

УДК 616.127-004-036.17

<https://doi.org/10.23888/HMJ2024123478-487>

Молекулярные пути прогрессирования фиброза миокарда. Возможности терапии

А. С. Синяева✉, Е. В. Филиппов

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

Автор, ответственный за переписку: Синяева Анна Сергеевна, anya.anyuta-07@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Введение. В основе развития нарушений ритма лежит фиброз миокарда. Именно он как основной компонент приводит к прогрессированию многих заболеваний и, в частности, к ремоделированию миокарда и сосудистой стенки. К тому же в литературе накапливаются данные о том, что на процессы ремоделирования камер сердца влияют факторы межклеточного взаимодействия. Фиброзная ткань изолирует группы предсердных кардиомиоцитов, а также отдельные клетки, тем самым нарушает связь между ними и приводит к замедлению скорости проведения, что является причиной нарушения ритма и приводит к развитию фибрилляции предсердий. В основе многих заболеваний лежат фиброзные изменения, что указывает на их общие патогенные пути. Эти пути реализуются с помощью сложной деятельности внутри различных клеток, в которых возникают специфические молекулярные пути. Помимо множества клеток, необходимых для реализации ответной реакции на повреждение, решающее значение имеют основные молекулярные пути. По мере прогрессирования фиброза, миофибробласты размножаются и воспринимают физические и биохимические стимулы с помощью интегринов и других молекул, а сократительные медиаторы вызывают патологическое сокращение тканей. Эта цепочка событий, в свою очередь, вызывает деформацию органа, которая ухудшает его функцию. Таким образом, биология фиброгенеза динамична, хотя степень пластичности, по-видимому, варьирует от органа к органу.

Заключение. В результате органного повреждения происходит активация иммунной системы и высвобождение провоспалительных цитокинов из клеток. Провоспалительные цитокины способствуют дисфункции кардиомиоцитов, пролиферации и отложению коллагена, возникновению и прогрессированию фиброза. Попытки лечения больных с использованием препаратов ингибирующих провоспалительные цитокины были использованы в отношении фиброза печени и легких. Исследования по поводу использования этих препаратов в отношении миокарда на данный момент не проводились. Поэтому изучение новых путей иммунокоррекции для улучшения противофибротической терапии в отношении миокарда является актуальной задачей в настоящее время.

Ключевые слова: фиброз миокарда; фиброгенез; цитокины; ростовые факторы

Для цитирования:

Синяева А. С., Филиппов Е. В. Молекулярные пути прогрессирования фиброза миокарда. Возможности терапии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2024. Т. 12, № 3. С. 478–487. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024123478-487>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2024123478-487>

Molecular Pathways for Progression of Myocardial Fibrosis. Potentials of Therapy

Anna S. Sinyayeva✉, Evgeniy V. Filippov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Anna S. Sinyayeva, anya.anyuta-07@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: Myocardial fibrosis underlies the development of rhythm disturbances. It is the main component that promotes progression of many diseases, in particular, remodeling of the myocardium and the vessel wall. Besides, the data are being accumulated in the literature about the influence of intercellular interaction factors on remodeling of heart chambers. Fibrotic tissue isolates the groups of atrial cardiac myocytes, as well as individual cells, thereby disrupting connections between them and slowing down the conduction velocity, which is the cause of rhythm disorders leading to the development of atrial fibrillation. Fibrotic changes underlie many diseases, which suggests their common pathogenic pathways. These pathways are realized through complex activity within different cells, in which specific molecular pathways arise. Apart from many cells involved in the response to injury, of decisive significance are the main molecular pathways. As fibrosis progresses, the myofibroblasts proliferate and sense physical and biochemical stimuli via integrins and other molecules, while contractile mediators induce pathological tissue contraction. This chain of events, in turn, causes organ deformation that impairs its function. Thus, the biology of fibrogenesis is dynamic, although the degree of plasticity is likely to vary from organ to organ.

CONCLUSION: The organ injury results in activation of the immune system and release of proinflammatory cytokines from cells. Proinflammatory cytokines contribute to dysfunction of cardiac myocytes, proliferation and deposition of collagen, initiation and progression of fibrosis. Attempts to treat patients with drugs inhibiting proinflammatory cytokines have been used in relation to fibrosis of the liver and lungs. Studies of the use of these drugs in relation to the myocardium have not been conducted to date. Therefore, investigation of new ways of immune correction to improve antifibrotic therapy in relation to the myocardium is an urgent task at present.

Keywords: *myocardial fibrosis; fibrogenesis; cytokines; growth factors*

For citation:

Sinyayeva A. S., Filippov E. V. Molecular Pathways for Progression of Myocardial Fibrosis. Potentials of Therapy. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2024;12(3):478–487. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024123478-487>.

Сигнальные пути при фиброзе и фиброгенез

В паренхиматозных органах множество различных типов раздражителей приводят к повреждению эпителиальных клеток, за которым обычно следует воспали-

тельная реакция. Этот процесс стимулирует фиброгенную реакцию заживления ран, которая включает в себя множество клеточных и молекулярных систем. На клеточном уровне привлечение воспалительных клеток занимает центральное место (рис. 1) [1].

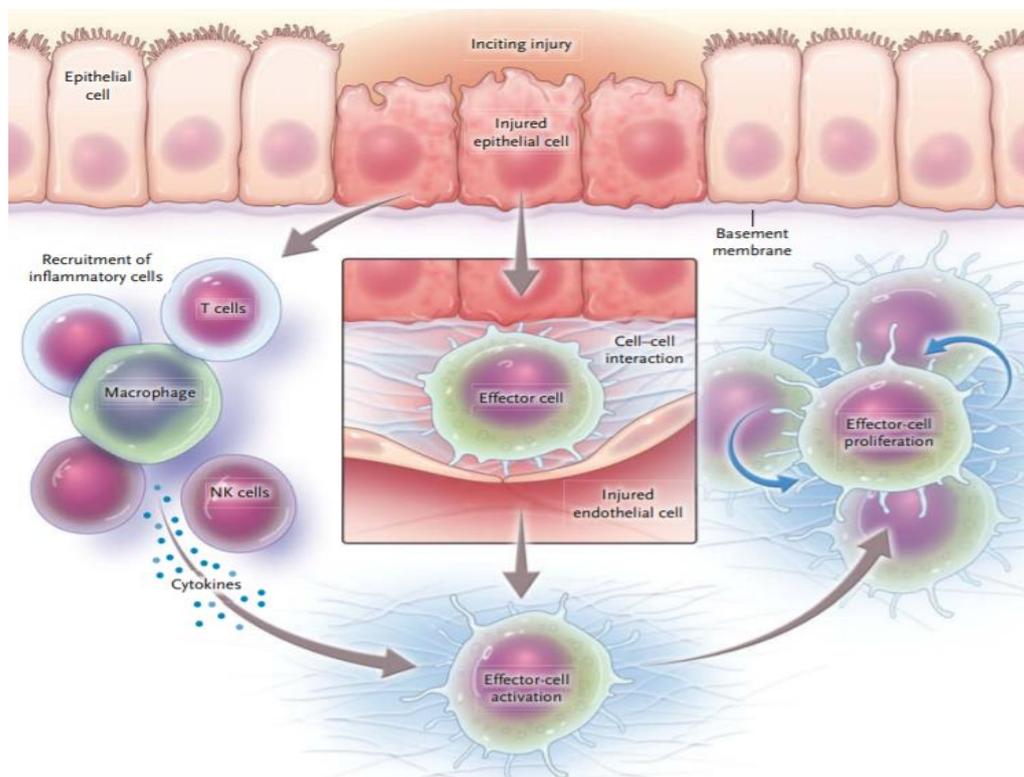


Рис. 1. Повреждение клеток и фиброгенез.

Клетки нашего организма (макрофаги, НК-клетки, Т-клетки) продуцируют различные медиаторы и цитокины, которые отвечают за активацию и пролиферацию других клеток. Ключевыми среди этих активированных клеток являются фиброгенные эффекторные клетки; а именно фибробласты, фиброциты, тканеспецифичные перициты и миофибробласты, а также фибробласты, полученные путем перехода эпителия в мезенхиму [2].

Развитие реакции организма в виде фиброза в сердечной мышце представляет собой не только ответ на повреждение, но и результат взаимодействия циркулирующих профибротических клеток, факторов роста, гормонов и провоспалительных цитокинов [3].

В миокарде фиброз индуцируют сердечные фибробласты — наиболее распространенный тип клеток в сердечной мышце. Эти клетки являются производными фибробластов эпителиально-мезенхимального происхождения [4, 5]. И именно они позиционируются как ключевые эффекторные клетки в процессе фиброза во многих органах. Фибробласты и миофибробласты отвечают за синтез белков внеклеточного матрикса в том числе коллагенов 1 и 2 типов [5–7].

Эффекторные клетки миокарда, подобно эффекторным клеткам эпителия, продуцируя множество белков внеклеточного матрикса [8], сами по себе могут изменять среду раны, стимулируя фиброгенные эффекторные клетки аутокринным

способом. Межклеточные взаимодействия приводят к дальнейшей активации эффекторных клеток. Эти клетки продуцируют различные белки внеклеточного матрикса, гуморальные факторы, которые могут приводить к аутокринной стимуляции клеток (правая часть рисунка). Повреждение клеток приводит к различным последующим эффектам, включая активацию фиброгенных эффекторных клеток [1].

После прекращения действия травмирующих факторов, воспалительных реакций, происходит резорбция белков внеклеточного матрикса, в т. ч. коллагена 1, 2 типа, способствующая восстановлению органов. Когда хроническое повреждение сохраняется, непрерывная активация эффекторных клеток приводит к непрерывному отложению внеклеточного матрикса, прогрессирующему образованию рубцов и повреждению органов [9–11]. Таким образом, фиброгенез включает взаимодействие между факторами, которые способствуют биосинтезу,

отложению и резорбции белков внеклеточного матрикса [6]. Как правило, синтез матрикса уравнивается разрушающими матрицу металлопротеазами [12, 13].

Фиброгенез во многих тканях осуществляется с помощью ряда сигнальных каскадов (рис. 2). Эти каскады (не показаны на рис. 2) часто запускаются воздействием на эффекторные клетки циркулирующими или локально продуцируемыми молекулами цитокинов, интеринов, вазоактивных пептидов, которые в итоге стимулируют биосинтез и секрецию белков внеклеточного матрикса [1].

Интегрины, которые связывают внеклеточный матрикс с клетками, имеют решающее значение в патогенезе фиброза, стимулируя фиброгенез [14]. Показаны примеры основных путей (рис. 2) MAPK обозначает активированную митогеном протеинкиназу, протеинкиназу, ассоциированную с ROCK Rho, и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [1].

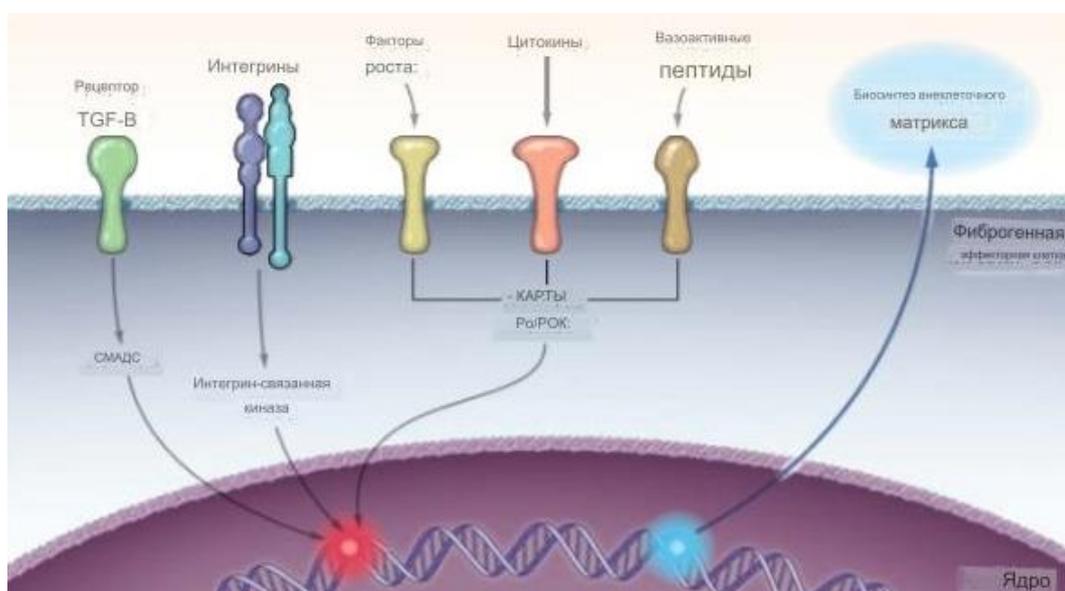


Рис. 2. Молекулярные пути при фиброзе.

Другим важным элементом, участвующим в активации сигнальных каскадов является альдостерон. Он является ключевым эффектором ренин-ангиотензиновой системы, стимулирует рост и пролиферацию фибробластов, и синтез ими коллагена I и III типов, ответственных за

формирование рубцовой ткани [15]. Кроме того, альдостерон наряду с ангиотензином II увеличивает выработку фибробластами ингибитора активатора плазминогена-1 и тканевого фактора роста β — мощных стимуляторов синтеза коллагена и блокаторов активности матриксных металло-

протеиназ [16, 17]. 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 (TGFBR1, TGFBR2 и TGFBR3) и транскрипционные факторы семейства SMAD (SMAD2, SMAD3 и SMAD4) и запускает дифференцировку фибробластов в миофибробласты, усиливая их синтетическую активность [18].

Еще одним важным медиатором является TNF- α . Он способствует развитию фиброза миокарда путем прямого воздействия на сердечные фибробласты. TNF- α непосредственно не индуцирует программу синтеза внеклеточного матрикса в сердечных фибробластах, а снижает синтез коллагена и стимулирует экспрессию MMP, которые ответственны за фиброз [8].

Фиброз, индуцированный TNF- α , отражает реакцию деградации компонентов внеклеточного матрикса. Эксперименты позволили предположить еще несколько дополнительных механизмов, которые ответственны за TNF- α активацию фибробластов. TNF- α стимулирует синтез матриксного белка CCN4 и пролиферацию фибробластов, а также активирует экспрессию TGF- β , что так же может усиливать фиброгенные эффекты ангиотензина II. TNF- α так же способствует фиброгенной активации популяций иммунных клеток в поврежденном миокарде [18, 19].

Также в исследованиях изучена роль инсулиноподобного фактора роста, пронарийуретического пептида, ингибитора активатора плазминогена как наиболее важных факторов, достоверно ассоциированных с интерстициальным фиброзом [20].

Роль цитокинов в фиброгенезе

Профибротические цитокины индуцируют избыточную секрецию коллагена фибробластами и способствуют дифференцировке от фибробластов до миофибробластов. Недавно появились данные о том, что ин-

терлейкины (IL) напрямую взаимодействуют с фибробластами, способствуя или подавляя фиброз [21].

Было показано, что IL-4 и IL-13 оказывают мощное профибротическое действие на сердце, печень, кишечник и легкие [22, 23] IL-4 может индуцировать экспрессию генов коллагена в фибробластах легких и способствовать дифференцировке фибробластов в миофибробласты посредством активации пути JNK/ERK. Дифференцировка клеток также связана со снижением экспрессии гена COX в фибробластах и ингибированием продукции PGE271 [24].

IL-13 усиливает пролиферацию и вызванное холинергией сокращение гладкомышечных клеток (Wills-Karp, 2001) и индуцирует синтез коллагена в фибробластах человека, способствуя ремоделированию органов. Доказано, что IL-13 активирует отложение белков ECM. Гены *Il13ra1* и *Il4ra* подавлены в сердцах пациентов с терминальной стадией СН. Дефицит генов *IL-13* у мышей-самцов вызывает выраженную дисфункцию ЛЖ, которая связана с нарушением отложения ECM в миокарде и нарушением метаболизма глюкозы. IL-13 регулирует последующую активацию STAT3 и STAT6 в кардиомиоцитах и что его дефицит ослабляет фиброз сердца у самок мышей, оперированных TAC. В совокупности результаты свидетельствуют о том, что иммунная система посредством передачи сигналов IL-13 играет ключевую роль в сердечном гомеостазе у людей и мышей (рис. 3) [25].

Различные стимулы активируют эпителиальные клетки внутренних органов, которые выделяют цитокины (например, тимический стромальный лимфопоэтин, IL-33, IL-25). Эти медиаторы могут активировать различные иммунные клетки (ILC2, Th2-клетки, тучные клетки, макрофаги, базофилы, эозинофилы, В-клетки), которые продуцируют несколько цитокинов, включая IL-13. Этот цитокин индуцирует активацию фибробластов и отложение коллагена, поляризацию макрофагов (M2), активацию В-клеток и выработку иммуноглобулина E [25].

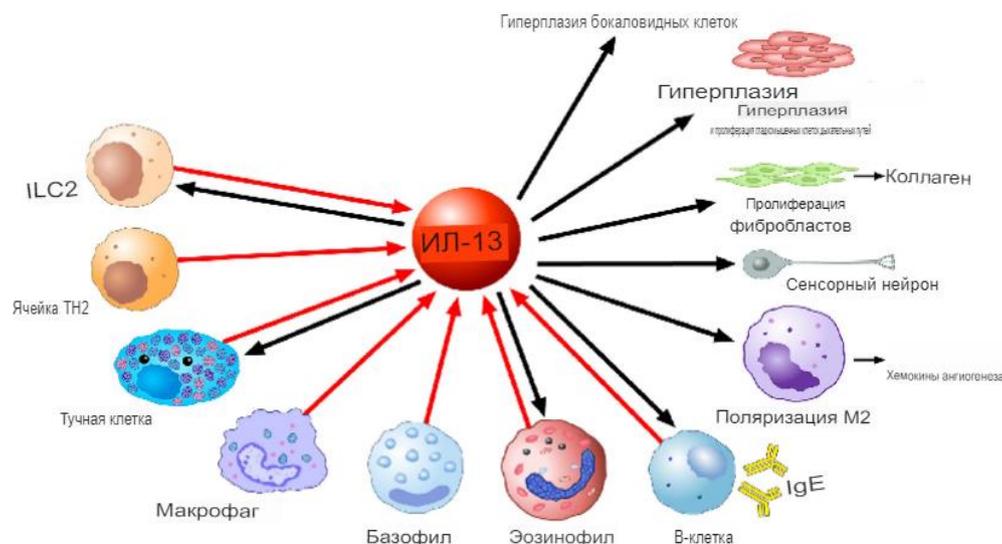


Рис. 3. Схематическое представление клеточных источников ИЛ-13 (красные стрелки) и его влияния на иммунные и структурные клетки (черные стрелки).

Еще одним цитокином, участвующим в процессах фиброза, является ИЛ-1. Фиброз, опосредованный ИЛ-1, может быть обусловлен первичной активацией провоспалительных путей и путей разрушения матрикса. ИЛ-1 мощно стимулирует экспрессию и активность ММР, одновременно снижая синтез ингибиторов ММР. Генерация фрагментов матрикса и индукция TGF- β s с помощью ИЛ-1 может отвечать за непрямую активацию фиброгенной программы в миокарде [18].

Терапевтические мишени при фиброзе миокарда

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смертности во всем мире и заболеваемость БСК растет, это касается как в целом показателя, так и отдельных заболеваний [26]. В основе многих сердечно-сосудистых заболеваний лежит процесс фиброза. А фиброз миокарда, лежащий в основе ремоделирования полостей сердца, является основным этиологическим и патогенетическим фактором развития хронической сердечной недостаточности [5]. Поэтому фиброз является привлекательной терапевтической мишенью. Вопреки широко распространенному мнению о том, что рубцовая

ткань является постоянной и не склонной к изменениям, имеющиеся данные [27, 28] указывают на очень пластичную природу фиброза органов; это не необратимый «рубец», а активно реконструируемый тканевой компонент, который при определенных обстоятельствах может регрессировать. Фиброз является следствием динамического процесса синтеза и отложения внеклеточного матрикса, а его инверсия происходит за счет подавления синтеза эффекторных клеток и сдвигов в балансе синтеза и деградации межклеточного матрикса. На данный момент не совсем ясно какие факторы и механизмы способствуют «обратимости» фиброза, но известно, что его регрессия приводит к улучшению клинических картины и уменьшению симптомов заболевания (ремоделирование миокарда). Устранение активирующего профиброгенного стимула является первым и наиболее эффективным подходом к лечению многих фиброгенных заболеваний [29].

Фиброз в контексте хронических заболеваний прогрессирует медленно, это может говорить о том, что терапия требуется в течение длительных периодов времени. Проблема при оценке эффективности терапии заключается в том, что су-

ществует мало неинвазивных средств измерения фиброза или последствий терапевтического вмешательства. Признаком того, что фиброз обратим являются положительные клинические результаты, основанные на результатах клинических исследований [30].

В норме у здоровых людей около 75% ангиотензина II образуется за счет АПФ-независимых механизмов при помощи ферментных систем [31]. При кратковременной терапии ингибиторами АПФ блокируется АПФ-зависимый путь образования ангиотензина II и его эффекты, направленные на пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и развитие фиброза. При длительном применении ингибиторов АПФ начинают активироваться АПФ-независимые пути синтеза ангиотензина II с частичным восстановлением его эффектов, в том числе влияние на синтез альдостерона надпочечниками. Альдостерон в свою очередь стимулирует синтез коллагена фибробластами. Активация фибробластов приводит к фиброзу миокарда, увеличению жесткости стенок ЛЖ, диастолической дисфункции [31].

Поэтому препараты ингибиторов альдостерона и ингибиторы АПФ могут использоваться в клинической практике для лечения и замедления прогрессирования фиброза [32, 33].

Еще одним направлением в терапии фиброза миокарда является блокирование цитокинового пути передачи. Дупилумаб представляет собой моноклональное антитело, которое действует на альфа-рецептор интерлейкина 4 (IL-4), совместно используемый рецепторами IL-4 и IL-13.1. IL-4 вызывает переключение изоформа с IgM на IgG4, и IL-13 участвует в фиброзе [34].

Дупилумаб непосредственно антагонизирует α -субъединицу рецепторов IL-4 как 1-го, так и 2-го типов. Рецепторы типа 1 связывают только IL-4, в то время как рецепторы типа 2 связывают как IL-4, так и IL-13.12, нацеливаясь на субъединицу IL-4R α , дупилумаб ингибирует последующую передачу сигналов как IL-4, так и IL-13 [35].

Блокирование пути передачи сигналов IL-4/IL-13 снижает концентрации многих из этих маркеров воспаления 2-го типа, в том числе уменьшает дифференцировку и активацию фибробластов, таким образом уменьшая количество коллагена в сердечной мышце. Препарат дупилумаб рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело, нацеленное на α -субъединицу рецептора IL-4, блокирующее тем самым пути IL-4 и IL-13, ключевых цитокинов T2-воспаления [36]. Блокирование пути передачи сигналов IL-4/ IL-13 дупилумабом предотвращает последующие действия этих цитокинов и хемокинов [36].

Заключение

Фиброз возникает во многих органах и является результатом патологического ремоделирования тканей и способствует развитию клинических заболеваний. На данный момент интерес представляет выявление средств, создание препаратов для замедления, остановки прогрессирования фиброгенеза тканей.

Важно понимать центральные механизмы, лежащие в основе фиброгенного процесса. По данным исследований эти механизмы могут быть как клеточными, так и молекулярными. Главным клеточным элементом является активированный фибробласт, который производит большое количество внеклеточного матрикса. Одними из главных молекулярных механизмов являются TGF- β , PDGF, CTGF, вазоактивные соединения (ангиотензин II), цитокины. Именно данные элементы патогенеза заболевания могут стать объектами новых терапевтических вмешательств. Тот факт, что цитокины индуцируют избыточную секрецию коллагена фибробластам и способствуют развитию фиброза в тканях органов может использоваться в качестве основы для разработки новых методов биологической терапии для лечения и снижения прогрессирования фиброза миокарда.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Rockey D.C., Bell P.D., Hill J.A. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372, No. 12. P. 1138–1149. doi: [10.1056/nejmra1300575](https://doi.org/10.1056/nejmra1300575)
2. Kida Y., Duffield J.S. Pivotal role of pericytes in kidney fibrosis // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011. Vol. 38, No. 7. P. 467–473. doi: [10.1111/j.1440-1681.2011.05531.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05531.x)
3. Webber M., Jackson S.P., Moon J.C., et al. Myocardial Fibrosis in Heart Failure: Anti-Fibrotic Therapies and the Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Drug Trials // *Cardiol. Ther.* 2020. Vol. 9, No. 2. P. 363–376. doi: [10.1007/s40119-020-00199-y](https://doi.org/10.1007/s40119-020-00199-y)
4. Martin M.L., Blaxall B.C. Cardiac intercellular communication: are myocytes and fibroblasts fair-weather friends // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2012. Vol. 5, No. 6. P. 768–782. doi: [10.1007/s12265-012-9404-5](https://doi.org/10.1007/s12265-012-9404-5)
5. 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. doi: [10.23888/HMJ2024122303-316](https://doi.org/10.23888/HMJ2024122303-316)
6. Hinz B., Phan S.H., Thannickal V.J., et al. The myofibroblast: one function, multiple origins // *Am. J. Pathol.* 2007. Vol. 170, No. 6. P. 1807–1816. doi: [10.2353/ajpath.2007.070112](https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070112)
7. D'Armiento J. Matrix metalloproteinase disruption of the extracellular matrix and cardiac dysfunction // *Trends Cardiovasc. Med.* 2002. Vol. 12, No. 3. P. 97–101. doi: [10.1016/s1050-1738\(01\)00160-8](https://doi.org/10.1016/s1050-1738(01)00160-8)
8. Каруцкая О.А., Сердюкова А.В., Брижанева А.С. Клеточные механизмы развития фиброза // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки*. 2023. № 02. С. 193–201. doi: [10.37882/2223-2966.2023.02.17](https://doi.org/10.37882/2223-2966.2023.02.17)
9. Kurose H. Cardiac Fibrosis and Fibroblasts // *Cells*. 2021. Vol. 10, No. 7. P. 1716. doi: [10.3390/cells10071716](https://doi.org/10.3390/cells10071716)
10. Karamitsos T.D., Arvanitaki A., Karvounis H., et al. Myocardial tissue characterization and fibrosis by imaging // *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2020. Vol. 13, No. 5. P. 1221–1234. doi: [10.1016/j.jcmg.2019.06.030](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.030)
11. Bing R., Dweck M.R. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications // *Heart*. 2019. Vol. 105, No. 23. P. 1832–1840. doi: [10.1136/heartjnl-2019-315560](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315560)
12. Shechter R., Raposo C., London A., et al. The glial scar-monocyte interplay: a pivotal resolution phase in spinal cord repair // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, No. 12. P. e27969. doi: [10.1371/journal.pone.0027969](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027969)
13. Du X., Shimizu A., Masuda Y., et al. Involvement of matrix metalloproteinase-2 in the development of renal interstitial fibrosis in mouse obstructive nephropathy // *Lab. Invest.* 2012. Vol. 92, No. 8. P. 1149–1160. doi: [10.1038/labinvest.2012.68](https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.68)
14. Levine D., Rockey D.C., Milner T.A., et al. Expression of the integrin alpha8beta1 during pulmonary and hepatic fibrosis // *Am. J. Pathol.* 2000. Vol. 156, No. 6. P. 1927–1935. doi: [10.1016/s0002-9440\(10\)65066-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65066-3)
15. Sun Y., Zhang J., Lu L., et al. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress // *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 161, No. 5. P. 1773–1781. doi: [10.1016/s0002-9440\(10\)64454-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64454-9)
16. Bloor C.M., Nimmo L., McKirnan M.D., et al. Increased gene expression of plasminogen activators and inhibitors in left ventricular hypertrophy // *Mol. Cell. Biochem.* 1997. Vol. 176, No. 1–2. P. 265–271.
17. Kawano H., Cody R.J., Graf K., et al. Angiotensin II Enhances Integrin and α -Actinin Expression in Adult Rat Cardiac Fibroblasts // *Hypertension*. 2000. Vol. 35, No. 1. P. 273–279. doi: [10.1161/01.HYP.35.1.273](https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.1.273)
18. Барбараш О.Л., Кутихин А.Г., Печерина Т.Б., и др. Молекулярные маркеры фиброза при постинфарктном ремоделировании миокарда // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022. Т. 7, № 1. С. 17–30. doi: [10.23946/2500-0764-2022-7-1-17-30](https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-17-30)
19. 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)
20. Bakhshi H., Michelhaugh S.A., Bruce S.A., et al. Association between proteomic biomarkers and myocardial fibrosis measured by MRI: the multi-ethnic study of atherosclerosis // *EBioMedicine*. 2023. Vol. 90. P. 104490. doi: [10.1016/j.ebiom.2023.104490](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104490)
21. Hewlett J.S., Kropsky J.A., Blackwell T.S. Idiopathic pulmonary fibrosis: Epithelial-mesenchymal interactions and new therapeutic targets // *Matrix Biol.* 2018. Vol. 71–72. P. 112–127. doi: [10.1016/j.matbio.2018.03.021](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.021)
22. Cieslik K.A., Taffet G.E., Carlson S., et al. Immune-inflammatory dysregulation modulates the incidence of progressive fibrosis and diastolic stiffness in the aging heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2011. Vol. 50, No. 1. P. 248–256. doi: [10.1016/j.yjmcc.2010.10.019](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.10.019)
23. Wynn T.A. IL-13 effector functions // *Annu. Rev. Immunol.* 2003. Vol. 21. P. 425–456. doi: [10.1146/annurev.immunol.21.120601.141142](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141142)
24. Saito A., Okazaki H., Sugawara I., et al. Potential action of IL-4 and IL-13 as fibrogenic factors on lung fibroblasts in vitro // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003. Vol. 132, No. 2. P. 168–176. doi: [10.1159/000073718](https://doi.org/10.1159/000073718)
25. Marone G., Granata F., Pucino V., et al. The Intriguing Role of Interleukin 13 in the Pathophysiology of Asthma // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 1387. doi: [10.3389/fphar.2019.01387](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01387)

26. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Анализ смертности от болезней системы кровообращения и сердечно-сосудистой заболеваемости в Рязанской области за период 2012–2016 гг. // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, № 3. С. 448–461. doi: [10.23888/HMJ201863448-461](https://doi.org/10.23888/HMJ201863448-461)
27. Song K., Nam Y.-J., Luo X., et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors // *Nature*. 2012. Vol. 485, No. 7400. P. 599–604. doi: [10.1038/nature11139](https://doi.org/10.1038/nature11139)
28. Qian L., Huang Y., Spencer C.I., et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes // *Nature*. 2012. Vol. 485, No. 7400. P. 593–598. doi: [10.1038/nature11044](https://doi.org/10.1038/nature11044)
29. Liaw Y.-F. Reversal of cirrhosis: an achievable goal of hepatitis B antiviral therapy // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59, No. 4. P. 880–881. doi: [10.1016/j.jhep.2013.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.007)
30. Urata H., Nishimura H., Ganten D. Mechanisms of angiotensin II formation in humans // *Eur. Heart J.* 1995. Vol. 16, No. Suppl_N. P. 79–85. doi: [10.1093/eurheartj/16.suppl_N.79](https://doi.org/10.1093/eurheartj/16.suppl_N.79)
31. Богданов А.П., Дербенева С.А., Голубева А.А. Альдостерон — возможный предиктор сердечной недостаточности у больных ожирением // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2014. № 4 (51). С. 18–24.
32. Massare J., Berry J.M., Luo X., et al. Diminished cardiac fibrosis in heart failure is associated with altered ventricular arrhythmia phenotype // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010. Vol. 21, No. 9. P. 1031–1037. doi: [10.1111/j.1540-8167.2010.01736.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01736.x)
33. Dimas V., Ayers C., Daniels J., et al. Spironolactone therapy is associated with reduced ventricular tachycardia rate in patients with cardiomyopathy // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2011. Vol. 34, No. 3. P. 309–314. doi: [10.1111/j.1540-8159.2010.02888.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02888.x)
34. Simpson R.S., Lau S.K.C., Lee J.K. Dupilumab as a novel steroid-sparing treatment for IgG4-related disease // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79, No. 4. P. 549–550. doi: [10.1136/annrheumdis-2019-216368](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216368)
35. Ненашева Н.М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения // Медицинский совет. 2019. № 15. С. 50–61. doi: [10.21518/2079-701X-2019-15-50-61](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-50-61)
36. Ненашева Н.М. Т2 астма и Т2-ассоциированные заболевания: единый подход к лечению с помощью биологической терапии // Российский Аллергологический Журнал. 2020. Т. 17, № 3. С. 34–49. doi: [10.36691/RJA1390](https://doi.org/10.36691/RJA1390)

References

1. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1138–49. doi: [10.1056/nejmra1300575](https://doi.org/10.1056/nejmra1300575)
2. Kida Y, Duffield JS. Pivotal role of pericytes in kidney fibrosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011; 38(7):467–73. doi: [10.1111/j.1440-1681.2011.05531.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05531.x)
3. Webber M, Jackson SP, Moon JC, et al. Myocardial Fibrosis in Heart Failure: Anti-Fibrotic Therapies and the Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Drug Trials. *Cardiol Ther.* 2020; 9(2):363–76. doi: [10.1007/s40119-020-00199-y](https://doi.org/10.1007/s40119-020-00199-y)
4. Martin ML, Blaxall BC. Cardiac intercellular communication: are myocytes and fibroblasts fair-weather friends. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012; 5(6):768–82. doi: [10.1007/s12265-012-9404-5](https://doi.org/10.1007/s12265-012-9404-5)
5. Ponomareva OV, Smirnova EA. Modern View on the Role of Myocardial Fibrosis and Its Biochemical Markers in Diagnosis of Chronic Heart Failure. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium).* 2024;12(2):303–16. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ2024122303-316](https://doi.org/10.23888/HMJ2024122303-316)
6. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol.* 2007;170(6):1807–16. doi: [10.2353/ajpath.2007.070112](https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070112)
7. D'Armiento J. Matrix metalloproteinase disruption of the extracellular matrix and cardiac dysfunction. *Trends Cardiovasc Med.* 2002;12(3):97–101. doi: [10.1016/s1050-1738\(01\)00160-8](https://doi.org/10.1016/s1050-1738(01)00160-8)
8. Karutskaya O, Serdyukova A, Brizhaneva A. Cellular mechanisms of fibrosis development. *Sovremennaya Nauka: Aktual'nyye Problemy Teorii i Praktiki. Seriya: Estestvennyye i Tekhnicheskiye Nauki.* 2023;(02):193–201. (In Russ). doi: [10.37882/2223-2966.2023.02.17](https://doi.org/10.37882/2223-2966.2023.02.17)
9. Kurose H. Cardiac Fibrosis and Fibroblasts. *Cells.* 2021;10(7):1716. doi: [10.3390/cells10071716](https://doi.org/10.3390/cells10071716)
10. Karamitsos TD, Arvanitaki A, Karvounis H, et al. Myocardial tissue characterization and fibrosis by imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(5): 1221–34. doi: [10.1016/j.jcmg.2019.06.030](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.030)
11. Bing R, Dweck MR. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. *Heart.* 2019;105(23):1832–40. doi: [10.1136/heartjnl-2019-315560](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315560)
12. Shechter R, Raposo C, London A, et al. The glial scar-monocyte interplay: a pivotal resolution phase in spinal cord repair. *PLoS One.* 2011;6(12): e27969. doi: [10.1371/journal.pone.0027969](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027969)
13. Du X, Shimizu A, Masuda Y, et al. Involvement of matrix metalloproteinase-2 in the development of renal interstitial fibrosis in mouse obstructive nephropathy. *Lab Invest.* 2012;92(8):1149–60. doi: [10.1038/labinvest.2012.68](https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.68)
14. Levine D, Rockey DC, Milner TA, et al. Expression of the integrin alpha8beta1 during pulmonary and hepatic fibrosis. *Am J Pathol.* 2000;156(6): 1927–35. doi: [10.1016/s0002-9440\(10\)65066-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65066-3)
15. Sun Y, Zhang J, Lu L, et al. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress. *Am J Pathol.* 2002;161(5):1773–81. doi: [10.1016/s0002-9440\(10\)64454-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64454-9)
16. Bloor CM, Nimmo L, McKirnan MD, et al. Increased gene expression of plasminogen activators and inhibitors in left ventricular hypertrophy. *Mol Cell Biochem.* 1997;176(1–2):265–71.

17. Kawano H, Cody RJ, Graf K, et al. Angiotensin II Enhances Integrin and α -Actinin Expression in Adult Rat Cardiac Fibroblasts. *Hypertension*. 2000;35(1):273–9. doi: [10.1161/01.HYP.35.1.273](https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.1.273)
18. Barbarash OL, Kutikhin AG, Pecherina TB, et al. Molecular markers of cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1):17–30. (In Russ). doi: [10.23946/2500-0764-2022-7-1-17-30](https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-17-30)
19. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(6):1450–88. doi: [10.1093/cvr/cvaa324](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324)
20. Bakhshi H, Michelhaugh SA, Bruce SA, et al. Association between proteomic biomarkers and myocardial fibrosis measured by MRI: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *EBioMedicine*. 2023;90:104490. doi: [10.1016/j.ebiom.2023.104490](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104490)
21. Hewlett JS, Kropsky JA, Blackwell TS. Idiopathic pulmonary fibrosis: Epithelial-mesenchymal interactions and new therapeutic targets. *Matrix Biol*. 2018;71–72:112–27. doi: [10.1016/j.matbio.2018.03.021](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.021)
22. Cieslik KA, Taffet GE, Carlson S, et al. Immune-inflammatory dysregulation modulates the incidence of progressive fibrosis and diastolic stiffness in the aging heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(1):248–56. doi: [10.1016/j.yjmcc.2010.10.019](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.10.019)
23. Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:425–56. doi: [10.1146/annurev.immunol.21.120601.141142](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141142)
24. Saito A, Okazaki H, Sugawara I, et al. Potential action of IL-4 and IL-13 as fibrogenic factors on lung fibroblasts in vitro. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;132(2):168–76. doi: [10.1159/000073718](https://doi.org/10.1159/000073718)
25. Marone G, Granata F, Pucino V, et al. The Intriguing Role of Interleukin 13 in the Pathophysiology of Asthma. *Front Pharmacol*. 2019;10:1387. doi: [10.3389/fphar.2019.01387](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01387)
26. Yakushin SS, Filippov EV. Analysis of mortality rate from diseases of circulatory system and cardiovascular diseases in the Ryazan region in the period 2012–2016. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):448–61. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ201863448-461](https://doi.org/10.23888/HMJ201863448-461)
27. Song K, Nam Y–J, Luo X, et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. *Nature*. 2012;485(7400):599–604. doi: [10.1038/nature11139](https://doi.org/10.1038/nature11139)
28. Qian L, Huang Y, Spencer CI, et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature*. 2012;485(7400):593–8. doi: [10.1038/nature11044](https://doi.org/10.1038/nature11044)
29. Liaw Y–F. Reversal of cirrhosis: an achievable goal of hepatitis B antiviral therapy. *J Hepatol*. 2013;59(4):880–1. doi: [10.1016/j.jhep.2013.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.007)
30. Urata H, Nishimura H, Ganten D. Mechanisms of angiotensin H formation in humans. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl_N):79–85. doi: [10.1093/eurheartj/16.suppl_N.79](https://doi.org/10.1093/eurheartj/16.suppl_N.79)
31. Bogdanov AR, Derbeneva SA, Golubeva AA. Aldosterone — Is It a Potential Predictor for Cardiac Insufficiency in Obese Patients? *Effective Pharmacotherapy. Cardiology and Angiology*. 2014;(51):18–24.
32. Massare J, Berry JM, Luo X, et al. Diminished cardiac fibrosis in heart failure is associated with altered ventricular arrhythmia phenotype. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(9):1031–7. doi: [10.1111/j.1540-8167.2010.01736.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01736.x)
33. Dimas V, Ayers C, Daniels J, et al. Spironolactone therapy is associated with reduced ventricular tachycardia rate in patients with cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(3):309–14. doi: [10.1111/j.1540-8159.2010.02888.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02888.x)
34. Simpson RS, Lau SKC, Lee JK. Dupilumab as a novel steroid-sparing treatment for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(4):549–50. doi: [10.1136/annrheumdis-2019-216368](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216368)
35. Nenasheva NM. Biological treatment of severe asthma: new objectives and new treatment options. *Medical Council*. 2019;(15):50–61. (In Russ). doi: [10.21518/2079-701X-2019-15-50-61](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-50-61)
36. Nenasheva NM. T2 asthma and T2-associated diseases: a consolidated approach to biological therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):34–49. doi: [10.36691/RJA1390](https://doi.org/10.36691/RJA1390)

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Информация об авторах:

✉ *Синяева Анна Сергеевна* — ассистент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, SPIN: 1345-4520, <https://orcid.org/0000-0002-7205-5321>, e-mail: anya.anyuta-07@yandex.ru

Филиппов Евгений Владимирович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, SPIN: 2809-2781, <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>, e-mail: dr.philippov@vk.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Information about the authors:

✉ *Anna S. Sinyayeva* — Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice, SPIN: 1345-4520, <https://orcid.org/0000-0002-7205-5321>, e-mail: anya.anyuta-07@yandex.ru

Evgeniy V. Filippov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice, SPIN: 2809-2781, <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>, e-mail: dr.philippov@vk.com

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

Рукопись получена: 17.11.2023
Received: 17.11.2023

Рукопись одобрена: 01.09.2024
Accepted: 01.09.2024

Опубликована: 30.09.2024
Published: 30.09.2024