканевых ингибиторов металлопротеиназ (далее TIMP). Часто при сердечных заболеваниях нарушение соотношения между MMP и TIMP играет ключевую роль в ремоделировании миокарда. При этом в процессе фиброза принимают участие и другие клетки: макрофаги, перициты, тучные клетки, лимфоциты (рис. 1). Они способны выделять ряд цитокинов и высокоактивных веществ, стимулирующих дифференцировку фибробластов. Так, в активации фибробластов участвуют трансформирующий фактор роста (TGF)- β 1 и IL-10) и матрицеллюлярные белки (рис. 2) [3]. Макрофаги способны выделять активатор плазминогена урокиназу (uPA), который переводит циркулирующий тромбоцитарный фактор роста D (PDGF-D) в активную форму путем сплайсинга, способствуя развитию фиброза, что может объяснять развитие фиброза при ожирении, когда адипоциты синтезируют большое количество PDGF-D [9]. Тучные клетки активируют фибробласты с помощью триптазы, химазы, гистамина (рис. 3). [10] Особое внимание необходимо уделить химазе в виду её способности превращать ангиотензин I в ангиотензин II, подобно АТФ. Этим объясняется поддержание необходимого уровня АТ II даже в условиях использования блокаторов АТФ. Некоторые из этих клеток, помимо всего прочего, могут напрямую дифференцироваться в миофибробласты (перициты, сосудистые гладкомышечные клетки, клетки эндотелия) и способны к обратной дифференцировке, превращаясь в покоящиеся фибробласты [5]. Особый интерес представляет трансдифференциальный процесс, при котором эндотелиальные клетки перестают вырабатывать специфические им белки и начинают экспрессию генов, специфичных для мезенхимальных клеток, так называемый эндотелиально-мезенхимальный переход (EndMT), который регулируется (TGF)- β 1. [11] Этот механизм лежит в основе перспективной стратегии перепрограммирования фибробластов человека в индуцированные кардиоподобные миоциты (iCLM) комбинацией транскрипционных факторов (Gata4, Mef2c, Tbx5 и Myocd), что, с одной стороны предотвращает трансдифференцировку фибробластов в миофибробласты, а с другой стороны, улучшает сократительную способность миокарда. [26]

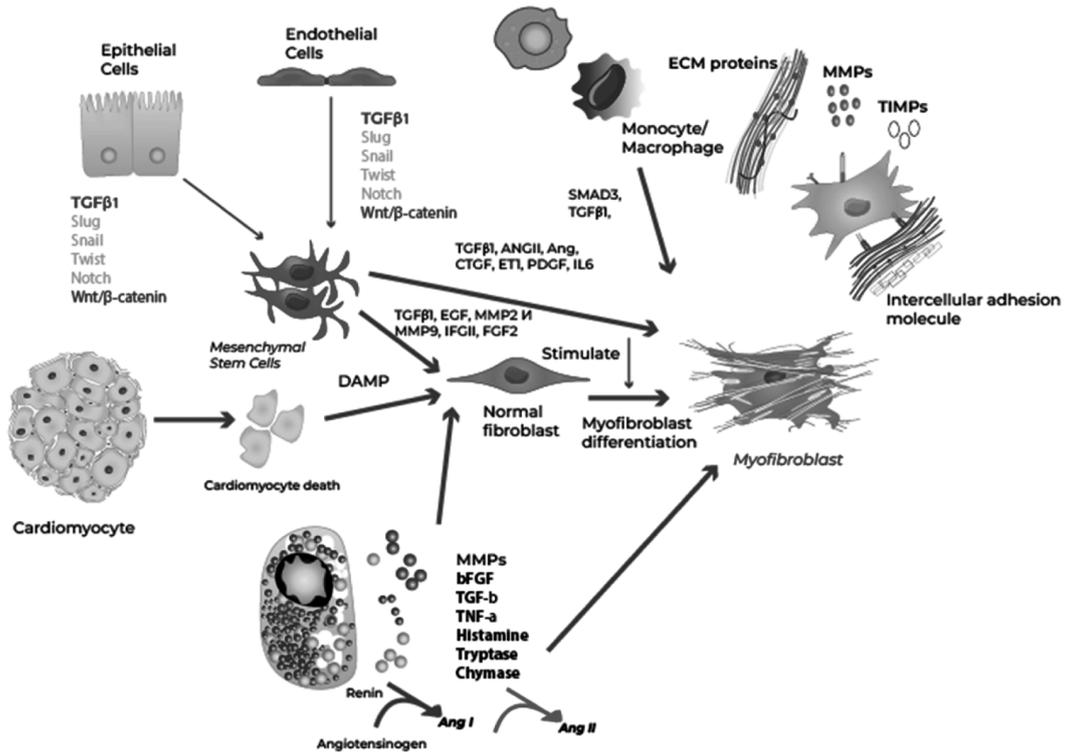


Рис. 1. Схема путей дифференцировки различных клеток в миофибробласты

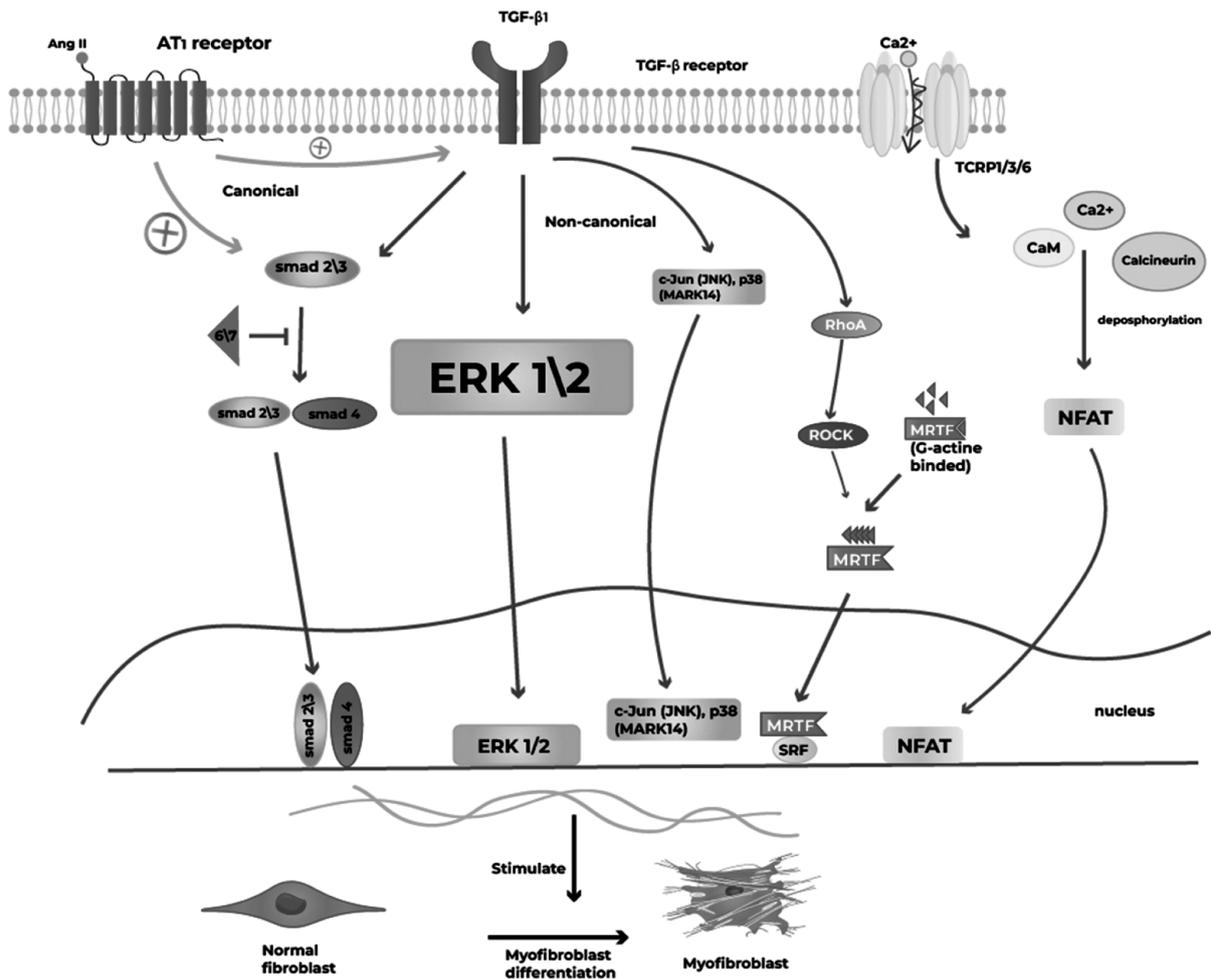


Рис. 2. Схема активации миофибробластов

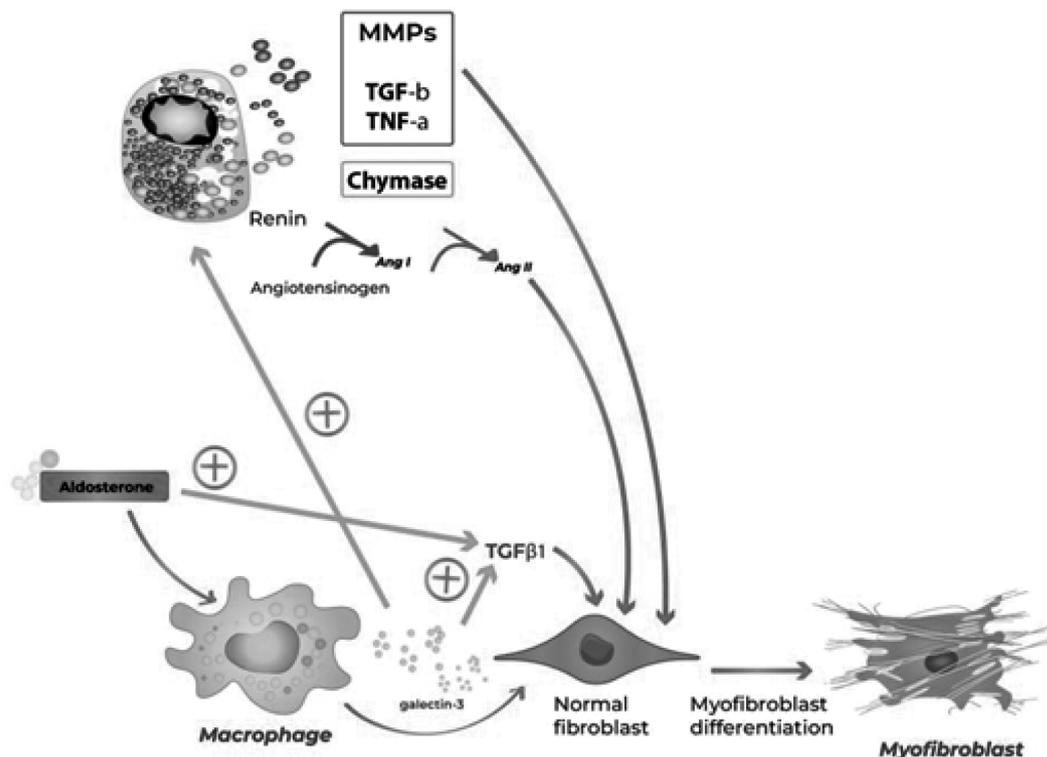


Рис. 3. Спектр секреции тучной клетки способствующий фиброзу

Стоит отметить, что по современным оценкам главным источником миофибробластов сердца являются именно резидентные фибробласты. [6]

Исходя из вышеизложенной информации мы можем сделать вывод о главенствующей роли (TGF)-β1 в развитии фиброза и необходимости сосредоточения на анализе путей механизмов передачи сигнала (TGF)-β1.

Так, механизме передачи сигнала (TGF)-β1 выделяют два пути: канонический и неканонический.

Канонический путь начинается взаимодействием (TGF)-β1 с соответствующими рецепторами 1 и 2 типа. Каскад реакций начинается с фосфорилирования и дальнейшей активацией белков семейства SMAD — SMAD2 и SMAD3, которые затем взаимодействуют со SMAD4. Данный комплекс мигрирует в ядро, влияя на внутриклеточную транскрипцию, влияя на генную программу Col1A (синтез коллагена), Acta2 (синтез гладкомышечного актина), VIM (синтез виментина). Помимо этого, существуют белки SMAD6 и SMAD7, которые предотвращают накопление избыточного количества SMAD2,3,4. Это подтверждается рядом работ.

Так, в ходе исследования было выяснено, что у мышей db/db (линия мышей с наличием ожирения, сахарного диабета 2-го типа и дислипидемии, C57Bl/Ks-db+/+m), у которых отсутствует SMAD3 повышается уровень MMP, развивается дилатация миокарда и аорты. Гистохимиче-

ский анализ также показывает уменьшенное содержание коллагена, что указывает на повышенную деградацию экстрацеллюлярного матрикса. [14]

Другое же исследование указывает на то, что фибробласт, перегруженный трансфицированным SMAD7, показывает относительно низкую экспрессию коллагена I и III типов. При этом экспрессия SMAD7 в постинфарктном рубце была снижена. [15]

Неканоничный путь же опосредуется через TGFβ-активируемую киназу (TAK-1), что далее активирует митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК): c-Jun (JNK), p38 (МАРК14)

Другой путь транскрипционной регуляции активности фибробластов лежит через другой транскрипционный фактор — сывороточный фактор ответа (SRF), через активацию промоторов, содержащих определенную последовательность ДНК — CArG box, с которой SRF связывается через участок MADS-box. Главным стимулом увеличения экспрессии α-SMA является взаимодействие SRF с миокардин-родственным транскрипционным фактором (MRTF)-A. Этот фактор изначально взаимодействует с G-актином. Однако, в случае избыточной полимеризации F-актина заметно снижается количество G-актина. В таких условиях, когда (MRTF)-A не хватает субстрата для связывания, он проникает в ядро для дальнейшего связывания с SRF, контролируя активность фибробластов и их трансдифференцировку в миофибробласты.

При том, чем ниже уровень MRTF-A, тем менее выражен процесс рубцевания. [16]

Сам же MRTF-A часто находится в неактивной форме, активируясь, главным образом, за счет активационной реформации актинового цитоскелета с пробуждением сигнального пути через Rho-Rho киназу (ROCK), которая, в свою очередь, активируется RhoA через (TGF)-β1-зависимый путь. [28]

Так, например, симвастатин — препарат группы статинов, блокирующий ГМГ-КоА-редуктазу, способен снижать синтез изопреноидов — геранилгеранилпирофосфата (GGPP) и фарнезилпирофосфата (FPP) через ингибирование мевалонатного пути, который ответствен за пренилирование сигнальных белков Rho-ГТФаз, тем самым снижая уровень RhoA и, соответственно, пролиферацию миофибробластов. [17]

Повышение уровня Ca²⁺ также способно влиять на фиброз. Так Ca²⁺ способен связывать кальциневрин (Cn) с кальмодулином, приводя тем самым к освобождению сайта CnA, что стимулирует дефосфорилирование ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), которые затем увеличивают экспрессию генов, способствующих гипертрофии миокарда (Col3, MRTF-A, ACTA2). Через этот путь действует фактор роста фибробластов 23 (FGF23). Однако, исходя из последних исследований можно получить данные о том, что корейская травяная формула Дохонсамул-тан, используемая для лечения синдрома застоя крови, ингибирует фиброз и ослабляет гипертрофию миокарда за счет ингибирования по двум сигнальным путям: Cn/NFAT и TGF-β/Smad2, но стоит отметить, что мишени, на которые действует вещество, остаются неизвестными [18].

Помимо этого, запуск дифференцировки фибробластов может быть вызван активацией ренин-ангиотензиальдостероновой системы за счет способности альдостерона к регуляции выработки (TGF)-β1, а также активации (TGF)-β1/ERK пути (рис. 4) и фактора роста соединительной ткани (CTGF) через активацию рецепторов к ангиотензину 1 типа (AT1) и минералокортикоидных рецепторов (MR) [4]. Альдостерон, к тому же, способствует миграции лейкоцитов за счет экспрессии молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM)-1, Е-селектина и молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), что поддерживает воспалительный процесс [19]. Ангиотензин II повышает уровень мономеров SMAD2 и SMAD3, тем самым усиливая передачу через (TGF)-β1 [20].

Основной спецификой, отличающей миофибробласты от фибробластов, является наличие сократительной способности ввиду наличия в структуре клетки сократительных филаментов и повышенного уровня секреции компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Таким образом, процесс фиброза, в сущности, представляет собой нарушение баланса синтеза и деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ECM) с преобладанием синтеза.

Учитывая патогенез фиброза, мы можем выделить наиболее перспективные элементы для последующей неинвазивной диагностики фиброза по уже имеющимся литературным источникам.

Галектин-3

Галектины являются белками семейства лектинов и обладают огромным спектром в регуляции разных

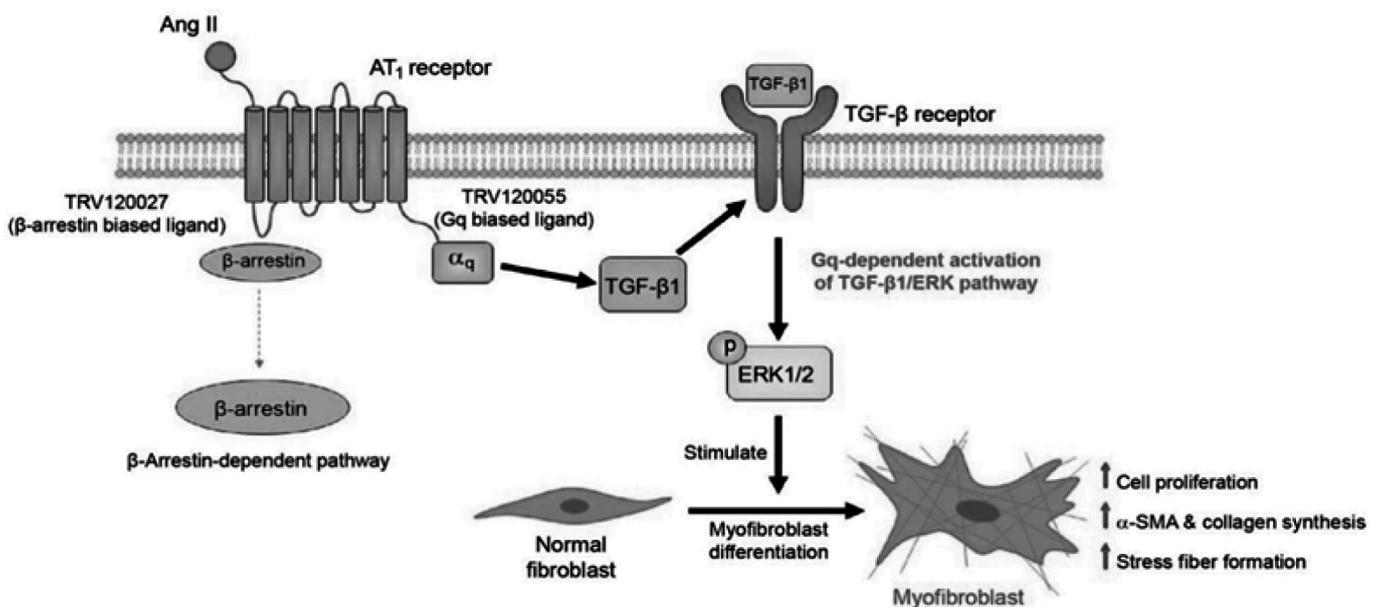


Рис. 4. Регуляция (TGF)-β1-зависимого пути с помощью Ангиотензина II

физиологических процессов, принимая участие в механизмах воспаления, дифференцировки и роста клеток, апоптозе, регенерации. Наиболее изученным на сегодняшний день является галектин-3, отличающийся от остальных представителей семейства наличием химерной структуры и способности к образованию пентамеров. Основным его источником являются макрофаги, фибробласты, эозинофилы, тучные клетки. Его эффект в развитии фиброза связан с образованием решетчатого комплекса, который способен связывать (TGF)- β , тем самым пролонгируя его эффект. [22] Так блокада галектина-3 с помощью модифицированного цитрусового пектина предотвращала повышение уровня (TGF)- β и CTGF, фибронектина, виментина, α -актина гладкомышечных клеток, снижала экспрессию коллагена I типа [21]

Также галектин-3 оказывает иммуномодулирующее свойство, привлекая большее количество макрофагов, активируя их и стимулируя дегрануляцию тучных клеток [24].

Framingham Heart Study отмечает, что содержание галектина-3 более 17,8 нг/мл связано с высоким риском неблагоприятного исхода сердечной недостаточности [23]. В ходе первого проведенного исследования по уровню содержания галектина-3 среди населения было установлено, что существует слабая корреляция между повышением уровня галектина-3 и развитием гипертензии, гиперхолестеринемии, являющихся факторами риска для развития фиброза миокарда, что, вероятно, указывает на то, что эти факторы слабо влияют на уровень выделения галектина-3. [25]

При этом сам по себе галектин-3 не может быть использован для первичной диагностики фиброза миокарда и, тем более, для корреляционного анализа стадии развития фиброза. Рациональным применением послужит его использование для прогноза исхода сердечной недостаточности, т.к. уровень галектина-3 может быть повышен при фиброзе других органов (в т.ч. печени), аутоиммунных заболеваниях, метастазирующем раке, почечной дисфункции. [24]

Маркеры продукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса

При синтезе белков экстрацеллюлярного матрикса выделяются маркеры, которые свидетельствуют о процессах дегградации или образования коллагена. Среди них: сывороточный аминотерминальный пропептид типа I (PINP) и типа III (PIIINP), а также карбокситерминальный телопептид типа I (ICTP)

Так в ходе исследования на 63 пациентах со стабильной ИБС выраженность фиброза коррелировала параллельно с увеличением PIIINP. Также у пациентов повышался уровень галектина-3. [29]

Генная экспрессия

Ранее проведенные исследования генной экспрессии на фоне постинфарктного фиброза свидетельствуют о повышении более чем в 3 раза генов, ответственных за экспрессию белков экстрацеллюлярного матрикса, являющихся маркерами миофибробластов (COL1A1, ACTA2, VIM, CTGF), а также TGFB1, TGFB1R1, AGTR1 [12]

Другое же исследование показывает заметное увеличение у пациентов ряда элементов, составляющих картину иммобилизирующего интерстициального фиброза (группа 1) в сравнении с пациентом без заболеваний ССС (группа 2) [27]. Были получены такие результаты:

- экспрессия MMP-9: 14691 ± 5256 в 1 мм^2 (I группа), 7116 ± 2831 в 1 мм^2 (II группа), $p = 0,0001$
- количество фибронектина: 3354 ± 719 в 1 мм^2 (I группа), 1635 ± 557 в 1 мм^2 (II группа), $p = 0,00003$
- прямое выявление объема волокон коллагена 1: 4673 ± 1292 в 1 мм^2 (I группа), 2269 ± 887 в 1 мм^2 (II группа), $p = 0,0001$
- прямое выявление объема волокон коллагена 3: III типа: 6959 ± 1385 в 1 мм^2 (I группа), 2566 ± 568 в 1 мм^2 (II группа), $p = 0,00001$.

При этом специфичными для ранней стадии фиброза отмечаются MMP-9 и Тенасцин-С — гликопротеин, играющий роль в модуляции клеточной адгезии и передаче сигнальных путей (в норме не выделяется). [27]

Обсуждение

Одной из проблем вышеуказанных методик является погрешность, обоснованная сопряженными с фиброзом нарушениями в организме. Частым исходом фиброза является наличие возникновения декомпенсированной сердечной недостаточности (СН), что приводит к возникновению циркуляторной гипоксии и, как следствие, увеличению уровня воспалительных цитокинов, которые также могут стимулировать активацию фибробластов. Кроме того, в условиях развития СН с застоем крови в малом кругу кровообращения нарушается перфузия почек, что приводит к развитию почечной недостаточности и уменьшению выделительной функции. В совокупности эти факторы влияют на интерпретацию результатов рассмотрения отдельных компонентов иммунного ответа со степенью развития фиброза миокарда, часто предоставляя недостоверные результаты. Хотя, как отмечается, декомпенсация СН не влияет на уровень галектина-3. Также определенные маркеры не являются специфичными для фиброза и могут играть диагностическую роль лишь в комплексе с другими более избирательными маркерами, либо же быть компонентом дифференциальной диагностики.

ВЫВОД

Проведя анализ данных литературных источников, можно сделать вывод о роли клеточного механизма в возникновении фиброза миокарда. При этом отмечается ряд лекарственных взаимодействий, связанных с определенными компонентами клеточной реакции, что позволяет подтвердить достоверность участия этих

компонентов в патогенезе фиброза миокарда. С другой стороны это даёт возможность рассмотреть новые подходы терапии фиброза миокарда, основываясь на точной теории для выбора точки приложения лечения. Нами также был установлен перечень закономерностей, которые способны показать свою эффективность для быстрой и качественной неинвазивной диагностики фиброза миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики. Число умерших по основным классам причин смерти
2. Сержантова Наталья Александровна. «ОБЗОР МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА МИОКАРДА» Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль, no. 2 (44), 2023, pp. 104–115.
3. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med.* 2019 Feb;65:70-99. doi: 10.1016/j.mam.2018.07.001. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30056242.
4. Schreier B, Rabe S, Schneider B, Ruhs S, Grossmann C, Hauptmann S, Blessing M, Neumann J, Gekle M. Aldosterone/NaCl-induced renal and cardiac fibrosis is modulated by TGF- β responsiveness of T cells. *Hypertens Res.* 2011 May;34(5):623–9. doi: 10.1038/hr.2011.16. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21346767.
5. Lighthouse JK, Small EM. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Feb;91:52–60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.016. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26721596; PMCID: PMC4764462.
6. Moore-Morris T, Guimarães-Camboa N, Banerjee I, Zambon AC, Kisseleva T, Velayoudon A, Stallcup WB, Gu Y, Dalton ND, Cedenilla M, Gomez-Amaro R, Zhou B, Brenner DA, Peterson KL, Chen J, Evans SM. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis. *J Clin Invest.* 2014 Jul;124(7):2921–34. doi: 10.1172/JCI74783. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24937432; PMCID: PMC4071409.
7. Tai Y, Woods EL, Dally J, Kong D, Steadman R, Moseley R, Midgley AC. Myofibroblasts: Function, Formation, and Scope of Molecular Therapies for Skin Fibrosis. *Biomolecules.* 2021 Jul 23;11(8):1095. doi: 10.3390/biom11081095. PMID: 34439762; PMCID: PMC8391320.
8. Альфукаха М.М.М., and Муталова Э.Г.. «НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА МИОКАРДА» Медицинский вестник Башкортостана, vol. 15, no. 6 (90), 2020, pp. 154–162
9. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014 Feb;71(4):549–74. doi: 10.1007/s00018-013-1349-6. Epub 2013 May 7. PMID: 23649149; PMCID: PMC3769482.
10. Legere SA, Haidl ID, Légaré JF, Marshall JS. Mast Cells in Cardiac Fibrosis: New Insights Suggest Opportunities for Intervention. *Front Immunol.* 2019 Mar 28;10:580. doi: 10.3389/fimmu.2019.00580. PMID: 31001246; PMCID: PMC6455071.
11. Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Endothelial to Mesenchymal Transition: Role in Physiology and in the Pathogenesis of Human Diseases. *Physiol Rev.* 2019 Apr 1;99(2):1281–1324. doi: 10.1152/physrev.00021.2018. PMID: 30864875; PMCID: PMC6734087.
12. Барбараш О.Л., Кутихин А.Г., Печерина Т.Б., Тарасов Р.С., Кашталап В.В., Федорова Н.В., Богданов Л.А., Хрячкова О.Н., and Седых Д.Ю.. «МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПРИ ПОСТИНФАРКТНОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА» *Фундаментальная и клиническая медицина*, vol. 7, no. 1, 2022, pp. 17–30.
13. D'Souza KM, Biwer LA, Madhavpeddi L, Ramaiah P, Shahid W, Hale TM. Persistent change in cardiac fibroblast physiology after transient ACE inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 Oct;309(8):H1346–53. doi: 10.1152/ajpheart.00615.2015. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26371174.
14. Biernacka A, Cavallera M, Wang J, Russo I, Shinde A, Kong P, Gonzalez-Quesada C, Rai V, Dobaczewski M, Lee DW, Wang XF, Frangogiannis NG. Smad3 Signaling Promotes Fibrosis While Preserving Cardiac and Aortic Geometry in Obese Diabetic Mice. *Circ Heart Fail.* 2015 Jul;8(4):788–98. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001963. Epub 2015 May 18. PMID: 25985794; PMCID: PMC4512850.
15. Wang B, Hao J, Jones SC, Yee MS, Roth JC, Dixon IM. Decreased Smad 7 expression contributes to cardiac fibrosis in the infarcted rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 May;282(5):H1685–96. doi: 10.1152/ajpheart.00266.2001. PMID: 11959632.
16. Small EM, Thatcher JE, Sutherland LB, Kinoshita H, Gerard RD, Richardson JA, Dimaio JM, Sadek H, Kuwahara K, Olson EN. Myocardin-related transcription factor-a controls myofibroblast activation and fibrosis in response to myocardial infarction. *Circ Res.* 2010 Jul 23;107(2):294–304. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223172. Epub 2010 Jun 17. PMID: 20558820; PMCID: PMC2921870.
17. Copaja M, Venegas D, Aránguiz P, Canales J, Vivar R, Catalán M, Olmedo I, Rodríguez AE, Chiong M, Leyton L, Lavandero S, Díaz-Araya G. Simvastatin induces apoptosis by a Rho-dependent mechanism in cultured cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011 Aug 15;255(1):57–64. doi: 10.1016/j.taap.2011.05.016. Epub 2011 May 30. PMID: 21651924.
18. Hong MH, Jang YJ, Yoon JJ, Lee HS, Kim HY, Kang DG. Dohongsamul-tang inhibits cardiac remodeling and fibrosis through calcineurin/NFAT and TGF- β /Smad2 signaling in cardiac hypertrophy. *J Ethnopharmacol.* 2024 Jan 10;318(Pt A):116844. doi: 10.1016/j.jep.2023.116844. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37453625.
19. Crompton M, Skinner LJ, Satchell SC, Butler MJ. Aldosterone: Essential for Life but Damaging to the Vascular Endothelium. *Biomolecules.* 2023 Jun 17;13(6):1004. doi: 10.3390/biom13061004. PMID: 37371584; PMCID: PMC10296074.
20. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008 Jan;214(2):199–210. doi: 10.1002/path.2277. PMID: 18161745; PMCID: PMC2693329.
21. Ibarrola J, Matilla L, Martínez-Martínez E, Gueret A, Fernández-Celis A, Henry JP, Nicol L, Jaisser F, Mulder P, Ouvrard-Pascaud A, López-Andrés N. Myocardial Injury After Ischemia/Reperfusion Is Attenuated By Pharmacological Galactin-3 Inhibition. *Sci Rep.* 2019 Jul 3;9(1):9607. doi: 10.1038/s41598-019-46119-6. PMID: 31270370; PMCID: PMC6610618.

22. Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, Fortunato G. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 3;21(23):9232. doi: 10.3390/ijms21239232. PMID: 33287402; PMCID: PMC7731136.
23. Щукин Ю.В., Березин И.И., Медведева Е.А., Селезнев Е.И., Дьячков В.А., and Слатова Л.Н. «О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитрозилирующего стресса у больных хронической сердечной недостаточностью» *Российский кардиологический журнал*, no. 2 (100), 2013, pp. 45–49.
24. Драпкина О.М., Деева Т.А. ГАЛЕКТИН-3 — БИОМАРКЕР ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. *Российский кардиологический журнал.* 2015;(9):96-102.
25. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, Bakker SJ, van der Harst P. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med.* 2012 Jul;272(1):55–64. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22026577.
26. Liu M, López de Juan Abad B, Cheng K. Cardiac fibrosis: Myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Jun;173:504-519. doi: 10.1016/j.addr.2021.03.021. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33831476; PMCID: PMC8299409.
27. Шевченко Ю.Л., Плотницкий А.В., Судиловская В.В., Дубова Е.Д., and Ульбашев Д.С. «МОРФОЛОГИЯ И МАРКЕРЫ ИММОБИЛИЗИРУЮЩЕГО ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА СЕРДЦА» *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*, vol. 17, no. 3, 2022, pp. 84–93.
28. Moon MY, Kim HJ, Kim MJ, Uhm S, Park JW, Suk KT, Park JB, Kim DJ, Kim SE. Rap1 regulates hepatic stellate cell migration through the modulation of RhoA activity in response to TGF- β 1. *Int J Mol Med.* 2019 Aug;44(2):491–502. doi: 10.3892/ijmm.2019.4215. Epub 2019 May 30. PMID: 31173168; PMCID: PMC6605627.
29. Lepojärvi ES, Piira OP, Pääkkö E, Lamentausta E, Risteli J, Miettinen JA, Perkiömäki JS, Huikuri HV, Junttila MJ. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties. *Front Physiol.* 2015 Jul 13;6:200. doi: 10.3389/fphys.2015.00200. PMID: 26217237; PMCID: PMC4499700.

© Соколова Алена Игоревна (alena.ssokolova@yandex.ru); Ребров Дмитрий Станиславович (rebrov.dmitriy80@gmail.com);
Лушникова Мария Алексеевна (marialushnicova@gmail.com); Черкасова Юлия Баходуровна (yulia2011vika@yandex.ru);
Королева Марина Владимировна (dom943@rambler.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»