

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-17-30>

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПРИ ПОСТИНФАРКТНОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА

БАРБАРАШ О.Л., КУТИХИН А.Г., ПЕЧЕРИНА Т.Б.*, ТАРАСОВ Р.С., КАШТАЛАП В.В., ФЕДОРОВА Н.В., БОГДАНОВ Л.А., ХРЯЧКОВА О.Н., СЕДЫХ Д.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Резюме

Несмотря на высокую распространенность и клиническую значимость фиброза миокарда, молекулярно-генетические факторы его реализации в постинфарктном периоде остаются предметом дискуссий.

Цель. Выявление молекулярных маркеров фиброза миокарда при его постинфарктном ремоделировании.

Материалы и методы. При проведении плановой коронаровентрикулографии выполнялась эндомикардиальная биопсия миокарда пораженных и интактных областей межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка 7 пациентов с перенесенным передним распространенным инфарктом миокарда. Получены биоптаты фиброзированного и прилежащего здорового миокарда, которые были механически разделены на два равных сегмента и подвергнуты: 1) гомогенизации с последующим выделением РНК, синтезом кДНК и анализом генной экспрессии при помощи количественной полимеразной цепной реакции; 2) фиксации в формалине и заключению в парафин с дальнейшим окрашиванием по ван Гизону для гистологической верификации фиброза.

Результаты. Обнаружено, что экспрессия генов *ACTA2*, *VIM*, *CTGF*, *COL1A1*, *TGFB1*, *TGFBR1*, *AGTR1*, *CCL2* и *TNF* в фиброзированном миокарде более чем в три раза выше, чем в прилежащем здоровом миокарде, что может отражать активный синтез белков экстрацел-

люлярного матрикса миофибробластами, дифференцирующимися из синтетически неактивных фибробластов в процессе развития фиброза миокарда, который сопровождается асептическим воспалением.

Заключение. Впервые показано, что гены *AGTR1*, *CCL2* и *TNF* могут быть вовлечены в развитие фиброза у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда; подтверждена значимость генов *ACTA2*, *VIM*, *CTGF*, *COL1A1*, *TGFB1* и *TGFBR1* для этого патологического процесса.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фиброз миокарда, молекулярные маркеры, гены *AGTR1*, *CCL2*, *TNF*.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИР НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 (период выполнения 2022-2026 гг.) «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – член-корреспондент РАН О.Л. Барбараш), № госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022 г.

Для цитирования:

Барбараш О.Л., Кутихин А.Г., Печерина Т.Б., Тарасов Р.С., Кашталап В.В., Федорова Н.В., Богданов Л.А., Хрячкова О.Н., Седых Д.Ю. Молекулярные маркеры фиброза при постинфарктном ремоделировании миокарда. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 17-30. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-17-30>

*Корреспонденцию адресовать:

Печерина Тамара Борзалиевна, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, E-mail: tb.pechorina@gmail.com

© Барбараш О.Л. и др.

ORIGINAL RESEARCH

MOLECULAR MARKERS OF CARDIAC FIBROSIS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Olga L. Barbarash, Anton G. Kutikhin, Tamara B. Pecherina *, Roman S. Tarasov, Vasilii V. Kashtalap, Natalia V. Fedorova, Leo A. Bogdanov, Oksana N. Hryachkova, Darja Yu. Sedykh

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To perform a screening for molecular markers of cardiac fibrosis upon myocardial infarction.

Materials and Methods. We carried out echocardiography-guided endomyocardial biopsy of affected and intact interventricular septum segments of 7 patients with anterior myocardial infarction. Fibrotic and adjacent intact cardiac tissue was dissected into 2 equal segments and: 1) homogenised with the further RNA extraction, reverse transcription, and quantitative polymerase chain reaction; 2) fixed in formalin and embedded into paraffin with the further van Gieson staining for the histological verification of cardiac fibrosis.

Results. We found that the expression of *AC-TA2*, *VIM*, *CTGF*, *COL1A1*, *TGFB1*, *TGFBR1*, *AGTR1*, *CCL2* and *TNF* genes in fibrotic cardiac tissue was ≥ 3 -fold higher as compared with the adjacent intact myocardium reflective of active ex-

tracellular matrix production by fibroblast-derived myofibroblasts.

Conclusion. We have for the first time shown *AGTR1*, *CCL2*, and *TNF* genes as candidates for post-infarction cardiac fibrosis in addition to *AC-TA2*, *VIM*, *CTGF*, *COL1A1*, *TGFB1*, and *TGFBR1* genes.

Keywords: myocardial infarction, cardiac fibrosis, molecular markers, *AGTR1*, *CCL2*, *TNF*.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This research was funded by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0419-2022-0002 “Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbid conditions”.

For citation:

Olga L. Barbarash, Anton G. Kutikhin, Tamara B. Pecherina, Roman S. Tarasov, Vasilii V. Kashtalap, Natalia V. Fedorova, Leo A. Bogdanov, Oksana N. Hryachkova, Darja Yu. Sedykh. Molecular markers of cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 17-30. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-17-30>

****Corresponding author:**

Dr. Tamara B. Pecherina, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: tb.pechorina@gmail.com
© Olga L. Barbarash, et al.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), представляющая собой основное осложнение ишемической болезни сердца (в том числе инфаркта миокарда (ИМ)), характеризуется развитием прогрессирующего интерстициального фиброза миокарда, приводящего к снижению эластичности, сократимости и электрической проводимости сердечной мышцы [1, 2]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, ХСН остается ведущей причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 3]. Поскольку постинфарктный фиброз миокарда

является одной из основных причин, обуславливающих тяжесть ХСН после ИМ [1, 2], представляется актуальным изучение его патогенетических маркеров. Фибротическое ремоделирование миокарда характеризуется избыточным отложением белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) сердечными фибробластами [4–6]. Повышение плотности и, соответственно, ригидности ЭЦМ снижает сократительную способность миокарда и ускоряет прогрессирование ХСН [7]. Наряду со снижением сократимости фиброз миокарда также может нарушать электрическое сцепление кардиомиоцитов пу-

тем их разделения избыточным синтезом белков ЭЦМ [1, 2, 5]. Кроме того, фиброз миокарда приводит к снижению плотности капилляров и развитию хронической тканевой гипоксии кардиомиоцитов, что постепенно приводит к их гибели [1, 2, 5]. Важно отметить, что фиброз миокарда коррелирует не только с тяжестью ХСН, но и с риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, повышая частоту внезапной сердечной смерти [8]. Особый интерес представляет поиск молекулярно-генетических факторов постинфарктного фиброза миокарда, поскольку это имеет непосредственную ценность для диагностики тяжести ХСН [9, 10], а также будет способствовать разработке антифибротических препаратов [11, 12]. Несмотря на первоначальные ожидания [13], лучевые диагностические маркеры фиброза и ремоделирования миокарда не показали более высокой эффективности при оценке риска у пациентов с ХСН по сравнению с молекулярными [14, 15].

ИМ сопровождается некрозом участка мышечной ткани сердца с последующим развитием соединительной ткани (очаговый постинфарктный фиброз), формирующейся вследствие низкого регенеративного потенциала миокарда [1, 2]. Кроме того, к диффузному фиброзу миокарда могут приводить и первичные факторы риска ишемической болезни сердца, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и метаболический синдром [5, 16]. В норме сердечные фибробласты поддерживают гомеостаз ЭЦМ, который обеспечивает структурную основу для кардиомиоцитов, распределяет механические силы по сердечной ткани и проводит электрический потенциал [17, 18]. Однако по сравнению с другими органами сердце обладает малым регенеративным потенциалом, в связи с чем процессы репарации сердечной ткани при ишемии заключаются в распаде и поглощении подвергшихся некрозу кардиомиоцитов, после чего следует образование патологической фиброзной ткани сердечными фибробластами для сохранения структуры и предотвращения разрыва миокарда [1, 2, 5]. При этом фибробласты дифференцируются в миофибробласты для ускоренной секреции белков ЭЦМ [1, 2, 5]. Таким образом, как первичный, так и постинфарктный фиброз миокарда характеризуется избыточным отложением ЭЦМ, синтезируемого сердечными фибробластами, что ускоряет прогрессирование

ХСН [1, 2, 5]. Ремоделирование и фиброз являются неизбежными компенсаторно-приспособительными процессами восстановления миокарда в ответ на некроз. Предполагается, что за развитие постинфарктного фиброза миокарда может быть в значительной степени ответственен путь трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), который действует через соответствующие рецепторы (TGFB1, TGFB2 и TGFB3) и транскрипционные факторы семейства SMAD (SMAD2, SMAD3 и SMAD4) и запускает дифференцировку фибробластов в миофибробласты, усиливая их синтетическую активность [19]. Дифференцировка фибробластов в миофибробласты отражается усилением экспрессии альфа-гладкомышечного актина в дополнение к маркеру клеток мезенхимального ряда виментину [20]. Кроме того, TGF- β также способен индуцировать синтез TGF- β -активируемой киназы 1 (TAK1/MAP3K7) и p38-семейства митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK11, MAPK12, MAPK13, MAPK14), которые способствуют апоптозу кардиомиоцитов и синтезу сердечными фибробластами белков ЭЦМ [21]. Синтетическая активность сердечных миофибробластов регулируется мощными вазоконстрикторами адреналином, ангиотензином II и эндотелином-1 (EDN1) через соответствующие рецепторы (ADRB2, AGTR1, EDNRA, EDNRB) [22-26], G-белок-связанные рецепторы [27] и транскрипционные факторы миокардин-ассоциированный транскрипционный фактор A (MRTF-A) и фактор сывороточного ответа (SRF) [28, 29]. Свой вклад в развитие фиброза миокарда вносят и секретируемые сердечными фибробластами медиаторы воспаления, такие как моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP-1/CCL2), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL1B) и интерлейкин-6 (IL6), которые стимулируют их пролиферацию и синтез белков ЭЦМ в аутокринной и паракринной манере [30-34]. Синтетический профиль сердечных фибробластов отражается синтезом и секрецией фактора роста соединительной ткани (CTGF) [35], семейства фактора роста тромбоцитов (PDGFA, PDGFB, PDGFC, PDGFD) [36], коллагена I типа [37, 38] и фибронектина [38]. В целом можно предположить, что открытие патогенетических и диагностических маркеров, объективно отражающих развитие фиброза миокарда, могло бы способствовать разработке таргетной терапии для лечения данной патологии [11, 12].

Цель исследования

Выявление молекулярно-генетических маркеров фиброза миокарда при его постинфарктном ремоделировании.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены 7 пациентов с ранее перенесенным ИМ передней стенки левого желудочка, госпитализированных в НИИ КПССЗ для выполнения плановой коронаровентрикулографии (КВГ) с целью уточнения показаний к хирургической реваскуляризации миокарда. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, Американского общества по лечению ХСН и Европейского общества кардиологов [39], предварительно у всех пациентов были определены клинические показания к выполнению эндомиокардиальной биопсии миокарда (ЭБМ). Основные показания для проведения ЭБМ: дифференциальный диагноз с дилатационной кардиомиопатией; невозможность клинически исключить идеопатические нарушения ритма и проводимости; дифференциальный диагноз с гипертрофической кардиомиопатией; а также быстро прогрессирующая застойная сердечная недостаточность.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен объединенным локальным этическим комитетом учреждения. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение ЭБМ в качестве исследования.

Все пациенты были мужского пола (средний возраст $59,7 \pm 9,04$ лет) и ранее перенесли эффективное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием инфаркт-зависимой коронарной артерии. Всем больным проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ) на аппарате экспертного класса с визуализацией зон акинезии (Sonos 2500, Hewlett Packard). По данным ЭХО-КГ у всех больных отмечались признаки сформировавшейся постинфарктной аневризмы левого желудочка с систолической дисфункцией миокарда в виде промежуточного снижения показателя фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до $49,3 \pm 4,59\%$. В анамнезе пациентов имелись указания на наличие нарушений липидного обмена – у 4 (57,14%), артериальной гипертензии – у 6 (85,71%), са-

харного диабета 2-го типа – у 2 (28,57%), нестенозирующего церебрального атеросклероза – у 6 (85,71%), ожирения по индексу массы тела – у 4 (54,14%), желудочковой экстрасистолы 3 градации по Лауну – у 2 (28,57%). Клинические признаки стенокардии в пределах 2-го функционального класса по Канадской классификации были определены у 2 (28,57%) пациентов, проявления ХСН 1–2 класса по Нью-Йоркской классификации наблюдались у 6 (85,71%) больных. Все пациенты принимали антиагреганты, бета-блокаторы, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Двое пациентов с сахарным диабетом 2-го типа регулярно принимали пероральную гипогликемическую терапию. При проведении КВГ в рамках плановой госпитализации в НИИ КПССЗ зоны гипо- и акинезии миокарда регистрировались лишь у 2 (28,57%) пациентов, рестеноз в области ранее установленных стентов был выявлен у 1 (14,28%) больного и не достигал 40%, у 4 (54,14%) других пациентов были выявлены значимые поражения коронарного русла в другом сосудистом бассейне.

Эндомиокардиальная биопсия

У всех пациентов забирались образцы фиброзированного миокарда посредством ЭБМ в области передней или передне-верхушечной области ЛЖ после предварительно выполненной левой вентрикулографии с визуализацией контуров ЛЖ в систолу и диастолу, исключения внутрижелудочкового тромбоза и подтверждения акинеза соответствующей локализации для прицельной ЭБМ фиброзированного миокарда. Образцы условно интактного миокарда (без фибротических изменений) были получены путем ЭБМ правого желудочка (ПЖ). Процедура ЭБМ выполнялась в условиях катетеризационной лаборатории, оснащенной ангиографической установкой Innova 2100 (General Electric). Оценка гемодинамических параметров и электрокардиографический контроль осуществлялся при помощи физиологической станции Solar (General Electric). Использовали местную анестезию (новокаин, лидокаин или бупивакаин), мониторинг ЭКГ, артериального давления, сатурации кислорода, флюороскопический контроль. Умеренной гипокоагуляции достигали путем внутривенного введения нефракционированного гепарина в дозе 25–30 международных единиц (МЕ) на 1 кг массы тела пациента (в среднем 2,0–2,5 тыс. МЕ).

Для ЭБМ ЛЖ использовали доступ через правую общую бедренную артерию (ОБА). После анестезии и пункции в ОБА по проводнику устанавливали интродьюсер 10 F. После выполнения левой вентрикулографии в правой кося проекции под углом 45–60 градусов через катетер pig-tail 6 F с объемом рентгенконтрастного вещества 30–40 мл при скорости введения 15–20 мл/сек., биоптом Cordis Bipal 7 длиной 104 см (Cordis) заводили в ЛЖ по проводниковому катетеру, которым в свою очередь катетеризировали ЛЖ с использованием катетера pig-tail 6 F на проводнике 0,035". При выходе из доставляющего катетера в свободную полость ЛЖ режущие чашечки биоптома открывали на небольшом расстоянии от миокарда ЛЖ. Далее продвигали биоптом до соприкосновения его режущих чашечек с миокардом ЛЖ. После этого приводили биоптом в закрытое состояние, что позволяло фиксировать биоптат внутри чашечек биоптома. Биоптом в закрытом состоянии заводили в систему доставки и выводили наружу, после чего биоптат удаляли из чашечек биоптома при помощи иглы и помещали в пробирку. Для исследования последовательно забирали от 2 до 4 фрагментов ЛЖ.

Для ЭБМ ПЖ использовали доступ через правую общую бедренную вену (ОБВ). После анестезии и пункции в ОБВ по проводнику устанавливали интродьюсер 10 F. В качестве биоптома использовали гибкий биоптом Cordis Bipal 7 длиной 104 см (Cordis). Данный биоптом заводили в ПЖ по проводниковому катетеру, которым в свою очередь катетеризировали ПЖ с использованием катетера pig-tail 6 F на проводнике 0,035". Методология взятия образцов из ПЖ существенно не отличалась от таковой при биопсии миокарда ЛЖ, которая была описана выше. Для исследования последовательно забирали от 2 до 4 фрагментов ПЖ.

После завершения процедуры ЭБМ интродьюсеры из ОБА и ОБВ удаляли, осуществляли компрессионный гемостаз в области пункции в течение 10–15 минут, после чего накладывали давящую повязку на срок от 12 до 24 часов, предписывая строгий постельный режим для пациента и не компрометируя кровотоки в конечности. В течение всего времени выполнения процедуры ЭБМ, гемостаза и последующего наблюдения у пациентов тщательно мониторировали гемодинамику. При подозрении на гемотампонаду в экстренном порядке выполняли ЭХО-КГ.

Гистологическая верификация фиброза миокарда и пробоподготовка образцов миокарда к анализу генной экспрессии

После ЭБМ (пораженные и интактные области межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка) 7 пациентов, перенесших передний распространенный ИМ, биоптаты фиброзированного и прилежащего интактного миокарда (всего 14 биоптатов, по 7 в каждой группе) были механически разделены на два равных сегмента: один для гистологической верификации фиброза миокарда и один для анализа генной экспрессии. Таким образом, особенности генной экспрессии в фиброзированном и нормальном миокарде были изучены на тканях, забранных у одних и тех же пациентов, что позволило исключить индивидуальные различия между пациентами в развитии постинфарктного фиброза миокарда. Гистологическая верификация фиброза миокарда проводилась при помощи окрашивания по ван Гизону после фиксации биоптатов в формалине и заключении в парафин по стандартной методике.

Для анализа различий в генной экспрессии между фиброзированным и здоровым миокардом соответствующие сегменты биоптатов были гомогенизированы (гомогенизатор Fast-Prep-24, MP Biomedicals) с последующим выделением РНК из гомогенатов согласно классической методике (TRI Reagent, каталожный номер T9424, Sigma) и обратной транскрипцией для синтеза кДНК (термоциклер Veriti, Applied Biosystems, набор High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit, каталожный номер 4368814, Applied Biosystems). Количественная оценка и контроль качества выделенных нуклеиновых кислот проводились при помощи спектрофотометрии на приборе NanoDrop 2000 (Thermo Scientific).

Анализ генной экспрессии

В соответствии с основными звеньями патогенеза постинфарктного фиброза миокарда в фиброзированном и прилежащем здоровом миокарде методом количественной полимеразной цепной реакции была оценена экспрессия следующих генов: *TGFB1*, *TGFB2*, *TGFB3*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *TGFBR3*, *SMAD2*, *SMAD3*, *SMAD4*, *MAP3K7*, *MAPK11*, *MAPK12*, *MAPK13*, *MAPK14* (сигнальный путь TGF-β), *PDGFA*, *PDGFB*, *PDGFC*, *PDGFD*, *PDGFRA*, *PDGFRB* (семейство факторов роста тромбоцитов и их рецепторов), *CTGF*, *COL1A1*, *COL1A2*, *FN1* (маркеры активности синтеза ЭЦМ), *AC-*

TA2, VIM (маркеры миофибробластов), ADRB2, AGTR1, EDN1, EDNRA, EDNRB, RHOA, GRK2, ARRB1, ARRB2, MKL1, SRF (вазоконстрикторы и связанные с ними рецепторы и транскрипционные факторы), CCL2, TNF, IL1B, IL6, TNFR1, IL1R1, IL1R2, IL6R (медиаторы воспаления и их рецепторы).

Количественная полимеразная цепная реакция проводилась в соответствии с протоколом производителя мастер-микса (PowerUp SYBR Green Master Mix, каталожный номер A25777, Applied Biosystems) на приборе ViiA 7 (Applied Biosystems) в трех повторах для каждого образца. Праймеры для количественной полимеразной цепной реакции были разработаны в программе Primer-BLAST (National Institutes of Health) с использованием следующих параметров: длина ПЦР-продукта – от 70 до 150 пар оснований, температура плавления праймеров – от 59 до 65°C с различием между праймерами не более 3°C, включение интрона с длиной не менее 200 пар оснований – обязательно, длина праймера – от 18 до 22 нуклеотидов, содержание гуанина и цитозина в праймерах – от 40 до 60%, максимальная длина повтора одного и того же нуклеотида подряд – 4, максимальное содержание гуанина и цитозина на 3'-конце – не более 3 (60%), максимальная комплементарность праймеров – не более 5 условных единиц. Все остальные параметры программы соответствовали настройкам по умолчанию. Выбирались исключительно пары праймеров, специфичные к гену интереса.

После разработки праймеров производился контроль их качества в программах PCR Primer Stats (Sequence Manipulation Suite, www.bioinformatics.org) и Multiple Sequence Analyzer (Thermo Scientific Web Tools) на стандартных настройках. В случае обнаружения вероятных димеров разрабатывалась новая пара праймеров (до исключения всех возможных димеров). Синтез разработанных праймеров проводился в компании Евrogen (г. Москва).

Статистический анализ

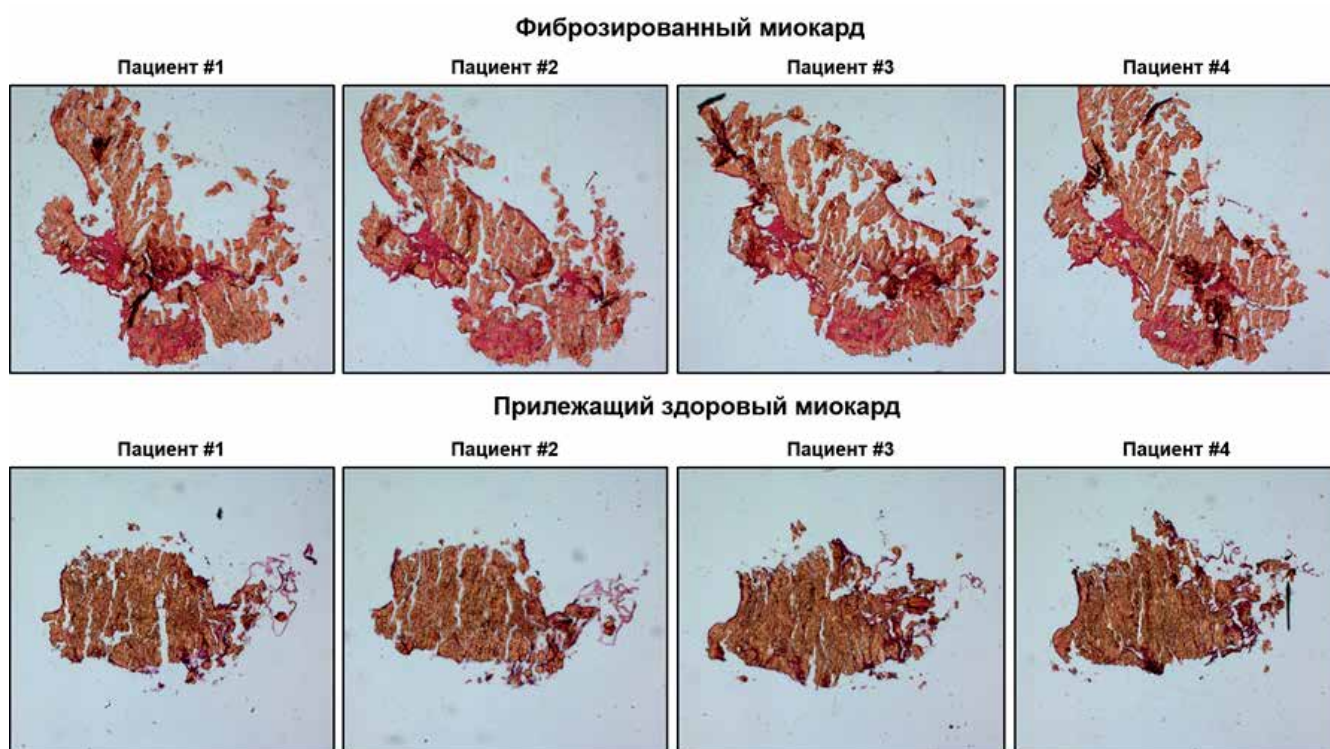
Статистическую обработку полученных данных и их графическое представление выполняли при помощи программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation) и GraphPad Prism 7 (GraphPad Software). В качестве референсных генов были выбраны гены *GAPDH*, *ACTB* и *B2M*. Уровень экспрессии генов в фиброзированном миокарде рассчитывался при помощи $2^{-\Delta\Delta C_t}$ -метода (поправка на экспрессию генов «до-

машнего хозяйства» и экспрессию гена интереса в прилежащем здоровом миокарде). Такой подход позволил определить гены-кандидаты развития фиброза миокарда (гены, экспрессия которых высока и различается не менее чем в три раза между фиброзированным и прилежащим нормальным миокардом). Данные анализа генной экспрессии (кратность изменения в фиброзированном миокарде в сравнении с прилежащим здоровым) были представлены на графиках в виде среднего и стандартного отклонения от среднего.

Результаты

Методологические подходы к диагностике постинфарктного фиброза миокарда многогранны и включают в себя как лучевые методы, так и гистологическую верификацию при ЭБМ, включающую сравнение содержания отложенных коллагена в сегментах миокарда с предполагаемым фиброзом (в частности, при помощи окрашивания по ван Гизону). На **рисунке 1** представлена такая верификация применительно к данному исследованию (выбрано 4 репрезентативных пациента из 7).

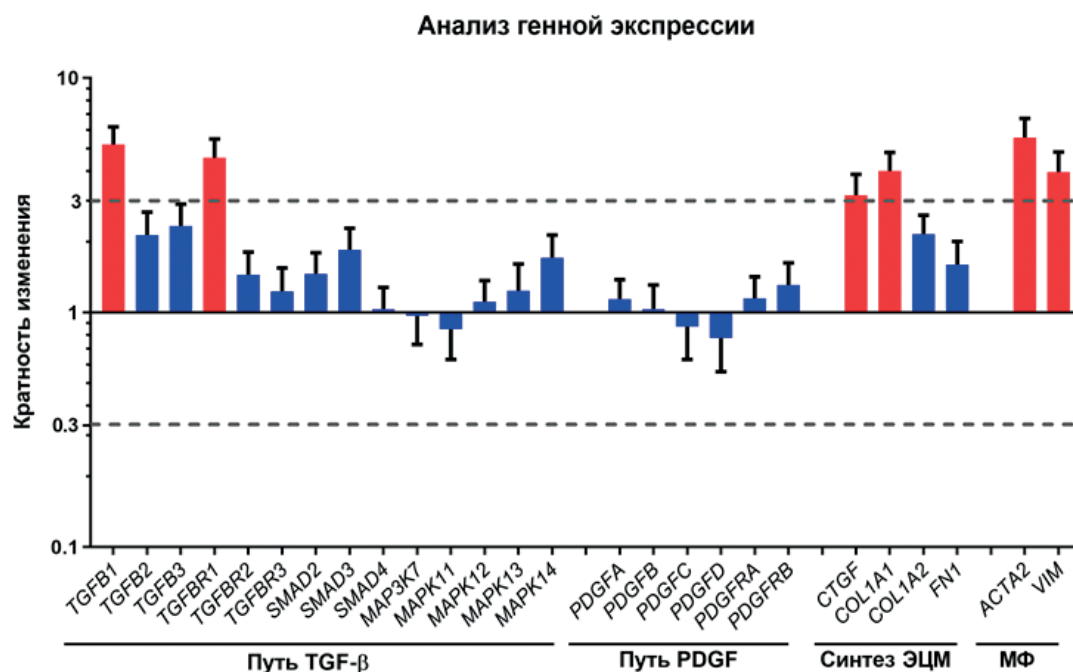
Важной задачей изучения прогрессирования постинфарктного фиброза миокарда, необходимой для выявления его патогенетических, терапевтических и прогностических маркеров, является определение информативных молекул-кандидатов, дифференциально экспрессированных на генном или белковом уровнях между миокардом, фиброзированным вследствие ИМ, и прилежащим здоровым миокардом. При исследовании молекулярных путей, ответственных за избыточный синтез ЭЦМ (путь TGF- β и путь тромбоцитарного фактора роста (PDGF), а также при измерении экспрессии собственно белков ЭЦМ и маркеров миофибробластов было обнаружено, что экспрессия гена трансформирующего фактора роста (*TGFB1*) и его рецептора (*TGFBR1*), а также генов фактора роста соединительной ткани (*CTGF*), коллагена I типа (*COL1A1*), альфа-актина гладких мышц (*ACTA2*) и виментина (*VIM*) в фиброзированном миокарде более чем в три раза выше, чем в прилежащем здоровом миокарде (**рисунок 2**). Таким образом, была выявлена экспрессия как генов, запускающих переход неактивных фибробластов в синтетически активные миофибробласты, так и собственно генов компонентов ЭЦМ (коллаген I типа, фактор роста соединительной ткани) и маркеров

**Рисунок 1.**

Гистологический анализ фиброза миокарда, окрашивание по ван Гизону, ув. x200. Сиреневые участки (сверху) отражают отложения коллагена, характерные для постинфарктного фиброза.

Figure 1.

Histological analysis of cardiac fibrosis. Van Gieson staining, x200 magnification. Purple colour indicates collagen deposition.

**Рисунок 2.**

Анализ уровня экспрессии генов интереса (путь TGF-β, путь факторов роста тромбоцитов, маркеры активности синтеза ЭЦМ, маркеры миофибробластов) в фиброзированном миокарде, расчет по $2^{-\Delta\Delta CT}$ -методу (поправка на экспрессию генов «домашнего хозяйства» и экспрессию гена интереса в прилежащем здоровом миокарде). Серые пунктирные линии отражают значимые различия между фиброзированным и прилежащим здоровым миокардом (кратность изменения ≥ 3 или $\leq 0,33$). TGF-β – трансформирующий фактор роста бета, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс, МФ – миофибробласты.

Figure 2.

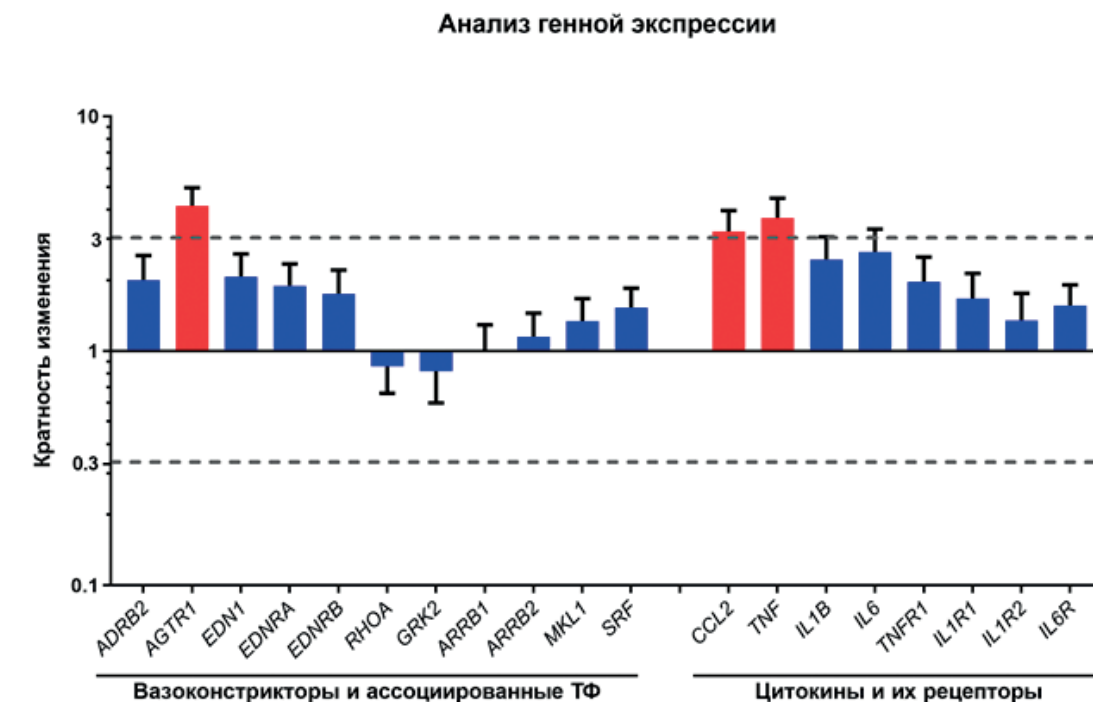
Gene expression profiling (TGF-β pathway, platelet-derived growth factor pathway, production of the extracellular matrix, myofibroblast markers) in the fibrotic cardiac tissue. Calculation was performed using $2^{-\Delta\Delta CT}$ method (adjustments for the expression of housekeeping genes and the gene of interest in the adjacent intact myocardium). Gray dotted lines reflect significant differences between the fibrotic and adjacent intact myocardium (fold change ≥ 3 or $\leq 0,33$). TGF-β – transforming growth factor beta, PDGF – platelet-derived growth factor.

Рисунок 3.

Анализ уровня экспрессии генов интереса (вазоконстрикторы и ассоциированные транскрипционные факторы, Ca^{2+} -канал TRPC6, цитокины и их рецепторы) в фиброзированном миокарде, расчет по $2^{-\Delta\Delta C_t}$ -методу (поправка на экспрессию генов «домашнего хозяйства» и экспрессию гена интереса в прилежащем здоровом миокарде). Серые пунктирные линии отражают значимые различия между фиброзированным и прилежащим здоровым миокардом (кратность изменения ≥ 3 или $\leq 0,33$). ТФ – транскрипционные факторы.

Figure 3.

Gene expression profiling (vasoconstrictors and associated transcription factors, Ca^{2+} -channel TRPC6, cytokines and their receptors) in the fibrotic cardiac tissue. Calculation was performed using $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method (adjustments for the expression of housekeeping genes and the gene of interest in the adjacent intact myocardium). Gray dotted lines reflect significant differences between the fibrotic and adjacent intact myocardium (fold change ≥ 3 or $\leq 0,33$).



миофибробластной дифференцировки (гены альфа-актина гладких мышц и виментина, который также косвенно свидетельствует о синтетическом фенотипе фибробластов).

Далее в фиброзированном вследствие ИМ и прилежащем здоровом миокарде была измерена экспрессия генов, кодирующих сосудосуживающие молекулы (вазоконстрикторы) и ассоциированные с их действием транскрипционные факторы, а также цитокины и их рецепторы, поскольку данные пути напрямую не вызывают дифференцировку фибробластов по синтетическому фенотипу, однако могут способствовать избыточному синтезу ЭЦМ уже активированными фибробластами. В результате было обнаружено, что ген рецептора 1 типа к ангиотензину II (*AGTR1*), а также ген моноцитарного хемоаттрактантного белка (*CCL2*) и фактора некроза опухоли (*TNF*) также гиперэкспрессированы более чем в три раза в фиброзированном миокарде в сравнении с прилежащими интактными тканями (рисунок 3). В совокупности полученные результаты могут отражать активный синтез белков ЭЦМ миофибробластами, дифференцирующимися в процессе развития сопровождающегося воспалением фиброза из синтетически неактивных фибробластов.

Обсуждение

В данной работе были получены приоритетные данные о возможной роли генов *AGTR1*,

CCL2 и *TNF* в развитии фиброза миокарда у пациентов после ИМ, а также подтверждена значимость для этого патологического процесса генов *ACTA2*, *VIM*, *CTGF*, *COL1A1*, *TGFB1* и *TGFB1*, роль которых в развитии фиброза миокарда ранее была предположена в вышеуказанных экспериментальных исследованиях на животных моделях. Поэтому имеет смысл более детальный анализ литературы, касающийся участия генов *AGTR1*, *CCL2* и *TNF* в развитии постинфарктного фиброза миокарда.

Ранее было показано, что применение гидрохлортиазида у крыс с модельной ишемией миокарда в результате перевязки левой передней нисходящей коронарной артерии повышает фракцию выброса левого желудочка, а также снижает выраженность фиброза миокарда и экспрессию как соответствующих генов, так и собственно ангиотензиновых рецепторов 1 типа к ангиотензину II, TGF- β и транскрипционного фактора пути TGF- β Smad2 в тканях сердца, при этом добавление ангиотензина II к культурам сердечных фибробластов крыс повышало уровень TGF- β и Smad2 (что также частично блокировалось гидрохлортиазидом) [40]. Семидневное введение ангиотензина II вызывало гиперэкспрессию генов *TNF*, *CCL2* и *TGFB1* в сердце мышей, при этом провоспалительные факторы (*TNF* и *CCL2*) были экспрессированы на 1-й день после введения, а профибротические (*TGFB1*) – на 7-й [41].

При перегрузке левого желудочка, вызванном наложением стриктуры на аорту, было отмечено повышение уровня фактора некроза опухоли в сочетании с гибелью кардиомиоцитов, гипертрофией миокарда и повышением активности матриксной металлопротеиназы-9, при этом данные эффекты были значительно менее выражены у мышей с нокаутированным геном *TNF* [42]. Применение селективного рекомбинантного ингибитора фактора некроза опухоли этанерсепта снижало дилатацию и гипертрофию левого желудочка у крыс с вызванной аортокавальной фистулой перегрузкой желудочков вследствие блокирования деградации коллагена [43]. Аналогичные результаты были получены при внутривенном введении этанерсепта крысам с перевязанной коронарной артерией, в тканях миокарда которых наблюдалось снижение лейкоцитарной инфильтрации, активности коллагеназы и улучшение систолической и диастолической функций [44]. Наконец, увеличенное содержание фактора некроза опухоли в крови было ассоциировано с более высокой смертностью пациентов с ХСН как со сниженной, так и с сохранной функцией левого желудочка в течение 2-летнего периода наблюдения [45]. Считается, что фактор некроза опухоли способствует секреции матриксных металлопротеиназ активированными сердечными фибробластами и вызываемой данными ферментами деградации коллагена миокарда, что, в свою очередь, ведет к последующему его фиброзу из-за избыточного синтеза и патологически измененной сборки замещающего подобные дефекты коллагена [46, 47].

Аналогично фактору некроза опухоли, хемокин *CCL2* (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1) также способствует развитию фиброза миокарда. На модели краткосрочной, но регулярной ишемии и реперфузии мыши с нокаутированным геном *CCL2* или блокадой данного белка соответствующим антителом характеризовались менее выраженным интерстициальным фиброзом и более сохранной функцией желудочков, вероятно, вследствие меньшей инфильтрации миокарда макрофагами, хотя сам белок *CCL2* не вызывал миофибробластной дифференцировки [48]. Направленное ингибирование транскрипции гена *CCL2* при помощи генно-инженерного вектора после вызванного перевязкой коронарной артерии ИМ снижало выраженность интерстициального фиброза и инфильтрации миокарда макрофагами, со-

храняло функцию желудочков и также уменьшало экспрессию в пораженном миокарде фактора некроза опухоли и *TGF-β* [49]. Нейтрализация MCP-1 соответствующим антителом ингибировала макрофагальную инфильтрацию, пролиферацию фибробластов и синтез *TGF-β* и препятствовала развитию фиброза миокарда у крыс с частично перевязанной аортой [50]. Как и в случае с фактором некроза опухоли, увеличенная концентрация *CCL2* в крови была ассоциирована с повышенной смертностью у пациентов с ХСН [51]. Следует отметить взаимную регуляцию указанных молекул, поскольку нокаут гена *CCL2* также снижал экспрессию генов *TNF* и *TGFB1* [30], а нокаут гена *TNF* снижал экспрессию гена *CCL2* [52] у мышей с ИМ.

Таким образом, представленные результаты (гиперэкспрессия генов *TGFB1*, *TGFB1*, *CTGF*, *COL1A1*, *ACTA2*, *VIM*, *AGTR1*, *CCL2* и *TNF*) видятся достаточно логичными при их сопоставлении с данными литературы, учитывая, что генные пути *TGF-β*, синтеза компонентов ЭЦМ, миофибробластной дифференцировки, пути ангиотензина II и пути провоспалительной активации в той или иной степени потенцируют развитие друг друга. Идентифицированные гены-кандидаты свидетельствуют об активно идущей в фиброзированном миокарде миофибробластной дифференцировке (гиперэкспрессия генов *ACTA2* и *VIM*) под воздействием трансформирующего фактора роста (гиперэкспрессия генов *TGFB1* и *TGFB1*), сопровождающейся активным синтезом ЭЦМ (гиперэкспрессия генов *CTGF* и *COL1A1*) и усугубляющейся в результате активации ангиотензиновых рецепторов II типа (гиперэкспрессия гена *AGTR1*) и провоспалительных молекул (гиперэкспрессия генов *CCL2* и *TNF*).

В качестве мишеней для лекарственных воздействий целесообразно рассматривать рецепторы 1 типа к ангиотензину II (поскольку они успешно таргетируются применяемыми в настоящее время в клинической практике сартанами), а также провоспалительный хемокин *CCL2*, клинических испытаний ингибиторов которого применительно к фиброзу миокарда пока проведено не было. К сожалению, клинические испытания селективного ингибитора фактора некроза опухоли этанерсепта [53, 54] и моноклонального антитела к фактору некроза опухоли инфликсимаба [55] не продемонстрировали своей эффективности в терапии ХСН. В отношении относительно селек-

тивных ингибиторов TGF- β пирфенидона и траниласта результаты клинических испытаний по их эффективности у пациентов с ХСН опубликованы пока еще не были [56]. Что же касается маркеров миофибробластной дифференцировки (*ACTA2* и *VIM*), то сложно представить себе направленную на эти гены терапию, поскольку альфа-актин гладких мышц экспрессируется во всех сосудистых гладкомышечных клетках, а виментин, несмотря на то, что является суррогатным маркером синтетического фенотипа, обильно представлен во всех клетках организма человека в качестве компонента цитоскелета. Аналогично ситуация обстоит и с коллагеном и фактором роста соединительной ткани (кодируемым геном *CTGF*), которые в норме являются важными компонентами ЭЦМ всех тканей и органов, хотя моноклональные антитела против фактора роста соединительной ткани достаточно эффективно улучшали функцию желудочков и снижали выраженность желудочковой гипертрофии и фиброза миокарда в эксперименте, также способствуя выживаемости мышей по-

сле индуцированного перевязкой коронарной артерии ИМ [57].

В целом можно предположить, что изучение молекулярных маркеров фиброза и их генетического регулирования, а также сопоставление с инструментальными и гистологическими данными в перспективе позволит разработать подходы к антифибротической терапии, которая в настоящий момент сопряжена с отсутствием органоспецифичности, и, следовательно, малоэффективна.

Заключение

В настоящем исследовании впервые показано, что, помимо генов непосредственно миофибробластной дифференцировки (*ACTA2*, *VIM*, *TGFB1*, *TGFBR1*) и синтеза ЭЦМ (*CTGF* и *COL1A1*), в развитии фиброза миокарда у пациентов после ИМ гены могут играть значимую роль гены вазоконстрикторов (*AGTR1*) и провоспалительных факторов (*CCL2* и *TNF*), вероятно, также вносящих свой вклад в синтез компонентов ЭЦМ активированными сердечными фибробластами.

Литература:

- Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzy KE, Blaxall BC. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res*. 2016;118(6):1021-1040. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306565>
- Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):563-581. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9>
- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30-41. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.165>
- Bing R, Dwec MR. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. *Heart*. 2019;105:1832-1840. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315560>
- Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circ Res*. 2015;116(7):1269-1276. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305381>
- Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(4):549-574. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1349-6>
- Tallquist MD. Cardiac Fibroblast Diversity. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:63-78. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034527>
- Tian J, An X, Niu L. Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):1660-1664. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4224>
- López B, González A, Ravassa S, Beaumont J, Moreno MU, San José G, Querejeta R, Díez J. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2449-2456. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.026>
- Heymans S, González A, Pizard A, Papageorgiou AP, López-Andrés N, Jaisser F, Thum T, Zannad F, Díez J. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(8):764-771. <https://doi.org/10.1002/ehf.312>
- Roubille F, Busseuil D, Merlet N, Kritikou EA, Rhéaume E, Tardif JC. Investigational drugs targeting cardiac fibrosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(1):111-125. <https://doi.org/10.1586/14779072.2013.839942>
- Fan Z, Guan J. Antifibrotic therapies to control cardiac fibrosis. *Biomater Res*. 2016;20:13. <https://doi.org/10.1186/s40824-016-0060-8>
- Kockova R, Kacer P, Pirk J, Maly J, Sukupova L, Sikula V, Kotrc M, Barciakova L, Honsova E, Maly M, Kautzner J, Sedmera D, Penicka M. Native T1 Relaxation Time and Extracellular Volume Fraction as Accurate Markers of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Valve Disease-Comparison With Targeted Left Ventricular Myocardial Biopsy. *Circ J*. 2016;80(5):1202-1209. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1309>
- Liu CY, Heckbert SR, Lai S, Ambale-Venkatesh B, Ostovaneh MR, McClelland RL, Lima JAC, Bluemke DA. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3102-3109. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.044>
- Lurz JA, Luecke C, Lang D, Besler C, Rommel KP, Klingel K, Kandolf R, Adams V, Schöne K, Hindricks G, Schuler G, Linke A, Thiele H, Gutberlet M, Lurz P. CMR-Derived Extracellular Volume Fraction as a Marker for Myocardial Fibrosis: The Importance of Coexisting Myocardial Inflammation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.025>
- Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Transl Res*. 2014;164(4):323-35. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.001>
- Souders CA, Bowers SL, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. *Circ Res*. 2009;105(12):1164-1176. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.209809>
- Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol Ther*. 2009;123(2):255-278. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.05.002>
- Dobaczewski M, Bujak M, Li N, Gonzalez-Quesada C, Mendoza LH, Wang XF, Frangogiannis NG. Smad3 signaling critically regulates fibroblast phenotype and function in healing myocardial infarction. *Circ Res*. 2010;107(3):418-428. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.216101>
- Krishnan P, Purushothaman KR, Purushothaman M, Turnbull IC, Taricone A, Vasquez M, Jain S, Baber U, Lascano RA, Kini AS, Sharma SK, Moreno PR. Enhanced neonatal fibroblast, myofibroblast content and altered extracellular matrix composition: Implications in the progression of human peripheral artery stenosis. *Atherosclerosis*. 2016;251:226-233. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.046>

21. See F, Thomas W, Way K, Tzanidis A, Kompa A, Lewis D, Itescu S, Krum H. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition improves cardiac function and attenuates left ventricular remodeling following myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1679-1689. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.038>
22. Turner NA, Porter KE, Smith WH, White HL, Ball SG, Balmforth AJ. Chronic beta2-adrenergic receptor stimulation increases proliferation of human cardiac fibroblasts via an autocrine mechanism. *Cardiovasc Res*. 2003;57(3):784-792. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(02\)00729-0](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(02)00729-0)
23. Katwa LC. Cardiac myofibroblasts isolated from the site of myocardial infarction express endothelin de novo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(3):H1132-9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01141.2002>
24. Hafizi S, Wharton J, Chester AH, Yacoub MH. Profibrotic effects of endothelin-1 via the ETA receptor in cultured human cardiac fibroblasts. *Cell Physiol Biochem*. 2004;14(4-6):285-292. <https://doi.org/10.1159/000080338>
25. Gao X, He X, Luo B, Peng L, Lin J, Zuo Z. Angiotensin II increases collagen I expression via transforming growth factor-beta1 and extracellular signal-regulated kinase in cardiac fibroblasts. *Eur J Pharmacol*. 2009;606(1-3):115-120. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.12.049>
26. Chen XQ, Liu X, Wang QX, Zhang MJ, Guo M, Liu F, Jiang WF, Zhou L. Pioglitazone inhibits angiotensin II-induced atrial fibroblasts proliferation via NF-kB/TGF-β1/TRIF/TRAF6 pathway. *Exp Cell Res*. 2015;330(1):43-55. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.08.021>
27. Li J, Philip JL, Xu X, Theccanat T, Abdur Razzaque M, Akhter SA. Beta-arrestins regulate human cardiac fibroblast transformation and collagen synthesis in adverse ventricular remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;76:73-83. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.08.006>
28. Small EM, Thatcher JE, Sutherland LB, Kinoshita H, Gerard RD, Richardson JA, Dimairo JM, Sadek H, Kuwahara K, Olson EN. Myocardium-related transcription factor-a controls myofibroblast activation and fibrosis in response to myocardial infarction. *Circ Res*. 2010;107(2):294-304. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223172>
29. Weng X, Yu L, Liang P, Chen D, Cheng X, Yang Y, Li L, Zhang T, Zhou B, Wu X, Xu H, Fang M, Gao Y, Chen Q, Xu Y. Endothelial MRTF-A mediates angiotensin II induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;80:23-23. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.11.009>
30. Dewald O, Zymek P, Winkelmann K, Koerting A, Ren G, Abou-Khamis T, Michael LH, Rollins BJ, Entman ML, Frangogiannis NG. CCL2/Monocyte Chemoattractant Protein-1 regulates inflammatory responses critical to healing myocardial infarcts. *Circ Res*. 2005;96(8):881-889. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000163017.13772.3a>
31. Mitchell MD, Laird RE, Brown RD, Long CS. IL-1beta stimulates rat cardiac fibroblast migration via MAP kinase pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(2):H1139-47. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00881.2005>
32. Banerjee I, Fuseler JW, Intwala AR, Baudino TA. IL-6 loss causes ventricular dysfunction, fibrosis, reduced capillary density, and dramatically alters the cell populations of the developing and adult heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296(5):H1694-704. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00908.2008>
33. Christia P, Bujak M, Gonzalez-Quesada C, Chen W, Dobaczewski M, Reddy A, Frangogiannis NG. Systematic characterization of myocardial inflammation, repair, and remodeling in a mouse model of reperfusion myocardial infarction. *J Histochem Cytochem*. 2013;61(8):555-570. <https://doi.org/10.1369/0022155413493912>
34. Duerschmid C, Crawford JR, Reineke E, Taffet GE, Trial J, Entman ML, Haudek SB. TNF receptor 1 signaling is critically involved in mediating angiotensin-II-induced cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;57:59-67. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.01.006>
35. Rosin NL, Falkenham A, Sipel MJ, Lee TD, Legare JF. Regulation and role of connective tissue growth factor in angii-induced myocardial fibrosis. *Am J Pathol*. 2013;182(3):714-726. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.11.014>
36. Zhao W, Zhao T, Huang V, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Platelet-derived growth factor involvement in myocardial remodeling following infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):830-838. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.06.023>
37. Liu C, Zhao W, Meng W, Zhao T, Chen Y, Ahokas RA, Liu H, Sun Y. Platelet-derived growth factor blockade on cardiac remodeling following infarction. *Mol Cell Biochem*. 2014;397(1-2):295-304. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-2197-x>
38. Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, Kelly DJ, Gilbert RE, Krum H. Direct actions of urotenin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res*. 2003;93(3):246-253. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000084382.64418.BC>
39. Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1095-1102. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0296>
40. Luo J, Chen X, Luo C, Lu G, Peng L, Gao X, Zuo Z. Hydrochlorothiazide modulates ischemic heart failure-induced cardiac remodeling via inhibiting angiotensin II type 1 receptor pathway in rats. *Cardiovasc Ther*. 2017;35(2). <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12246>
41. Duerschmid C, Trial J, Wang Y, Entman ML, Haudek SB. Tumor necrosis factor: a mechanistic link between angiotensin-II-induced cardiac inflammation and fibrosis. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):352-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001893>
42. Sun M, Chen M, Dawood F, Zurawska U, Li JY, Parker T, Kassiri Z, Kirshenbaum LA, Arnold M, Khokha R, Liu PP. Tumor necrosis factor-alpha mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state. *Circulation*. 2007;115(11):1398-407. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643585>
43. Jobe LJ, Meléndez GC, Levick SP, Du Y, Brower GL, Janicki JS. TNF-alpha inhibition attenuates adverse myocardial remodeling in a rat model of volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(4):H1462-8. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00442.2009>
44. Berry MF, Woo YJ, Pirolli TJ, Bish LT, Moise MA, Burdick JW, Morine KJ, Jayasankar V, Gardner TJ, Sweeney HL. Administration of a tumor necrosis factor inhibitor at the time of myocardial infarction attenuates subsequent ventricular remodeling. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(9):1061-1068. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.06.021>
45. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Tumor necrosis factor-alpha and mortality in heart failure: a community study. *Circulation*. 2008;118(6):625-631. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191>
46. Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, DeMayo FJ, Spinale FG, Mann DL. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*. 2001;104(7):826-831. doi: <https://doi.org/10.1161/hc3401.093154>
47. Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTiernan CF, Draviam R, Watkins SC, Feldman AM. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(23):12746-12751. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.23.12746>
48. Frangogiannis NG, Dewald O, Xia Y, Ren G, Haudek S, Leucker T, Kraemer D, Taffet G, Rollins BJ, Entman ML. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine ligand 2 in the pathogenesis of ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;115(5):584-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.646091>
49. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Ikeuchi M, Matsusaka H, Suematsu N, Wen J, Egashira K, Takeshita A. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(17):2134-2140. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000092890.29552.22>
50. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M, Takeshita A, Egashira K, Imai-zumi T. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? *Hypertension*. 2004;43(4):739-745. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000118584.33350.7d>
51. Hohensinner PJ, Rychli K, Zorn G, Hülsman M, Berger R, Mörtl D, Richter B, Huber K, Wojta J, Pacher R, Niessner A. Macrophage-modulating cytokines predict adverse outcome in heart failure. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):435-441. <https://doi.org/10.1160/TH09-06-0399>
52. Maekawa N, Wada H, Kanda T, Niwa T, Yamada Y, Saito K, Fujiwara H, Sekikawa K, Seishima M. Improved myocardial ischemia/reperfusion injury in mice lacking tumor necrosis factor-alpha. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1229-1235. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01738-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01738-2)
53. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Parilli-Eiswirth S, Hayes FA, Bloesch C, Mann DL. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 1999;99(25):3224-3226. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.25.3224>
54. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenström A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chron-

ic heart failure: results of the Randomized Etenarcept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-1602. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2>

55. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-3140. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2>
 56. Parichatikanond W, Luangmonkong T, Mangmool S, Kurose H. Therapeutic Targets for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Cancer: Focusing on TGF- β Signaling. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:34. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00034>
 57. Vainio LE, Szabó Z, Lin R, Ulvila J, Yrjölä R, Alakoski T, Piuhola J, Koch WJ, Ruskoaho H, Fouse SD, Seeley TW, Gao E, Signore P, Lipson KE, Magga J, Kerkelä R. Connective Tissue Growth Factor Inhibition Enhances Cardiac Repair and Limits Fibrosis After Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):83-94. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.10.007>
-
- ## References:
1. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE, Blaxall BC. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res*. 2016;118(6):1021-1040. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306565>
 2. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):563-581. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9>
 3. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30-41. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.165>
 4. Bing R, Dwec MR. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. *Heart*. 2019;105:1832-1840. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315560>
 5. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circ Res*. 2015;116(7):1269-1276. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305381>
 6. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(4):549-574. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1349-6>
 7. Tallquist MD. Cardiac Fibroblast Diversity. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:63-78. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034527>
 8. Tian J, An X, Niu L. Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):1660-1664. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4224>
 9. López B, González A, Ravassa S, Beaumont J, Moreno MU, San José G, Querejeta R, Díez J. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2449-2456. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.026>
 10. Heymans S, González A, Pizard A, Papageorgiou AP, López-Andrés N, Jaissier F, Thum T, Zannad F, Díez J. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(8):764-771. <https://doi.org/10.1002/ejhf.312>
 11. Roubille F, Busseuil D, Merlet N, Kritikou EA, Rhéaume E, Tardif JC. Investigational drugs targeting cardiac fibrosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(1):111-125. <https://doi.org/10.1586/14779072.2013.839942>
 12. Fan Z, Guan J. Antifibrotic therapies to control cardiac fibrosis. *Biomater Res*. 2016;20:13. <https://doi.org/10.1186/s40824-016-0060-8>
 13. Kockova R, Kacer P, Pirk J, Maly J, Sukupova L, Sikula V, Kotrc M, Barciakova L, Honsova E, Maly M, Kautzner J, Sedmera D, Penicka M. Native T1 Relaxation Time and Extracellular Volume Fraction as Accurate Markers of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Valve Disease-Comparison With Targeted Left Ventricular Myocardial Biopsy. *Circ J*. 2016;80(5):1202-1209. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1309>
 14. Liu CY, Heckbert SR, Lai S, Ambale-Venkatesh B, Ostovaneh MR, McClelland RL, Lima JAC, Bluemke DA. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3102-3109. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.044>
 15. Lurz JA, Luecke C, Lang D, Besler C, Rommel KP, Klingel K, Kandolf R, Adams V, Schöne K, Hindricks G, Schuler G, Linke A, Thiele H, Guterlet M, Lurz P. CMR-Derived Extracellular Volume Fraction as a Marker for Myocardial Fibrosis: The Importance of Coexisting Myocardial Inflammation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.025>
 16. Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Transl Res*. 2014;164(4):323-35. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.001>
 17. Souders CA, Bowers SL, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. *Circ Res*. 2009;105(12):1164-1176. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.209809>
 18. Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol Ther*. 2009;123(2):255-278. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.05.002>
 19. Dobaczewski M, Bujak M, Li N, Gonzalez-Quesada C, Mendoza LH, Wang XF, Frangogiannis NG. Smad3 signaling critically regulates fibroblast phenotype and function in healing myocardial infarction. *Circ Res*. 2010;107(3):418-428. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.216101>
 20. Krishnan P, Purushothaman KR, Purushothaman M, Turnbull IC, Taricone A, Vasquez M, Jain S, Baber U, Lascano RA, Kini AS, Sharma SK, Moreno PR. Enhanced neointimal fibroblast, myofibroblast content and altered extracellular matrix composition: Implications in the progression of human peripheral artery stenosis. *Atherosclerosis*. 2016;251:226-233. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.046>
 21. See F, Thomas W, Way K, Tzanidis A, Kompa A, Lewis D, Itescu S, Krum H. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition improves cardiac function and attenuates left ventricular remodeling following myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1679-1689. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.038>
 22. Turner NA, Porter KE, Smith WH, White HL, Ball SG, Balmforth AJ. Chronic beta2-adrenergic receptor stimulation increases proliferation of human cardiac fibroblasts via an autocrine mechanism. *Cardiovasc Res*. 2003;57(3):784-792. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(02\)00729-0](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(02)00729-0)
 23. Katwa LC. Cardiac myofibroblasts isolated from the site of myocardial infarction express endothelin de novo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(3):H1132-9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01141.2002>
 24. Hafizi S, Wharton J, Chester AH, Yacoub MH. Profibrotic effects of endothelin-1 via the ETA receptor in cultured human cardiac fibroblasts. *Cell Physiol Biochem*. 2004;14(4-6):285-292. <https://doi.org/10.1159/000080338>
 25. Gao X, He X, Luo B, Peng L, Lin J, Zuo Z. Angiotensin II increases collagen I expression via transforming growth factor- β 1 and extracellular signal-regulated kinase in cardiac fibroblasts. *Eur J Pharmacol*. 2009;606(1-3):115-120. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.12.049>
 26. Chen XQ, Liu X, Wang QX, Zhang MJ, Guo M, Liu F, Jiang WF, Zhou L. Pioglitazone inhibits angiotensin II-induced atrial fibroblasts proliferation via NF- κ B/TGF- β 1/TRIF/TRAF6 pathway. *Exp Cell Res*. 2015;330(1):43-55. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.08.021>
 27. Li J, Philip JL, Xu X, Theccanat T, Abdur Razzaque M, Akhter SA. Beta-arrestins regulate human cardiac fibroblast transformation and collagen synthesis in adverse ventricular remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;76:73-83. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.08.006>
 28. Small EM, Thatcher JE, Sutherland LB, Kinoshita H, Gerard RD, Richardson JA, Dimaio JM, Sadek H, Kuwahara K, Olson EN. Myocardium-related transcription factor- α controls myofibroblast activation and fibrosis in response to myocardial infarction. *Circ Res*. 2010;107(2):294-304. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223172>
 29. Weng X, Yu L, Liang P, Chen D, Cheng X, Yang Y, Li L, Zhang T, Zhou B, Wu X, Xu H, Fang M, Gao Y, Chen Q, Xu Y. Endothelial MRTF-A mediates angiotensin II induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;80:23-23. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.11.009>
 30. Dewald O, Zymek P, Winkelmann K, Koerting A, Ren G, Abou-Khamis T, Michael LH, Rollins BJ, Entman ML, Frangogiannis NG. CCL2/Monocyte Chemoattractant Protein-1 regulates inflammatory responses critical to healing myocardial infarcts. *Circ Res*. 2005;96(8):881-889. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000163017.13772.3a>

31. Mitchell MD, Laird RE, Brown RD, Long CS. IL-1 β stimulates rat cardiac fibroblast migration via MAP kinase pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(2):H1139-47. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00881.2005>
32. Banerjee I, Fuseler JW, Intwala AR, Baudino TA. IL-6 loss causes ventricular dysfunction, fibrosis, reduced capillary density, and dramatically alters the cell populations of the developing and adult heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296(5):H1694-704. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00908.2008>
33. Christia P, Bujak M, Gonzalez-Quesada C, Chen W, Dobaczewski M, Reddy A, Frangogiannis NG. Systematic characterization of myocardial inflammation, repair, and remodeling in a mouse model of reperfused myocardial infarction. *J Histochem Cytochem*. 2013;61(8):555-570. <https://doi.org/10.1369/0022155413493912>
34. Duerschmid C, Crawford JR, Reineke E, Taffet GE, Trial J, Entman ML, Haudek SB. TNF receptor 1 signaling is critically involved in mediating angiotensin-II-induced cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;57:59-67. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.01.006>
35. Rosin NL, Falkenham A, Sopel MJ, Lee TD, Legare JF. Regulation and role of connective tissue growth factor in angiotensin-II-induced myocardial fibrosis. *Am J Pathol*. 2013;182(3):714-726. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.11.014>
36. Zhao W, Zhao T, Huang V, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Platelet-derived growth factor involvement in myocardial remodeling following infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):830-838. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.06.023>
37. Liu C, Zhao W, Meng W, Zhao T, Chen Y, Ahokas RA, Liu H, Sun Y. Platelet-derived growth factor blockade on cardiac remodeling following infarction. *Mol Cell Biochem*. 2014;397(1-2):295-304. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-2197-x>
38. Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, Kelly DJ, Gilbert RE, Krum H. Direct actions of urotensin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res*. 2003;93(3):246-253. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000084382.64418.BC>
39. Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1095-1102. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0296>
40. Luo J, Chen X, Luo C, Lu G, Peng L, Gao X, Zuo Z. Hydrochlorothiazide modulates ischemic heart failure-induced cardiac remodeling via inhibiting angiotensin II type 1 receptor pathway in rats. *Cardiovasc Ther*. 2017;35(2). <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12246>
41. Duerschmid C, Trial J, Wang Y, Entman ML, Haudek SB. Tumor necrosis factor: a mechanistic link between angiotensin-II-induced cardiac inflammation and fibrosis. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):352-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001893>
42. Sun M, Chen M, Dawood F, Zurawska U, Li JY, Parker T, Kassiri Z, Kirshenbaum LA, Arnold M, Khokha R, Liu PP. Tumor necrosis factor- α mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state. *Circulation*. 2007;115(11):1398-407. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643585>
43. Jobe LJ, Meléndez GC, Levick SP, Du Y, Brower GL, Janicki JS. TNF- α inhibition attenuates adverse myocardial remodeling in a rat model of volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(4):H1462-8. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00442.2009>
44. Bery MF, Woo YJ, Pirollo TJ, Bish LT, Moise MA, Burdick JW, Morine KJ, Jayasankar V, Gardner TJ, Sweeney HL. Administration of a tumor necrosis factor inhibitor at the time of myocardial infarction attenuates subsequent ventricular remodeling. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(9):1061-1068. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.06.021>
45. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Tumor necrosis factor- α and mortality in heart failure: a community study. *Circulation*. 2008;118(6):625-631. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191>
46. Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, DeMayo FJ, Spinale FG, Mann DL. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*. 2001;104(7):826-831. doi: <https://doi.org/10.1161/hc3401.093154>
47. Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTiernan CF, Draviam R, Watkins SC, Feldman AM. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor α can be modulated by anti-tumor necrosis factor α therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(23):12746-12751. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.23.12746>
48. Frangogiannis NG, Dewald O, Xia Y, Ren G, Haudek S, Leucker T, Kraemer D, Taffet G, Rollins BJ, Entman ML. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 chemokine ligand 2 in the pathogenesis of ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;115(5):584-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.646091>
49. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Ikeuchi M, Matsusaka H, Suematsu N, Wen J, Egashira K, Takeshita A. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(17):2134-2140. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000092890.29552.22>
50. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M, Takeshita A, Egashira K, Imai-zumi T. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? *Hypertension*. 2004;43(4):739-745. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000118584.33350.7d>
51. Hohensinner PJ, Rychli K, Zorn G, Hülsman M, Berger R, Mörtl D, Richter B, Huber K, Wojta J, Pacher R, Niessner A. Macrophage-modulating cytokines predict adverse outcome in heart failure. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):435-441. <https://doi.org/10.1160/TH09-06-0399>
52. Maekawa N, Wada H, Kanda T, Niwa T, Yamada Y, Saito K, Fujiwara H, Sekikawa K, Seishima M. Improved myocardial ischemia/reperfusion injury in mice lacking tumor necrosis factor- α . *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1229-1235. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01738-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01738-2)
53. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Parilati-Eiswirth S, Hayes FA, Bloch C, Mann DL. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 1999;99(25):3224-3226. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.25.3224>
54. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Džijan J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenström A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-1602. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2>
55. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-3140. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2>
56. Parichatikanond W, Luangmonkong T, Mangmool S, Kurose H. Therapeutic Targets for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Cancer: Focusing on TGF- β Signaling. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:34. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00034>
57. Vainio LE, Szabó Z, Lin R, Ulvila J, Yrjölä R, Alakoski T, Pihola J, Koch WJ, Ruskoaho H, Fouse SD, Seeley TW, Gao E, Signore P, Lipson KE, Magga J, Kerkelä R. Connective Tissue Growth Factor Inhibition Enhances Cardiac Repair and Limits Fibrosis After Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):83-94. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.10.007>

Сведения об авторах

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6).

Вклад в статью: анализ полученных результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Authors

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; checked the critical intellectual content; approved the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: анализ генной экспрессии, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Печерина Тамара Борзалиевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: ведение пациентов, анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: проведение эндомиокардиальной биопсии, участие написании статьи.

ORCID: 0000-0003-3882-709X

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

ORCID: 0000-0003-3729-616X

Вклад в статью: координация работы научного коллектива, анализ полученных результатов, написание статьи.

Федорова Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, заведующая консультативно-диагностическим отделением ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: ведение пациентов, участие в написании статьи.

ORCID: 0000-0002-3841-8539

Богданов Лев Александрович, младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: гистологическая верификация фиброза миокарда, участие в написании статьи.

ORCID: 0000-0003-4124-2316

Хрячкова Оксана Николаевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: участие в анализе генной экспрессии, участие в написании статьи.

ORCID: 0000-0002-6620-5960

Седых Дарья Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: ведение пациентов, участие в написании статьи.

ORCID: 0000-0001-7058-2008

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, PhD, Head of the Laboratory for Molecular, Translational and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the gene expression analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Dr. Tamara B. Pecherina, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory for Circulation Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: provided the medical care; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Dr. Roman S. Tarasov, MD, DSc, Head of the Laboratory for Endovascular and Reconstructive Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the endomyocardial biopsy; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3882-709X

Prof. Vasily V. Kashtalap, MD, DSc, Head of the Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: scientific guidance; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3729-616X

Dr. Natalia B. Fedorova, MD, PhD, Head of the Diagnostic Facility, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: provided the medical care.

ORCID: 0000-0002-3841-8539

Mr. Leo A. Bogdanov, BSc, Junior Research Fellow, Laboratory for Molecular, Translational and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the histological verification of cardiac fibrosis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4124-2316

Dr. Oksana N. Hryachkova, PhD, Junior Research Fellow, Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: assistance in the gene expression analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6620-5960

Dr. Daria Yu. Sedykh, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory for Circulation Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: provided the medical care; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7058-2008

Статья поступила: 24.02.2022 г.

Принята в печать: 10.03.2022 г.

Received: 24.02.2022

Accepted: 10.03.2022

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.