

УДК 616.127-003.8-02:616.12-008.46-036.12-07  
<https://doi.org/10.23888/HMJ2024122303-316>

## Современный взгляд на роль фиброза миокарда и его биохимических маркеров в диагностике хронической сердечной недостаточности

О. В. Пономарева<sup>✉</sup>, Е. А. Смирнова

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,  
Рязань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Пономарева Ольга Владимировна, [olgaonomaryeva@yandex.ru](mailto:olgaonomaryeva@yandex.ru)

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) в настоящее время как никогда актуальна. По оценкам международных экспертов более 64,3 млн человек по всему миру живут с сердечной недостаточностью. В развитых странах ее распространенность оценивается в 1–2% от общего количества взрослых, в нашей стране, согласно данным эпидемиологического исследования ЭПОХА, достигает 8,2%.

**Цель.** Систематизировать современные данные о роли фиброза миокарда при ХСН и определить диагностическую значимость его лабораторных маркеров.

Фиброз миокарда, лежащий в основе ремоделирования полостей сердца, является основным этиологическим и патогенетическим фактором развития ХСН. Максимально точную информацию о его выраженности у конкретного больного может дать только гистологическое исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, как «золотой стандарт» неинвазивной визуализации миокарда, имеет ограничения для широкого применения. В этой связи возрастает актуальность определения биохимических маркеров фиброза миокарда. Наиболее доказанными лабораторными маркерами ХСН являются натрийуретические пептиды. Галектин-3, запускающий процесс миокардиального фиброза, не только биохимический маркер, но и терапевтическая мишень при ХСН. С-концевой пропептид проколлагена I типа и N-концевой пропептид проколлагена III типа, являясь производными коллагена, обладают доказанной диагностической ценностью при ХСН. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы контролируют протеолиз внеклеточного матрикса, поэтому процесс фиброобразования миокарда приводит к изменению в их соотношении. Повышение концентрации растворимой изоформы стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2 (sST2) блокирует защитный антипролиферативный механизм и говорит о развитии миокардиального фиброза, что было доказано в экспериментальных исследованиях. В статье рассматривается история развития учения о фиброзе миокарда, хронология обнаружения его основных лабораторных маркеров. Отдельное внимание уделяется исследованиям по данной проблеме у пациентов с ХСН и другими сопутствующими заболеваниями, проводимым в нашей стране.

**Заключение.** Приоритетным направлением является поиск лабораторных маркеров фиброза миокарда, обладающих прогностической ценностью, с целью своевременного подбора терапии, способной приостановить прогрессирование ХСН. Наиболее полную информацию о состоянии миокарда может дать мультимаркерная диагностическая модель.

**Ключевые слова:** фиброз миокарда; биомаркеры; хроническая сердечная недостаточность

### Для цитирования:

Пономарева О. В., Смирнова Е. А. Современный взгляд на роль фиброза миокарда и его биохимических маркеров в диагностике хронической сердечной недостаточности // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2024. Т. 12, № 2. С. 303–316. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024122303-316>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2024122303-316>

## Modern View on the Role of Myocardial Fibrosis and Its Biochemical Markers in Diagnosis of Chronic Heart Failure

Ol'ga V. Ponomareva✉, Elena A. Smirnova

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Ol'ga V. Ponomareva, [olgaponomaryeva@yandex.ru](mailto:olgaponomaryeva@yandex.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The problem of chronic heart failure (CHF) is relevant nowadays as never before. International experts estimate that more than 64.3 million people worldwide live with heart failure. In developed countries, its prevalence is estimated at 1%–2% of the total adult population; in our country, according to the EPOCHA epidemiological study, it reaches 8.2%.

**AIM:** To systematize the current data on the role of myocardial fibrosis in CHF and determine the diagnostic significance of its laboratory markers.

Myocardial fibrosis being the basis for remodeling of the heart chambers, is the main etiological and pathogenetic factor of the development of CHF. The maximally exact information about its severity in a particular patient, can be obtained only in histologic examination; magnetic resonance imaging (MRI) of the heart that is a 'gold standard' for non-invasive visualization of the myocardium, has limitations to a wide use. In this context, the importance of determining the biochemical markers of myocardial fibrosis increases. The most proven laboratory markers of CHF are natriuretic peptides. Galectin-3, which triggers the process of myocardial fibrosis, is not only a biochemical marker, but also a therapeutic target in CHF. The C-terminal propeptide of procollagen type I and the N-terminal propeptide of procollagen type III being collagen derivatives, have proven diagnostic significance for CHF. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors control proteolysis of the extracellular matrix, therefore, the process of myocardial fibrosis leads to changes in their ratio. An increase in the concentration of the soluble isoform of the stimulating growth factor expressed by gene 2 (sST2) blocks the protective antiproliferative mechanism and indicates myocardial fibrosis, which has been proven in experimental studies. The article considers the history of the theory of myocardial fibrosis and the chronology of discovery of its main laboratory markers. Special attention is given to investigations on this issue in patients with CHF and other concomitant diseases conducted in our country.

**CONCLUSION:** The priority direction is search for laboratory markers of myocardial fibrosis that have diagnostic value, with the aim of timely selection of therapy that can suspend progression of CHF. The most complete information about the condition of the myocardium can be provided by a multimarker diagnostic model.

**Keywords:** *myocardial fibrosis; biomarkers; chronic heart failure*

### For citation:

Ponomareva O. V., Smirnova E. A. Modern View on the Role of Myocardial Fibrosis and Its Biochemical Markers in Diagnosis of Chronic Heart Failure. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2024;12(2):303–316. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024122303-316>.

### Актуальность

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) в настоящее время как никогда актуальна. По оценкам международных экспертов более 64,3 млн человек по всему миру живут с сердечной недостаточностью. В развитых странах ее распространенность оценивается в 1–2% от общего количества взрослых, в нашей стране, согласно данным эпидемиологического исследования ЭПОХА, достигает 8,2% [1, 2].

**Цель.** Систематизировать современные данные о роли фиброза миокарда при ХСН и определить диагностическую значимость его лабораторных маркеров.

### Краткая историческая справка

Впервые основополагающая роль фиброза миокарда при ХСН продемонстрирована G. J. Dammin, и др. в 1951 г. При изучении аутопсийного материала 14 пациентов с «трудноизлечимой недостаточностью миокарда» они обнаружили миокардиальный фиброз, пристеночные тромбы и выраженное увеличение камер сердца, предположив, что обнаружение фибробластов и активация пролиферации — процесс восстановления поврежденных тканей сердца в форме фиброза. При этом фиброз — доминирующий фактор в патогенезе ХСН [3].

Прогресс в изучении фиброза миокарда предполагал поиск лабораторных маркеров этого процесса. В 1995 г. J. Díez, и др. обнаружили повышение концентрации С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (PINP) при гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией. Гипотеза о том, что данные пептиды являются маркерами повышенного синтеза коллагена в тканях, участвующих в гипертензивном фиброзе миокарда была подтверждена учеными в эксперименте на крысах [4].

В 1997 г. в журнале «Lancet» M. R. Cowie, и др. опубликовали исследование, в котором показали, что средние концентрации натрийуретических пептидов у па-

циентов с ХСН намного выше, чем у пациентов с другими диагнозами и измерение мозгового натрийуретического пептида (BNP) имеет большую чувствительность, специфичность и положительное прогностическое значение по сравнению с предсердным натрийуретическим пептидом (ANP) — 97%, 84% и 70% против 97%, 72% и 55% соответственно. Таким образом, авторы продемонстрировали, что концентрация BNP в плазме является надежным маркером, подтверждающим клинический диагноз ХСН [5].

В 2004 г. U. C. Sharma, и др. в эксперименте на крысах показали увеличение экспрессии галектина-3 при гипертрофии и ремоделировании полостей сердца до развития симптомной ХСН. Галектин-3, полученный из макрофагов, вызывал пролиферацию фибробластов сердца, отложение коллагена в миокарде и желудочковую дисфункцию. На основании полученных данных авторы предложили использовать галектин-3 не только как ранний диагностический маркер, но и как точку приложения терапии ХСН. В это же время V. Polyakova, и др. обнаружили повышение уровня матриксных металлопротеиназ в сердце при перегрузке давлением и неадекватное ингибирование их работы тканевыми ингибиторами. Было доказано, что изменение баланса между протеолизом/антипротеолизом с сопутствующей пролиферацией фибробластов приводит к прогрессированию фиброза миокарда [6, 7].

Растворимая изоформа ST2 стала новым биомаркером ХСН благодаря исследованиям R. V. Shah, и др. (2010 г.), которые на моделях животных и *in vitro*, доказали физиологическую связь sST2 с гипертрофией сердца, фиброзом и желудочковой дисфункцией. Причем повышенный уровень растворимой изоформы sST2 в сыворотке крови, связан с повышенным риском смерти или ХСН в будущем, независимо от уровня натрийуретических пептидов [8].

Поиск лабораторных маркеров фиброза миокарда с положительной прогностической ценностью непрерывно продол-

жается. Количество новых находок растет с каждым годом и в данной статье рассматриваются только некоторые из них.

### **Этиопатогенез, патологическая анатомия и методы визуализации миокардиального фиброза**

В сердце взрослых млекопитающих кардиомиоциты занимают примерно 75% объема миокарда и организованы в пластинки толщиной 2–5 клеток. Эти слои кардиомиоцитов окружены внеклеточным матриксом, состоящим преимущественно из коллагенов I и III типов. Кроме того, внеклеточный матрикс содержит широкий спектр гликопротеинов, гликозаминогликанов и протеогликанов, а также резервуар скрытых факторов роста и протеаз, которые могут быстро включиться после повреждения для стимуляции восстановления. Сердечные фибробласты — основные клетки, продуцирующие матрикс, образуют одну из самых больших популяций клеток и обычно локализуются в эндомизии и перимизии [9].

Фиброз миокарда — распространенный патологический процесс, который существует при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, характеризуется избыточным отложением белков внеклеточного матрикса, нарушающим анатомию и физиологию сердца. Миокардиальный фиброз не является самостоятельным явлением, это процесс, зависящий от множества других факторов. А. Е. Berezin, и др. считают, что ремоделирование сердца тесно связано не только с сердечно-сосудистыми причинами, но и с сопутствующими заболеваниями (хроническая болезнь почек, анемии, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких), возрастными изменениями, гендерными различиями, курением, ожирением [10]. Все перечисленные обстоятельства приводят к активации основных патогенетических факторов: прямого повреждения миокарда, системного воспаления, эндотелиальной дисфункции. Так, эндотелиоциты крайне чувствительны к повреждающим стимулам, что приводит к

альтерации основных компонентов сосудистой стенки, разрыву мембран митохондрий и других органоидов. Субэндотелиальные структуры подвергаются отеку, воспалению (в ответ на гибель части эндотелиоцитов и клеток стромы сосудистой стенки). Эти процессы неразрывно связаны между собой и замыкают порочный круг развития фиброза миокарда [11, 12]. Следует отметить, что фиброз не считается патологией, он является защитным или репаративным механизмом против различных повреждений. Патологический фиброз оценивается именно как чрезмерная профиброзная реакция, которая может быть результатом постоянных нарушений гомеостаза внеклеточного матрикса [13].

Можно выделить очаговый (заместительный) фиброз, при котором происходит замещение погибших кардиомиоцитов соединительной тканью (например, после инфаркта миокарда, миокардита), и диффузный (реактивный, интерстициальный) фиброз, который развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве и характерен для гипертонической болезни, гипертрофической кардиомиопатии, клапанных пороков сердца, сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек, саркоидоза. Некоторые авторы еще отдельно выделяют инфильтративный фиброз, который встречается при болезнях накопления — отложение нерастворимых белков при амилоидозе или гликофинголипидов (болезнь Андерсона–Фабри) в интерстициальном пространстве. Вообще, инфильтративный фиброз можно считать вариантом заместительного, так как накопление этих веществ приводит к апоптозу кардиомиоцитов. При этом заместительный и интерстициальный фиброз также не являются полностью независимыми. Например, инфаркт миокарда может вызывать не только очаговый фиброз в месте некроза, но и запустить реактивный фиброз в периинфарктных и еще более отдаленных областях [14, 15].

В 1988 г. установлено что фибробласты занимают центральное место в фиброзном ремоделировании сердца. Активация и

пролиферация популяций эндогенных фибробластов являются основным источником синтеза коллагенов в ответ на различные

стимулы. Обобщенный механизм активации сердечного фибробласта схематично представлен на рисунке 1 [9, 16].



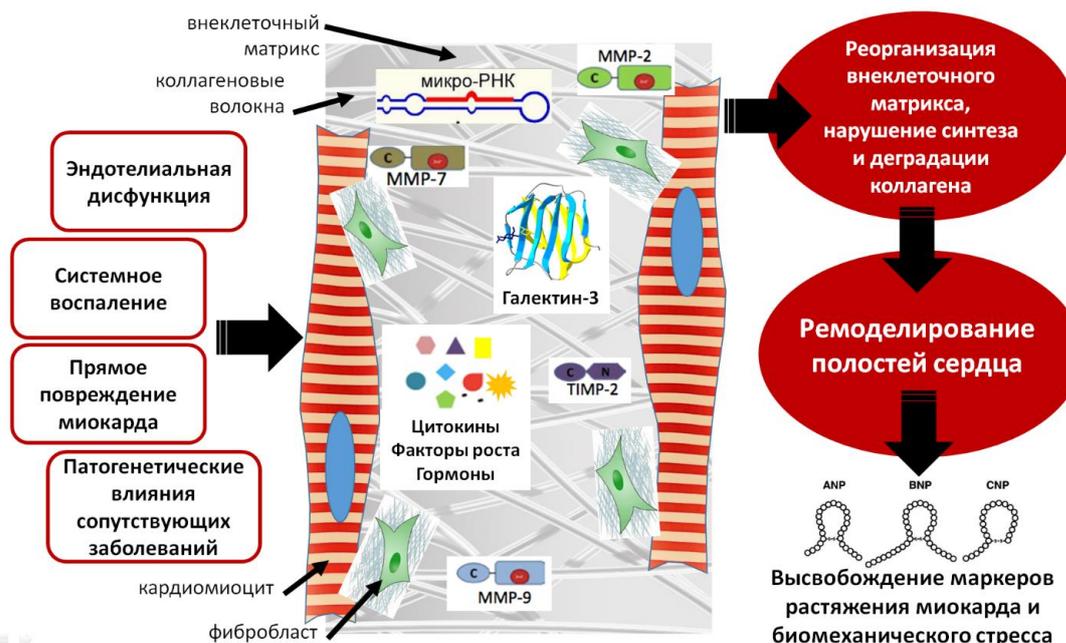
**Рис. 1.** Иерархия процессов, активирующих сердечные фибробласты.

*Примечания:* РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; sST2 — растворимая изоформа стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2; TNF-α — фактор некроза опухоли α; IL — интерлейкин; TGF-β — тканевой фактор роста β.

Фиброз миокарда характеризуется преобладанием синтеза коллагена I и III типов над его деградацией. Основные белки внеклеточного матрикса в сердце находятся в определенном соотношении — коллаген I типа (примерно 85%) и коллаген III типа (11%). Правильная организация коллагена I и III типов обеспечивает структурную целостность кардиомиоцитов. В результате ремоделирования сердца при ХСН происходит изменение соотношения синтеза и деградации коллагена, коллаген III типа преобладает над коллагеном I типа, происходит утрата порядка перекрестных связей коллагена, что вызывает повреждение структуры и изменение функции миокарда [14, 17, 18]. Все вышеперечисленные процессы продемонстрированы на рисунке 2.

«Золотым» стандартом оценки фиброза миокарда считается эндомиокардиальная биопсия с последующим гисто-

патологическим анализом. Его степень определяется количественно путем измерения объемной доли коллагена. Однако метод не может стать рутинным исследованием в клинической практике из-за инвазивного характера, необходимости высокой квалификации сотрудников для выполнения биопсии, невозможности оценить полную картину миокарда. МРТ является «неинвазивным золотым» стандартом для визуализации состояния миокарда. С его помощью можно получить исчерпывающую информацию о функции, перфузии, составе тканей миокарда (степень фиброза, жировой инфильтрации, отека). Существует нативное T1-картирование миокарда и МРТ сердца с отсроченным контрастированием (с препаратами гадолиния). Но МРТ также имеет ограничения для широкого использования — закупка и обслуживание дорогостоящего оборудования, возникновение



**Рис. 2.** Состав сердечного внеклеточного матрикса, механизм миокардиального фиброза и его результаты.

*Примечания:* РНК — рибонуклеиновая кислота; MMP — матриксная металлопротеиназа; TIMP — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ; ANP — предсердный натрийуретический пептид; BNP — мозговой натрийуретический пептид; CNP — натрийуретический пептид С-типа.

артефактов сердечных и дыхательных движений, длительность процедуры, противопоказания к процедуре у отдельных пациентов. Эхокардиография является наиболее доступным методом визуализации, но малоинформативным и неспецифичным. Наличие фиброза миокарда можно определить по структурным изменениям (например, утолщение миокарда) и нарушению систолической и/или диастолической функции [13, 19].

### Характеристика биохимических маркеров фиброза миокарда

Благодаря исследованию биомаркеров миокардиального фиброза можно заподозрить развитие ХСН на ранней доклинической стадии. Патогенез фиброза миокарда представляется сложным процессом, в его развитии задействовано множество факторов, соответственно, можно выделить большое количество показателей, имеющих диагностическую и прогностическую ценность. Известные на сегодня биомаркеры делятся на несколько групп:

1. *Маркеры растяжения миокарда и биомеханического стресса:* семейство натрийуретических пептидов.
2. *Воспаления и оксидативного стресса:* С-реактивный белок, TNF- $\alpha$ , интерлейкин-1, -6 и -18, белки суперсемейства TGF- $\beta$  (тканевого фактора роста  $\beta$ ).
3. *Прямого повреждения кардиомиоцитов:* сердечные тропонины, креатинкиназа МВ, лактатдегидрогеназа.
4. *Нейрогормональной активации:* альдостерон, адреномедуллин, копептин.
5. *Эндотелиальной дисфункции:* оксид азота, тромбомодулин, эндотелин-1, фактор фон Виллебранда, простагландин.
6. *Ремоделирования внеклеточного матрикса, нарушения обмена коллагена:* sST2, галектин-3, PICP, PIIINP, остеоонектин, остеопротегерин, остеоопонтин, матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы.
7. *Сопутствующих заболеваний:* гликированный гемоглобин, цистатин С, липокалин, сывороточное железо, ферритин, трансферрин.

8. *Омные биомаркеры*: микроРНК, длинные некодирующие РНК и кольцевые РНК (исследования показали их роль в регуляции клеточной дифференцировки, роста, пролиферации, апоптоза, оксидативного стресса и воспаления; таким образом, микроРНК вовлечены в основные патогенетические звенья развития фиброза миокарда) [10, 20, 21].

На сегодняшний день основной задачей является поиск оптимальной мультимаркерной модели для определения фиброза миокарда. В данной статье мы остановимся только на некоторых биомаркерах, которые считаем наиболее информативными в диагностике ХСН.

### **Натрийуретические пептиды**

Натрийуретические пептиды (НУП) уже прочно вошли в практику диагностики ХСН. Определение уровня BNP/NT-proBNP является диагностическим критерием ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Для пациентов с компенсацией ХСН верхние границы нормы для BNP и NT-proBNP составляет 35 пг/мл и 125 пг/мл соответственно. Это семейство родственных пептидов, включающее предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide, А-тип, ANP, ПНУП), мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, В-тип НУП, BNP, МНУП), а также С-тип НУП (CNP) и D-тип НУП (DNP). Основной причиной повышения их выработки является объемная перегрузка сердца. Они ингибируют реабсорбцию натрия и воды, вызванную действием ангиотензина II на проксимальные каналцы, препятствуют действию антидиуретического гормона, тем самым увеличивают натрийурез и диурез, снижают преднагрузку [22]. Определение BNP и его предшественника NT-proBNP имеет ряд преимуществ. ANP подвержен влиянию таких факторов, как физическая нагрузка, изменение положения тела, имеет меньший период полураспада, который у активного ANP составляет всего 3–4 минуты. Также, обнаружено, что неприлизин разрушает ANP, BNP и

CNP, но не разрушает NT-proBNP. Поэтому при применении ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (сакубитрил/валсартан) увеличиваются концентрации и эффекты НУП, тогда как концентрация NT-proBNP не растет и сохраняет свое значение как маркер ответа на терапию [22, 23].

Но уровни BNP и NT-proBNP зависят от сопутствующей патологии (могут повышаться при остром коронарном синдроме, тромбоэмболии лёгочной артерии, ушибах сердца, кардиоверсии, инсульте, хронической болезни почек, циррозе печени, паранеопластическом синдроме и кардиотоксичной химиотерапии, хронической обструктивной болезни лёгких, анемии, тяжелых инфекциях, ожогах, тиреотоксикозе, диабетическом кетоацидозе), поэтому существует необходимость в обнаружении более специфичных и точных маркеров фиброза миокарда [22]. Данные реестра SwedeHF показали, что уровни NT-proBNP, как правило, были выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с пациентами без него, особенно у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка [24].

Согласно исследованию, проведенному в рамках Framingham Heart Study, доказана зависимость уровня NT-proBNP от возраста и пола и разработаны референсные значения для данного показателя на основании обследования 2285 здоровых лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Уровень NT-proBNP значительно выше у женщин по сравнению с мужчинами в любом возрасте [25].

### **Галектин-3**

НУП, в отличие от галектина-3, не являются факторами, непосредственно участвующими в фиброзе миокарда, они выделяются в ответ на ремоделирование миокарда. Галектин-3 — это белок с молекулярной массой 26 кДа, принадлежащий к семейству β-галактозидсвязывающих протеинов. Он широко распространен в организме, экспрессируется макро-

фагами, остеокластами, фибробластами. Галектин-3 стимулирует клетки к высвобождению различных факторов роста, так же, как и провоспалительные цитокины [26]. Изначально галектин-3 играет защитную роль в сердце благодаря своим антиапоптотическим и антинекротическим функциям, при этом длительная экспрессия этого белка приводит к фиброзу и неблагоприятному ремоделированию поврежденной ткани. Сайты связывания галектина-3 в основном расположены во внеклеточном матриксе миокарда, фибробластах и макрофагах. Галектин-3 высвобождается в месте повреждения и активирует покоящиеся фибробласты, превращая их в фибробласты, продуцирующие матриксы [27]. Основным стимулом к его секреции макрофагами миокарда является альдостерон. Галектин-3, в свою очередь, передает паракринный сигнал фибробластам и, таким образом, запускает процессы пролиферации фибробластов и депозицию проколлагена [24].

В нескольких исследованиях с использованием моделей на крысах было продемонстрировано, что сверхэкспрессия галектина-3 на ранних бессимптомных стадиях вызывает сердечную недостаточность. Рекombинатный галектин-3 вводился здоровым крысам внутривенно, что значительно увеличивало распространенность фиброза миокарда с дальнейшим ремоделированием и дисфункцией сердца. При этом вышеуказанные процессы, индуцированные галектином-3, были предотвращены его фармакологическим ингибитором — N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролином. Поэтому сейчас обсуждается возможность синтеза новых лекарственных препаратов, направленных на галектин-3 в качестве терапевтической мишени при ХСН [28].

### **С-концевой пропептид проколлагена I типа и N-концевой пропептид проколлагена III типа**

Данные вещества являются продуктами метаболизма коллагена, за синтез которого отвечают активированные фибробласты. Коллагены синтезируются фиб-

робластами из проколлагеновых предшественников, содержащих P1CP и P1PINP. После действия протеаз эти пропептиды высвобождаются и могут быть обнаружены в периферической крови. Повышение концентраций P1CP и P1PINP может говорить о развивающемся миокардиальном фиброзе (растет количество коллагена, растет и уровень продуктов его синтеза). Особенно отмечается рост уровня P1PINP, за счет преобладания коллагена III типа (это можно проследить в соотношении P1CP/P1PINP). При этом фиброз может поражать многие органы, и вполне возможно, что нарушение обмена коллагена I и III типов может иметь и экстракардиальное происхождение [18].

### **Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы**

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой цинк- и кальций-зависимые пептидные ферменты, которые участвуют в деградации внеклеточного матрикса, составляющими которого являются коллаген, проколлаген, фибронектин, протеогликаны, фибронектин, ламинин, эластин и желатин [29]. Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП) представляют собой группу низкомолекулярных гликопротеинов, которые секретируются фибробластами и эпителиальными эндотелиальными клетками. Основной их функцией является контроль протеолитической активности ММП, связываясь с ионами цинка в каталитическом сайте ММП через остатки цистеина. Тем самым вызывается дезактивация ММП. Следовательно, баланс между экспрессией ММП и ТИМП необходим для реконструкции внеклеточного матрикса в тканях миокарда [29]. Среди всего многообразия видов ММП и ТИМП маркерами фиброза миокарда считают повышение плазменных концентраций ММП 9-го типа и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа. Этот дисбаланс в соотношении ММП/ТИМП, происходящий при различных патологических процессах в миокарде, еще больше усугубляет его фиброз [30].

## Растворимая изоформа стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2

sST2 является Toll-like-рецептором интерлейкина 1 (класс клеточных рецепторов, осуществляющих распознавание молекулярных структур патогенов и ряда эндогенных лигандов, и обеспечивающих быструю реакцию клетки, активацию цитокинов и интерферонов иммунной системы). Существуют две основные формы ST2: трансмембранная (ST2L) и растворимая (sST2). ST2L экспрессируется на плазматической мембране кардиомиоцитов и фибробластов, его лигандом является интерлейкин-33 (IL-33), который путем связывания ST2L проявляет кардиопротекторные эффекты (ингибирование гипертрофии кардиомиоцитов в ответ на действие ангиотензина-II и катехоламинов, уменьшение апоптоза путем индукции антиапоптотических факторов и подавления активности каспазы-3). sST2 представляет собой циркулирующую форму этого рецептора, и является приманкой-ловушкой для IL-33, тем самым прекращая защитное действие комплекса IL-33/ST2L [22, 31].

Средняя нормальная концентрация sST2 — 18 нг/мл, а в исследовании Emdin M. et al. показано, что концентрация выше 28 нг/мл свидетельствует о повышенном риске неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Также обнаружено, что пациенты с sST2 $\geq$ 27 нг/мл были старше, чаще мужчины. У них также был более высокий индекс массы тела, они чаще страдали сахарным диабетом 2 типа и имели худшую функцию почек, а также более высокие концентрации NT-proBNP. Уровень sST2 в крови тоже значительно возрастает при воспалительных, инфекционных, онкологических заболеваниях, но в отличие от натрийуретических пептидов не зависит от возраста пациента [22, 32].

## Исследования отечественных ученых, посвященные проблеме миокардиального фиброза при ХСН и других заболеваниях

На сегодняшний день тема фиброза миокарда очень актуальна в исследовани-

ях, проводимых российскими учеными. Особенный интерес представляет изучение фиброзной трансформации сердца как при сердечно-сосудистых, так и при других хронических неинфекционных заболеваниях.

Так, работы Осокиной А.В. с соавт. посвящены оценке уровня маркеров фиброза миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Показано, что P1CP, P1NP, галектин-3, оцененные в подостром периоде инфаркта миокарда, коррелируют с показателями глобальной деформации миокарда, что свидетельствует об их потенциальном значении в прогнозировании диастолической дисфункции и прогрессировании СН в постинфарктном периоде [33].

Уровни маркеров фиброза миокарда изучаются у больных стабильной ишемической болезнью сердца в сравнении со здоровыми лицами. В ходе такого исследования обнаружено, что использование маркеров фиброза TGF- $\beta$ 1 и MMP-9 обосновано для диагностики выраженности обструкции коронарных артерий [34].

Известно, что миокардиальный фиброз является субстратом для возникновения аритмий. Частота пароксизмов и прогрессирования фибрилляции предсердий (ФП) зависит от степени фиброза. В настоящее время активно исследуется влияние галектина-3, TGF- $\beta$ 1 и фибронектина на прогноз наступления клинически значимого пароксизма ФП. Выявлено, что уровень данных показателей был повышен у пациентов с впервые выявленной ФП [35]. Коморбидность осложняет течение ФП: артериальная гипертония, абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа усугубляют фиброз за счет активации системного воспаления (что доказывается увеличением концентрации интерлейкинов в сыворотке крови). Уровень галектина-3 у больных с этими сопутствующими патологиями был выше, чем у больных без представленных коморбидных заболеваний [36].

Диагностическая ценность галектина-3 выявлена в исследованиях, посвященных

трансплантации сердца. К концу первого года после трансплантации уровень галектина-3 достоверно выше у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата, независимо от их количества: содержание галектина-3 в плазме крови не различалось. Также обнаружено, что уровень галектина-3 спустя год после трансплантации сердца положительно коррелировал с уровнями других биомаркеров, потенциально значимых для диагностики посттрансплантационных осложнений [37].

Множество заболеваний кишечника сопровождаются нарушением его нормальной микрофлоры, что может способствовать индукции воспаления. В работе Кабуровой А.Н. и др. описываются роды кишечных бактерий, которые могут иметь потенциальное благоприятное или негативное влияние на развитие фиброза миокарда. Сравнение состава кишечной микробиоты в группе ХСН с сохраненной фракцией выброса и в контрольной группе выявило уменьшение относительной представленности родов бактерий, характеризующих здоровую микрофлору. Полученные данные коррелировали с уровнями маркеров фиброза P1CP и P1INP [38].

Лебедев Д.А. и др. оценили уровень биомаркеров фиброза миокарда у 27 больных с сахарным диабетом 2 типа и очень высоким риском сердечно-сосудистых событий. Терапия дапаглифлозином в течение 6 месяцев приводила к значимому снижению уровня P1CP по сравнению с исходным. Значимого снижения концентраций NT-proBNP, sST2, высокочувствительного

C-реактивного белка, MMP-9 и TIMP-1 не установлено, что можно объяснить включенной в исследование популяцией пациентов без ХСН. Отсутствие отрицательной динамики в уровнях биомаркеров может говорить о замедлении воспалительных и фиброзных процессов на фоне лечения, и потенциально реализоваться в улучшении сердечно-сосудистых исходов [39].

В работе Осиповой О.А. и соавт. показано, что на фоне применения бета-адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов в течение 1 года у больных ХСН с промежуточной фракцией выброса обнаружено достоверное снижение уровней маркеров фиброза миокарда (MMP-1, MMP-9, TIMP-1). Наиболее выраженное влияние определено у больных с I функциональным классом ХСН. Данная работа подчеркивает важность ранней диагностики и своевременной фармакотерапии для торможения прогрессирования ХСН [40].

### Заключение

Таким образом, миокардиальный фиброз является основополагающим фактором в развитии сердечной недостаточности. Необходимо использовать и совершенствовать малоинвазивные методы определения степени фиброза миокарда, в частности — лабораторное исследование биомаркеров. Следует отдавать предпочтение мультимаркерной модели, позволяющей выявить важные корреляции между показателями и более полно оценить состояние миокарда.

### Список источников

1. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., et al. Epidemiology of heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2020. Vol. 22, No. 8. P. 1342–1356. doi: [10.1002/ejhf.1858](https://doi.org/10.1002/ejhf.1858)
2. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет // *Терапевтический архив.* 2022. Т. 94, № 1. С. 5–8. doi: [10.26442/00403660.2022.01.201317](https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201317)
3. Dammin G.J., Glaser R.J., Roberts J.C. Isolated myocarditis, myocardial fibrosis, and intractable myocardial failure // *Am. J. Pathol.* 1951. Vol. 27, No. 4. P. 695–696.
4. Díez J., Laviades C., Monreal I., et al. Toward the biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive patients // *Am. J. Cardiol.* 1995. Vol. 76, No. 13. P. 14D–17D. doi: [10.1016/s0002-9149\(99\)80486-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80486-x)
5. Cowie M.R., Struthers A.D., Wood D.A., et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care // *Lancet.* 1997. Vol. 350, No. 9088. P. 1349–1353. doi: [10.1016/s0140-6736\(97\)06031-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)06031-5)
6. Sharma U.C., Pokharel S., van Brakel T.J., et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to

- cardiac dysfunction // *Circulation*. 2004. Vol. 110, No. 19. P. 3121–3128. doi: [10.1161/01.cir.000147181.65298.4d](https://doi.org/10.1161/01.cir.000147181.65298.4d)
7. Polyakova V., Hein S., Kostin S., et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44, No. 8. P. 1609–1618. doi: [10.1016/j.jacc.2004.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.023)
  8. Shah R.V., Januzzi Jr. J.L. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* 2010. Vol. 7, No. 1. P. 9–14. doi: [10.1007/s11897-010-0005-9](https://doi.org/10.1007/s11897-010-0005-9)
  9. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis // *Cardiovasc. Res.* 2021. Vol. 117, No. 6. P. 1450–1488. doi: [10.1093/cvr/cvaa324](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324)
  10. Berezin A.E., Berezin A.A. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice // *Ann. Lab. Med.* 2023. Vol. 43, No. 3. P. 225–236. doi: [10.3343/alm.2023.43.3.225](https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.3.225)
  11. Palazzuoli A., Tramonte F., Beltrami M. Laboratory and Metabolomic Fingerprint in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Clinical Classification to Biomarker Signature // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13, No. 1. P. 173. doi: [10.3390/biom13010173](https://doi.org/10.3390/biom13010173)
  12. Пшеничников А.С., Деев Р.В. Морфологическая иллюстрация изменений артериального эндотелия на фоне ишемического и реперфузионного повреждений // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2018. Т. 26, № 2. С. 184–194. doi: [10.23888/PAVLOVJ2018262184-194](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2018262184-194)
  13. Zhu L., Wang Y., Zhao S., et al. Detection of myocardial fibrosis: Where we stand // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. Vol. 9. P. 926378. doi: [10.3389/fcvm.2022.926378](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.926378)
  14. Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 1. С. 88–93. doi: [10.17116/terarkh201789188-93](https://doi.org/10.17116/terarkh201789188-93)
  15. Liu T., Song D., Dong J., et al. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure // *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8. P. 238. doi: [10.3389/fphys.2017.00238](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00238)
  16. Schimmel K., Ichimura K., Reddy S., et al. Cardiac Fibrosis in the Pressure Overloaded Left and Right Ventricle as a Therapeutic Target // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. Vol. 9. P. 886553. doi: [10.3389/fcvm.2022.886553](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.886553)
  17. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2016. № 26. С. 1727–1731.
  18. Nikolov A., Popovski N. Extracellular Matrix in Heart Disease: Focus on Circulating Collagen Type I and III Derived Peptides as Biomarkers of Myocardial Fibrosis and Their Potential in the Prognosis of Heart Failure: a Concise Review // *Metabolites*. 2022. Vol. 12, No. 4. P. 297. doi: [10.3390/metabo12040297](https://doi.org/10.3390/metabo12040297)
  19. Шалагинова Ю.О., Буторова Е.А., Кавтеладзе З.А., и др. Сравнение бесконтрастной магнитно-резонансной томографии сердца (Т1-картирования) и магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием в выявлении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и определении жизнеспособного миокарда // *REJR*. 2022. Т. 12, № 4. С. 64–73. doi: [10.21569/2222-7415-2022-12-4-64-73](https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-4-64-73)
  20. Стрельникова Е.А., Трушкина П.Ю., Суров И.Ю., и др. Эндотелий *in vivo* и *in vitro*. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019. Т. 7, № 3. С. 450–465. doi: [10.23888/HMJ201973450-465](https://doi.org/10.23888/HMJ201973450-465)
  21. Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее // *Кардиология*. 2021. Т. 61, № 5. С. 4–16. doi: [10.18087/cardio.2021.5.n1530](https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1530)
  22. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Архивъ внутренней медицины*. 2018. Т. 8, № 5. С. 333–345. doi: [10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345](https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345)
  23. Wei Z.-H., Li Y.-Y., Huang S.-Q., et al. Genetic variants in IL-33/ST2 pathway with the susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Chinese population // *Cytokine*. 2019. Vol. 118. P. 124–129. doi: [10.1016/j.cyto.2018.03.036](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.036)
  24. McCullough P.A., Olobatoke A., Vanhecke T.E. Galectin-3: A novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2011. Vol. 12, No. 4. P. 200–210. doi: [10.3909/ricm0624](https://doi.org/10.3909/ricm0624)
  25. Fradley M.G., Larson M.G., Cheng S., et al. Reference limits for N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study) // *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 108, No. 9. P. 1341–1345. doi: [10.1016/j.amjcard.2011.06.057](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.057)
  26. Sonkawade S.D., Pokharel S., Karthikeyan B., et al. Small Endogeneous Peptide Mitigates Myocardial Remodeling in a Mouse Model of Cardioselective Galectin-3 Overexpression // *Circ. Heart Fail.* 2021. Vol. 14, No. 9. P. e008510. doi: [10.1161/circheartfailure.121.008510](https://doi.org/10.1161/circheartfailure.121.008510)
  27. Sygitowicz G., Maciejak–Jastrzębska A., Sitkiewicz D. The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in Cardiovascular Diseases // *Biomolecules*. 2021. Vol. 12, No. 1. P. 46. doi: [10.3390/biom12010046](https://doi.org/10.3390/biom12010046)
  28. Hara A., Niwa M., Kanayama T., et al. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology // *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, No. 9. P. 1277. doi: [10.3390/biom10091277](https://doi.org/10.3390/biom10091277)
  29. Ding Y., Wang Y., Zhang W., et al. Roles of Biomarkers in Myocardial Fibrosis // *Aging Dis.*

2020. Vol. 11, No. 5. P. 1157–1174. doi: [10.14336/ad.2020.0604](https://doi.org/10.14336/ad.2020.0604)
30. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., и др. Значение матриксных металлопротеиназ в развитии фибрилляции предсердий при ожирении // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 12. С. 1451–1456. doi: [10.26442/00403660.2021.12.201178](https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201178)
31. Aimo A., Januzzi Jr. J.L., Bayes–Genis A., et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 74, No. 17. P. 2193–2203. doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.1039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1039)
32. Emdin M., Aimo A., Vergaro G., et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 72, No. 19. P. 2309–2320. doi: [10.1016/j.jacc.2018.08.2165](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2165)
33. Осокина А.В., Каретникова В.Н., Рыженкова С.Н., и др. Биохимические маркеры фиброза и глобальная деформация миокарда в диагностике и прогнозировании диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № 6. С. 100–105. doi: [10.15829/1560-4071-2021-4255](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4255)
34. Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Жбанов К.А., и др. Оценка маркеров фиброза, как потенциального метода диагностики необструктивного поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022. Т. 18, № 6. С. 630–637. doi: [10.20996/1819-6446-2022-11-01](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-11-01)
35. Синяева А.С., Филиппов Е.В., Мосейчук К.А. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Кардиологический вестник*. 2022. Т. 17, № 2-2. С. 60–61.
36. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Маркеры системного воспаления и фиброза при гипертонической болезни и фибрилляции предсердий в сочетании с коморбидной эстракардиальной патологией // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019. № 2. С. 22–28. doi: [10.35177/1994-5191-2019-2-22-28](https://doi.org/10.35177/1994-5191-2019-2-22-28)
37. Шевченко О.П., Улыбышева А.А., Гичкун О.Е., и др. Галектин-3 при отторжении и фиброзе трансплантированного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019. Т. 21, № 3. С. 62–68. doi: [10.15825/1995-1191-2019-3-62-68](https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-62-68)
38. Кабурова А.Н., Драпкина О.М., Юдин С.М., и др. Оценка связи между микробиотой кишечника и маркерами фиброза миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. Т. 20, № 4. С. 2834. doi: [10.15829/1728-8800-2021-2834](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2834)
39. Лебедев Д.А., Бабенко А.Ю. Влияние дапаглифлозина на маркеры фиброза и воспаления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и очень высоким риском сердечно-сосудистых событий // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021. Т. 5, №4. С. 185–188. doi: [10.32364/2587-6821-2021-5-4-185-188](https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-4-185-188)
40. Осипова О.А., Гостева Е.В., Голивец Т.П., и др. Динамика маркеров фиброза миокарда при применении бета-адреноблокаторов и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса ишемического генеза // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. Т. 20, № 7. С. 3068. doi: [10.15829/1728-8800-2021-3068](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3068)

## References

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342–56. doi: [10.1002/ejhf.1858](https://doi.org/10.1002/ejhf.1858)
2. Boytsov SA. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(1):5–8. (In Russ). doi: [10.26442/00403660.2022.01.201317](https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201317)
3. Dammin GJ, Glaser RJ, Roberts JC. Isolated myocarditis, myocardial fibrosis, and intractable myocardial failure. *Am J Pathol.* 1951;27(4): 695–6.
4. Díez J, Laviades C, Monreal I, et al. Toward the biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive patients. *Am J Cardiol.* 1995;76(13): 14D–17D. doi: [10.1016/s0002-9149\(99\)80486-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80486-x)
5. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet.* 1997;350(9088):1349–53. doi: [10.1016/s0140-6736\(97\)06031-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)06031-5)
6. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004;110(19): 3121–8. doi: [10.1161/01.cir.0000147181.65298.4d](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000147181.65298.4d)
7. Polyakova V, Hein S, Kostin S, et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(8):1609–18. doi: [10.1016/j.jacc.2004.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.023)
8. Shah RV, Januzzi Jr JL. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7(1):9–14. doi: [10.1007/s11897-010-0005-9](https://doi.org/10.1007/s11897-010-0005-9)
9. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117(6):1450–88. doi: [10.1093/cvr/cvaa324](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324)
10. Berezin AE, Berezin AA. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice. *Ann Lab Med.* 2023;43(3):225–36. doi: [10.3343/alm.2023.43.3.225](https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.3.225)

11. Palazzuoli A, Tramonte F, Beltrami M. Laboratory and Metabolomic Fingerprint in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Clinical Classification to Biomarker Signature. *Biomolecules*. 2023;13(1):173. doi: [10.3390/biom13010173](https://doi.org/10.3390/biom13010173)
12. Pshennikov AS, Deev RV. Morphological illustration of alterations in the arterial endothelium in ischemic and reperfusion injuries. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2018;26(2):184–94. doi: [10.23888/PAVLOVJ2018262184-194](https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2018262184-194)
13. Zhu L, Wang Y, Zhao S, et al. Detection of myocardial fibrosis: Where we stand. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:926378. doi: [10.3389/fcvm.2022.926378](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.926378)
14. Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(1):88–93. (In Russ). doi: [10.17116/terarkh201789188-93](https://doi.org/10.17116/terarkh201789188-93)
15. Liu T, Song D, Dong J, et al. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. *Front Physiol*. 2017;8:238. doi: [10.3389/fphys.2017.00238](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00238)
16. Schimmel K, Ichimura K, Reddy S, et al. Cardiac Fibrosis in the Pressure Overloaded Left and Right Ventricle as a Therapeutic Target. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:886553. doi: [10.3389/fcvm.2022.886553](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.886553)
17. Drapkina OM, Zyatenkova EV. Fibrosis markers in metabolic syndrome. *RMJ*. 2016;(26):1727–31. (In Russ).
18. Nikolov A, Popovski N. Extracellular matrix in heart disease: focus on circulating collagen type I and III derived peptides as biomarkers of myocardial fibrosis and their potential in the prognosis of heart failure: a concise review. *Metabolites*. 2022;12(4):297. doi: [10.3390/metabo12040297](https://doi.org/10.3390/metabo12040297)
19. Shalaginova YO, Butorova EA, Kavteladze ZA, et al. Comparison of non-contrast heart magnetic resonance imaging (T1 mapping) and magnetic resonance imaging with delayed contrast enhancement in the detection of acute ST-elevation myocardial infarction and determination of viable myocardia. *REJR*. 2022;12(4):64–73. (In Russ). doi: [10.21569/2222-7415-2022-12-4-64-73](https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-4-64-73)
20. Strelnikova EA, Trushkina PYu, Surov IYu, et al. Endothelium *in vivo* and *in vitro*. Part 1: histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450–65. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ201973450-465](https://doi.org/10.23888/HMJ201973450-465)
21. Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya*. 2021;61(5):4–16. (In Russ). doi: [10.18087/cardio.2021.5.n1530](https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1530)
22. Aliyeva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–45. (In Russ). doi: [10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345](https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345)
23. Wei Z-H, Li Y-Y, Huang S-Q, et al. Genetic variants in IL-33/ST2 pathway with the susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cytokine*. 2019;118:124–9. doi: [10.1016/j.cyto.2018.03.036](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.036)
24. McCullough PA, Olobatoko A, Vanhecke TE. Galectin-3: A novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2011;12(4):200–10. doi: [10.3909/ricm0624](https://doi.org/10.3909/ricm0624)
25. Fradley MG, Larson MG, Cheng S, et al. Reference limits for N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1341–5. doi: [10.1016/j.amjcard.2011.06.057](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.057)
26. Sonkawade SD, Pokharel S, Karthikeyan B, et al. Small Endogenous Peptide Mitigates Myocardial Remodeling in a Mouse Model of Cardioselective Galectin-3 Overexpression. *Circ Heart Fail*. 2021;14(9):e008510. doi: [10.1161/circheartfailure.121.008510](https://doi.org/10.1161/circheartfailure.121.008510)
27. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Biomolecules*. 2021;12(1):46. doi: [10.3390/biom12010046](https://doi.org/10.3390/biom12010046)
28. Hara A, Niwa M, Kanayama T, et al. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules*. 2020;10(9):1277. doi: [10.3390/biom10091277](https://doi.org/10.3390/biom10091277)
29. Ding Y, Wang Y, Zhang W, et al. Roles of Biomarkers in Myocardial Fibrosis. *Aging Dis*. 2020;11(5):1157–74. doi: [10.14336/ad.2020.0604](https://doi.org/10.14336/ad.2020.0604)
30. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. The importance of matrix metalloproteinases in the development of atrial fibrillation in obesity. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(12):1451–6. (In Russ). doi: [10.26442/00403660.2021.12.201178](https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201178)
31. Aimo A, Januzzi Jr JL, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2193–203. doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.1039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1039)
32. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(19):2309–20. doi: [10.1016/j.jacc.2018.08.2165](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2165)
33. Osokina AV, Karetnikova VN, Ryzhenkova SN, et al. Fibrosis biomarkers and global myocardial strain in the diagnosis and prediction of diastolic dysfunction in patients with myocardial infarction and preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):100–5. (In Russ). doi: [10.15829/1560-4071-2021-4255](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4255)
34. Pakhtusov NN, Yusupova AO, Zhanov KA, et al. Evaluation of Fibrosis Markers as a Potential Method for Diagnosing Non-Obstructive Coronary Artery Disease in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in*

- Cardiology*. 2022;18(6):630–7. (In Russ). doi: [10.20996/1819-6446-2022-11-01](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-11-01)
35. Sinyayeva AS, Filippov EV, Moseychuk KA. Markery fibroza miokarda u patsiyentov s fibrillyatsiyey predserdiy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(Suppl):60–1. (In Russ).
36. Khidirova LD, Yakhontov DA, Zenin SA. Markers of systemic inflammation and fibrosis in hypertension and atrial fibrillation in combination with comorbid extracardial pathology. *Far East Medical Journal*. 2019;(2):22–8. (In Russ). doi: [10.35177/1994-5191-2019-2-22-28](https://doi.org/10.35177/1994-5191-2019-2-22-28)
37. Shevchenko OP, Ulybysheva AA, Gichkun OE, et al. Galectin-3 in heart transplant rejection and fibrosis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019;21(3):62–8. (In Russ). doi: [10.15825/1995-1191-2019-3-62-68](https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-62-68)
38. Kaburova AN, Drapkina OM, Yudin SM, et al. Relationship between gut microbiota and markers of myocardial fibrosis in with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2834. (In Russ). doi: [10.15829/1728-8800-2021-2834](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2834)
39. Lebedev DA, Babenko AYU. Effects of dapagliflozin of the markers of fibrosis and inflammation in type 2 diabetes and very high cardiovascular risk. *RMJ*. 2021;5(4):185–8. (In Russ). doi: [10.32364/2587-6821-2021-5-4-185-188](https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-4-185-188)
40. Osipova OA, Gosteva EV, Golivets TP, et al. Changes of myocardial fibrosis markers with the use of beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure with mid-range ejection fraction of ischemic origin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3068. (In Russ). doi: [10.15829/1728-8800-2021-3068](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3068)

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

### Информация об авторах:

✉ Пономарева Ольга Владимировна — аспирант кафедры внутренних болезней, SPIN: 5495-9711, <https://orcid.org/0000-0003-1298-5524>, e-mail: [olgaponomaryeva@yandex.ru](mailto:olgaponomaryeva@yandex.ru)

Смирнова Елена Амишевна — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней, SPIN: 6503-8046, <https://orcid.org/0000-0003-0334-6237>, e-mail: [smimova-ea@inbox.ru](mailto:smimova-ea@inbox.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Funding.** The authors declare no funding for the study.

### Information about the authors:

✉ Ol'ga V. Ponomareva — Postgraduate Student of the Department of Internal Medicine, SPIN: 5495-9711, <https://orcid.org/0000-0003-1298-5524>, e-mail: [olgaponomaryeva@yandex.ru](mailto:olgaponomaryeva@yandex.ru)

Elena A. Smirnova — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine, SPIN: 6503-8046, <https://orcid.org/0000-0003-0334-6237>, e-mail: [smimova-ea@inbox.ru](mailto:smimova-ea@inbox.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.