

МЕХАНИЗМЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА

Каде А.Х.¹, Поляков П.П.¹, Муратова А.Ю.², Богданова Ю.А.¹, Вчерашнюк С.П.¹,
Туровая А.Ю.¹, Занина Е.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Краснодар, e-mail: palpal.p@yandex.ru;

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России», Ставрополь, e-mail: Anna.murato@yandex.ru

Фиброз миокарда является морфологическим субстратом большинства тяжелых болезней сердца. Замещение функциональной ткани соединительной ведет к сократительной дисфункции, циркуляторной гипоксии, электрофизиологическим изменениям, аритмиям. В основе фиброза лежит трансдифференцировка клеток (фибробластов, эпителиоцитов, перицитов, лейкоцитов, костномозговых предшественников) в миофибробласты. Данные клетки сочетают свойства фибробластов (синтез коллагенов I, III, периостина, фибронектина, тенасцина-С) и низкодифференцированных гладких миоцитов (α -актин гладких миоцитов, трансгелина). Миофибробласты синтезируют компоненты внеклеточного матрикса в избыточном количестве и биологически активные вещества, усиливающие этот процесс по принципу положительной обратной связи. Ключевым регулятором трансдифференцировки является трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β). Его гиперфункция дополняется и усиливается действием механической перегрузки, катехоламинов, проренина, ангиотензина II, альдостерона, цитокинов, эндотелина-1, матрицеллюлярных белков, матрикриптиновых последовательностей, EDA-фибронектина (одна из сплайс-изоформ), тромбоцитарных факторов роста и других факторов. Представители «контррегуляторной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы» (ангиотензин 1-7, ангиотензин 1-9, аламандин) и натрийуретические пептиды обладают антифибротическим эффектом. Изучение механизмов фиброза позволяет лучше понять антифибротический механизм действия имеющихся лекарств (антагонистов минералокортикоидных рецепторов и др.) и найти новые лечебные (пирфенидон и др.) и диагностические подходы (растворимый рецептор ST2, галектин-3 и др.).

Ключевые слова: фиброз, сердечная недостаточность, трансформирующий фактор роста-бета, альдостерон, контррегуляторная ренин-ангиотензиновая система, интегрин, натрийуретические пептиды, ST2.

MECHANISMS OF CARDIAC FIBROSIS

Kade A.Kh.¹, Polyakov P.P.¹, Muratova A.Yu.², Bogdanova Yu.A.¹, Vcherachnyuk S.P.¹,
Turovaya A.Yu.¹, Zanina E.S.¹

¹FGBOU VO «Kuban State Medical University Ministry of Health of Russia», Krasnodar, e-mail: palpal.p@yandex.ru;

²FGBOU VO «Stavropol State Medical University Ministry of Health of Russia», Krasnodar, e-mail: Anna.murato@yandex.ru

Myocardial fibrosis is a morphological substrate for most severe heart diseases. Replacement of functional tissue with connective tissue leads to contractile dysfunction, circulatory hypoxia, electrophysiological changes, arrhythmias. At the heart of fibrosis is the transdifferentiation of cells (fibroblasts, epithelial cells, pericytes, leukocytes, bone marrow precursors) into myofibroblasts. These cells combine the properties of fibroblasts (synthesis of collagens I, III, periostin, fibronectin, tenascin-C) and smooth myocytes (smooth muscle α actin, transgelin). Myofibroblasts synthesize components of the extracellular matrix in excess amounts and biologically active substances that enhance this process. The key regulator of transdifferentiation is transforming growth factor-beta (TGF- β). Its hyperfunction is complemented and enhanced by the action of hemodynamic overload, catecholamines, prorenin, angiotensin II, aldosterone, cytokines, endothelin-1, matricellular proteins, matricryptins, EDA-fibronectin, platelet growth factors, and other factors. Counter-regulatory renin-angiotensin-aldosterone system (angiotensin 1-7, angiotensin 1-9, alamandine) and natriuretic peptides have antifibrotic effect. Fibrosis studies will help to understand the pharmacodynamics of available drugs (mineralocorticoid receptor antagonists, etc.) and find new therapeutic (pirfenidone, etc.) and diagnostic approaches (soluble ST2 receptor, galectin-3, etc.).

Keywords: fibrosis, heart failure, transforming growth factor-beta, aldosterone, counter-regulatory renin-angiotensin system, integrins, natriuretic peptides, ST2.

Фиброз миокарда является морфологическим субстратом большинства тяжелых

болезней сердца [1–5].

Цель исследования. Изучить и обобщить в виде нарративного обзора данные литературы о механизмах миокардиального фиброза.

Материал и методы исследования. Проведен анализ литературных источников в базах данных РИНЦ и PubMed.

Внеклеточный матрикс сердца

Внеклеточный матрикс (ВКМ) сердца состоит (полноценный обзор см. в [1–5]) преимущественно из коллагенов III (эластичного) и I (жесткого), а также IV (базальные мембраны), V VI, фибронектина, ламинина (базальные мембраны), эластина и эластин-ассоциированных белков (фибриллинов, фибулинов, EMILIN-1), мембранных протеогликанов (синдеканов, глипиканов), внеклеточных протеогликанов (агрекана, перлекана, нидогена и др.), малых богатых лейцином протеогликанов (декорина, бигликана, аспорина, фибромодулина, подокана и пр.), гиалуроната, матрицеллюлярных белков (SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine), CILP1 (cartilage intermediate layer protein 1), COMP (cartilage oligomeric matrix protein), представителей семейства CCN, в том числе CCN2 или CTGF (connective tissue growth factor), R-спондинов, остеопонтина, периостина, тенасцина-С, фибулинов, тромбоспондинов), матрикриптинов (биологически активных фрагментов молекул ВКМ, экспонирующихся путем протеолиза, реже – свободнорадикального окисления, денатурации, мультимеризации, механического воздействия, примеры – аррестен, канстатин, эндостатин, анастеллин, эндорепеллин) и др. [1–4]. ВКМ выполняет много функций, кроме структурной, «накапливает» биологически активные вещества (факторы роста, TGF- β), взаимодействует с «собственными» (интегринами, мембранными протеогликанами, CD44, CD168 (RHAMM), LYVE-1, DDR, лайлином) и «чужими» рецепторами (факторов роста, цитокинов), посылая сигналы от ВКМ внутрь клетки и получая обратные [6]. В разрушении компонентов ВКМ участвуют секретируемые и мембранные Zn-зависимые ММП (23 вида), представители семейств ADAM (a disintegrin and metalloproteinase, 13 видов) и ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, 19 видов), сериновые (химаса, триптаза тучных клеток, катепсин G, гранзимы, плазминоген), цистеиновые протеазы (каспаза-1, лизосомальные катепсины), гиалуронидаза, гепараназа и др. Функцию ММП, однако, нельзя назвать однозначно антифибротической, ферменты способствуют миграции, в том числе фибробластов, воспалительной инфильтрации (в свою очередь – источника ММП), синтезу факторов роста и TGF- β из латентных предшественников, осуществляют шеддинг (отщепление внеклеточной части рецептора), например эндоглина, при этом растворимая форма рецептора/корцептора исполняет роль ловушки; взаимодействуют с рецепторами (CD44) и т.д. [1–4]. Также отмечаются многоплановые эффекты TIMP, которые не сводятся к

антагонизму с ММП, ADAM и ADAMTS. TIMP взаимодействуют с CD63, VEGFR2, AT-рецептором 2-го типа, влияют на интегрины, матрицеллюлярные белки и т. д. [1, 7].

Классификация и механизмы фиброза. Роль TGF- β , PDGF, FGF

В зависимости от этиопатогенеза и локализации можно классифицировать фиброз на:

1) реактивный – формирование соединительной ткани между рабочими клетками, объем которых не уменьшается на начальных этапах, развивается в ответ на гемодинамическую нагрузку, некротическую для кардиомиоцитов ишемию, гипергликемию, при гипертрофической кардиомиопатии, саркоидозе, ХБП или как часть дегенеративных изменений при старении;

2) заместительный – развивается после гибели кардиомиоцитов (при инфаркте миокарда, саркоидозе, миокардите, токсическом/лекарственном поражении, ХБП);

3) инфильтративный – развивается при амилоидозе, болезни Фабри и прочих инфильтративных заболеваниях [8, 9].

Основными продуцентами избыточной соединительной ткани в сердце (как и в других органах – в печени при циррозе, в почках при ХБП и т.д.) являются миофибробласты. Эти клетки сочетают свойства фибробластов (например, экспрессия и секреция коллагенов I, III, периостина, фибронектина, тенасцина-С) и низкодифференцированных гладких миоцитов (гладкомышечного α актина (ген *acta2* или *sma*), трансгелина (*tagln* или *sm22*)). Они имеют повышенную чувствительность к профиброгенным и провоспалительным медиаторам. Кроме того, миофибробласты синтезируют данные медиаторы (ИЛ-1 β , -6, -10, ФНО α и др.) и механически воздействуют на межклеточное вещество, например посредством фибронексусов, соединяющих цитоскелет с фибронектином, и развитых фокальных контактов (винкулина, паксиллина, интергинов $\alpha\upsilon\beta3$ и иных, см. ниже) [7, 10]. Фибробласты и, возможно, другие клетки (эпителиоциты (в рамках эпителиально-мезенхимального перехода), перициты и клетки Ито печени, представители фагоцитирующих мононуклеаров, костномозговые прогениторные клетки и фиброциты) «превращаются» в миофибробласты, проходя через стадию промиофибробласта, при повреждении органа [1–4].

Ключевым молекулярным регулятором «программы фиброза», которая включает пролиферацию фибробластов, трансдифференцировку в миофибробласты, гиперпродукцию компонентов межклеточного матрикса, нарушение его деградации, изменение функции лейкоцитов, эпителиоцитов, перицитов, кардиомиоцитов и других клеток, является TGF- β . Его выделяют фибробласты, макрофаги, тромбоциты, кардиомиоциты, сосудистые клетки. Не менее важна стимулируемая ММП2, ММП9, плазмином, активными формами кислорода, матрицеллюлярными белками активация латентной формы, связанной с ВКМ [1–4]. Под контролем TGF- β , действующего через канонический Smad2/3-опосредованный

сигнальный путь, находится синтез многих компонентов ВКМ (коллагена, фибронектина, периостина), гладкомышечного α -актина, трансгелина, интегринов. Данный сигнальный путь, однако, тормозит пролиферацию фибробластов, а отсутствие Smad3 ведет к дисфункциональной дилатации камеры после моделирования инфаркта. Неканонические пути представлены, среди прочего, каскадами митоген-активируемых киназ: Smad-TAK1 (TGF β -activated kinase 1, другое название MAP3K7), ERK, JNK, p38MAPK и др. Информация данными путями передается регуляторам транскрипции – SRF (serum response factor), MRTF (myocardin-related transcription factors), кальцинейрину и др. [4]. Активно обсуждается роль интерлейкина-11 как одного из посредников TGF- β . Гиперфункция цитокина приводит к фиброзу; напротив, отсутствие α -субъединицы соответствующего рецептор замедляет фиброз при перегрузке давлением [5]. Системы передачи сигнала от TGF- β взаимодействуют на разных уровнях с другими, например с каноническими и неканоническими Wnt-, Hedgehog-, Hippo-каскадами трансдукции [11, 12]. TGF- β усиливает продукцию белков Wnt, вместе с ними стабилизирует β -катенин (подавляя киназу гликогенсинтазы-3 β , GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β)). Пути трансдукции MAPK и Rho-ROCK являются общими для TGF- β и Wnt [12]. Белки Wnt обладают профиброгенным и провоспалительным действием, стимулируют выработку цитокинов, трансдифференцировку фибробластов, в поврежденном сердце растет концентрация Wnt-1/Wnt-5a. Возможно, эти эффекты связаны с усилением функции TGF- β , например стабилизацией молекулы Smad3, деградация которой также стимулируется GSK-3 β [12, 13].

Однако гиперфункция TGF- β , по-видимому, не всегда является достаточным условием фиброза. Так, у мышей со сниженным количеством латентного, следовательно, увеличенной активацией TGF- β , без воздействия каких-либо иных повреждающих факторов развивается фиброз предсердий (приводящий к электрическому ремоделированию и фибрилляции), но не желудочков [14]. Поэтому исключительно важны другие факторы, модулирующие работу TGF- β : 1) механическая (гемодинамическая) нагрузка, которая распознается клеткой при помощи ряда механосенситивных молекул (например, интегринов); 2) влияния со стороны ВКМ, например протеогликанов, матрицеллюлярных белков, матрикриптинов, ферментов (тесно связано с предыдущим пунктом, поскольку ВКМ выступает в роли «передаточного механизма» гемодинамической нагрузки); 3) эффекты нейрогуморальных систем, катехоламинов, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-1, адипокинов, медиаторов воспаления, натрийуретических пептидов (НУП); 4) другие лиганды, рецепторы, корецепторы, имеющие отношение к семейству TGF; 5) факторы роста, особенно PDGF [4].

Представитель семейства TGF- β – костный морфогенетический белок 7 (BMP-7) – противодействует эффектам TGF- β . BMP2 и активин А, вероятно, обладают профиброгенным

и провоспалительным свойствами. При повреждении сердца в плазме растет концентрация BMP-4, -6, -10, фактора роста и дифференцировки-15 [4, 15]. Растворимая форма эндоглина (TGF-корцептора), отсоединившегося от мембраны в ходе шеддинга, подавляет работу TGF- β 1 и развитие перегрузочных сократительной дисфункции и фиброза [16].

Тромбоцитарные факторы роста обладают профиброгенным (сильным у PDGF-A, слабым, наблюдающимся не на всех моделях, PDGF-B), но при этом проангиогенным эффектом (позитивным в контексте ремоделирования) [4]. Фактор роста фибробластов 23 (FGF23) и FGF2 способствуют ремоделированию, вероятно, усиливая кальциеириновый и MAPK пути передачи сигнала соответственно. Напротив, FGF16, конкурируя с FGF2 за рецептор FGFR1c, защищает сердце от дезадаптивной гипертрофии [17].

Роль гемодинамической нагрузки и нарушенной механотрансдукции в патогенезе фиброза

Важная механосенситивная структура клеток сердца – фокальный контакт – содержит мембранные интегрины (составлены из 2 субъединиц – α (18 разновидностей у млекопитающих) и β (8 видов, всего 24 комбинации), кардиомиоциты содержат преимущественно α 1 β 1, α 5 β 1, α 7 β 1, фибробласты – α 1 β 1, α 2 β 1, α 3 β 1, α 4 β 1, α 5 β 1, α 6 β 1, α v β 1, α v β 3, α v β 5, эндотелиоциты – α 1 β 1, α 2 β 1, α 5 β 1, α v β 3), с которыми снаружи клетки соединены молекулы ВКМ. Внутриклеточная часть β -интегрина связана посредством адаптерных белков (талины, винкулина, паксиллина, ILK) с цитоскелетом, сократительными и сигнальными протеинами (в первую очередь, с фокальной адгезионной киназой (ФАК), а также с PYK2, Src, ROCK, ERK). Один из доменов ФАК взаимодействует с рецепторами эфринов, EGF, PDGF. Активацию интегрин-ФАК/PYK2 передачи сигнала вызывают ангиотензин II, эндотелин-1, агонисты адренорецепторов [18, 19]. В ответ на механическую нагрузку интегрины способны активировать латентный TGF- β протеаза-независимым и протеаза-зависимым (например, «предоставляя» его MMP14) способами. Данный механизм работает в поврежденном, но не здоровом сердце [1, 18]. Нокаут гена интегрина- β 3 тормозит развитие вызванного перегрузкой фиброза, в частности нарушает передачу сигнала от рецепторов PDGF и Pyk2 [20]. Гиперфункция фибробластного интегрина- β при его взаимодействии с CD63 (рецептором TIMP1) способствует транслокации Smad2/3 и β -катенина в ядро и запуску «программы фиброза» [21]. Гиперэкспрессия интегрин-ассоциированного белка мелузина препятствует переходу адаптивной гипертрофии к дисфункциональному ремоделированию при длительной гемодинамической нагрузке [5]. Ингибирование ФАК (фармакологически или путем генного нокаута) тормозит постинфарктный и перегрузочный фиброз [22]. Интегрины, расположенные на макрофагах (α v β 3), взаимодействуют с тенаксином-С, что посредством ФАК, Src и NK-кВ стимулирует синтез ИЛ-6 (следовательно, воспаление и фиброз) [23].

Блокирование интегрин- αv на периваскулярных клетках препятствует активации латентного TGF- β и ангиотензин-индуцированному фиброзу у мышей [24]. Подавление экспрессии гена CD44 тормозит активацию фибробластов [24]. Экспрессия мембранных протеогликанов, например синдеканов, возрастает под действием ангиотензина II, медиаторов воспаления, патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, что способствует активации кальцинейрин-NFAT сигнального пути и прочим профиброгенным изменениям [25]. «Выключение» бигликана тормозит вызванные длительной перегрузкой гипертрофию и фиброз [26]. Декорин, напротив, тормозит развитие фиброза [27]. Подобные эффекты малых богатых лейцином протеогликанов можно предположительно объяснить их влиянием на кальцинейриновый путь трансдукции (у бигликана посредством *Abra*, *Rcan1*), ангиогенез (VEGF), фибробласты (*Tnfrsf12a*), аутофагию, митофагию, воспаление. Молекулы ВКМ и их фрагменты (протеогликаны, матрицеллюлярные белки, гиалуронат), в частности, могут выступать в роли DAMP (danger- /damage-associated molecular patterns), взаимодействовать с TLR (Toll-like receptors), стимулируя NF- κ B-зависимый синтез цитокинов и прооксидантных ферментов, и с пуриnergическими рецепторами (P2X7), запуская сборку инфламмосомы [27]. Экспрессия бигликана усиливается ангиотензином II [26]. Белок CILP1 (cartilage intermediate layer protein 1) тормозит Smad-зависимую передачу сигнала и переход к миофибробластному фенотипу [28, 29]. Нокаут гена ADAM23 в сердце мышей ухудшает развитие гипертрофии и фиброза вследствие перегрузки давлением или воздействия ангиотензина II, гиперэкспрессия обладает противоположным эффектом, что, вероятно, связано с ингибированием данных ферментов пути трансдукции интегрин- $\alpha v\beta 3$ -FAK-протеинкиназа B [30]. «Выключение» ADAM12 усиливает индуцируемые перегрузкой гиперфункцию интегрин $\beta 1$, рецепторов TGF- β , PkB-mTOR, Erk и Smad2/3 [31]. На механическую нагрузку реагируют кальциевые каналы L-типа, TRPC (напротив, подавляемые НУП), система STIM1-SOCE (участвующие в депо-управляемом входе кальция), ангиотензиновый рецептор 1-го типа [5].

Роль нейрогуморальных систем, цитокинов, натрийуретических пептидов

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), катехоламины, цитокины, эндотелин-1 стимулируют фиброз разнообразными способами, как связанными с TGF- β , так и независимыми от него [4]. Проренин, взаимодействуя со своим рецептором, приобретает каталитическую активность, посредством ERK1/2 стимулирует продукцию TGF- β [32]. Ангиотензин II через рецептор 1-го типа усиливает воспаление, свободнорадикальное окисление, продукцию TGF- β (например, посредством KLF5), PDGF, ламинина, фибронектина, коллагенов, тенасцина-С, остеопонтина, бигликана, CCN2 [4, 5]. Альдостерон увеличивает синтез провоспалительных, прооксидантных молекул, TGF- β , CCN2, эндотелина-1, плацентарного фактора роста, галектина-3, остеопонтина, ИАП-1, а также реализует ряд

негеномных МР-рецептор-независимых эффектов при помощи G-рецептора 30 и ERK1/2, PI3K, ПкС, JNK путей трансдукции [4]. «Контррегуляторная» ренин-ангиотензиновая система – ангиотензин 1-7, аламандин, рецептор ангиотензина II второго типа, рецептор MasR – обладает антифибротическим эффектом. Возможно, важнейшими плеiotропными эффектами пирфенидона являются ингибирование АТ-рецептора 1-го типа и воздействие на MasR [33, 34]. Стимуляция β 2-адренорецепторов, во многом посредством p38MAPK, усиливает функцию фибробластов, макрофагов, продукцию факторов роста кардиомиоцитами. Возможно, значимую роль в фиброгенезе играет сигнал, передаваемый от GRK2 [4]. Адренергическая стимуляция при помощи Nippo-сигнального пути повышает экспрессию галектина-3 [35]. Напротив, воздействие на β 3-адренорецептор подавляет синтез CCN2 [4]. Интерлейкин 33 подавляет фиброз, воздействуя на ST2 рецептор, растворимая форма которого индуцирует противоположные негативные эффекты [5]. Антифибротическим, противовоспалительным, антигипертрофическим действием обладают НУП, которые, например, подавляют работу MAP-киназ (ERK, p38MAPK, JNK), усиливают активность их антагонистов-фосфатаз (МКР-1 (mitogen-activated protein kinase phosphatase-1)), тормозят перегрузку кальцием и свободнорадикальное окисление [36].

Заключение

Повреждение миокарда, воздействие нейрогуморальных и иммунных систем активируют систему TGF- β и ряд смежных механизмов. Это приводит к трансдифференцировке клеток в миофибробласты, которые продуцируют компоненты внеклеточного матрикса.

Список литературы

1. Theocharis A.D., Manou D., Karamanos N.K. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *The FEBS journal*. 2019. vol. 286. no. 15. P. 2830-2869.
2. Iozzo R.V., Gubbiotti M.A. Extracellular matrix: the driving force of mammalian diseases. *Matrix Biology*. 2018. vol. 71. P. 1-9.
3. Li L., Zhao Q., Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biology*. 2018. vol. 68. P. 490-506.
4. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Molecular aspects of medicine*. 2019. vol. 65. P. 70-99.
5. Nakamura M., Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nature Reviews Cardiology*. 2018. vol. 15. no. 7. P. 387-407.

6. de Castro Brás L.E., Frangogiannis N.G. Extracellular matrix-derived peptides in tissue remodeling and fibrosis. *Matrix Biology*. 2020. vol. 91-92. P. 176-187.
7. Fan D., Kassiri Z. Biology of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3 (TIMP3), and Its Therapeutic Implications in Cardiovascular Pathology. *Frontiers in Physiology*. 2020. vol. 11. P. 661.
8. Liu T., Song D., Dong J., Zhu P., Liu J., Liu W., Ma X., Zhao L., Ling, S. Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure. *Frontiers in Physiology*. 2017. vol. 8. P. 238.
9. Tian J., An X., Niu L. Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease. *Experimental and therapeutic medicine*. vol. 13. no. 5. P. 1660-1664.
10. Fan D., Takawale A., Lee J., Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis & tissue repair*. 2012. vol. 5. no. 1. P. 1-13.
11. Wrana J.L. Signaling by the TGF β superfamily. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2013. vol. 5. no. 10. P. a011197.
12. Działo E., Tkacz K., Błyszczuk P. Crosstalk between TGF- β and WNT signalling pathways during cardiac fibrogenesis. *Acta Biochimica Polonica*. 2018. vol. 65. no. 3. P. 341-349.
13. Błyszczuk P., Müller-Edenborn B., Valenta T., Osto E., Stellato M., Behnke S., Glatz K., Basler K., Lüscher T.F., Distler O., Eriksson U., Kania G. Transforming growth factor- β -dependent Wnt secretion controls myofibroblast formation and myocardial fibrosis progression in experimental autoimmune myocarditis. *European heart journal*. 2017. vol. 38. no. 18. P. 1413-1425.
14. Verheule S., Sato T., Everett T. 4th, Engle S.K., Otten D., Rubart-von der Lohe M., Nakajima H.O., Nakajima H., Field L.J., Olgin J.E. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- β 1. *Circulation research*. 2004. vol. 94. no. 11. P. 1458-1465.
15. Zeisberg M., Kalluri R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2013. vol. 304. no. 3. P. C216-C225.
16. Kapur N. K. Wilson S., Yunis A.A., Qiao X., Mackey E., Paruchuri V., Baker C., Aronovitz M.J., Karumanchi S.A., Letarte M., Kass D.A., Mendelsohn M.E., Karas R.H. Reduced endoglin activity limits cardiac fibrosis and improves survival in heart failure. *Circulation*. 2012. vol. 125. no. 22. P. 2728-2738.
17. Itoh N., Ohta H. Pathophysiological roles of FGF signaling in the heart. *Frontiers in Physiology*. 2013. vol. 4. P. 247.
18. Chen C., Li R., Ross R.S., Manso A.M. Integrins and integrin-related proteins in cardiac fibrosis. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2016. vol. 93. P. 162-174.

19. Solaro R.J., Tardiff J.C. (eds) *Biophysics of the failing heart: physics and biology of heart muscle*. Springer: New York, 2013. 259 p.
20. Balasubramanian S., Quinones L., Kasiganesan H., Zhang Y., Pleasant D.L., Sundararaj K.P., Zile M.R., Bradshaw A.D., Kuppuswamy D. $\beta 3$ integrin in cardiac fibroblast is critical for extracellular matrix accumulation during pressure overload hypertrophy in mouse. *PLoS One*. 2012. vol. 7. no. 9. P. e45076.
21. Takawale A., Zhang P., Patel V.B., Wang X., Oudit G., Kassiri Z. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 promotes myocardial fibrosis by mediating CD63–integrin $\beta 1$ interaction. *Hypertension*. 2017. vol. 69. no. 6. P. 1092-1103.
22. Zhang J., Fan G., Zhao H., Wang Z., Li F., Zhang P., Zhang J., Wang X., Wang W. Targeted inhibition of focal adhesion kinase attenuates cardiac fibrosis and preserves heart function in adverse cardiac remodeling. *Scientific reports*. 2017. vol. 7. no. 1. P. 1-12.
23. Shimojo N., Hashizume R., Kanayama K., Hara M., Suzuki Y., Nishioka T., Hiroe M., Yoshida T., Imanaka-Yoshida, K. Tenascin-C may accelerate cardiac fibrosis by activating macrophages via the integrin $\alpha V\beta 3$ /nuclear factor- κB /interleukin-6 axis. *Hypertension*. 2015. vol. 66. no. 4. P. 757-766.
24. Murray I.R., Gonzalez Z.N., Baily J., Dobie R., Wallace R.J., Mackinnon A.C., Smith J.R., Greenhalgh S.N., Thompson A.I., Conroy K.P., Griggs D.W. αv integrins on mesenchymal cells regulate skeletal and cardiac muscle fibrosis. *Nature communications*. 2017. vol. 8. no. 1. P. 1-13.
25. Lunde I.G., Herum K.M., Carlson C.C., Christensen G. Syndecans in heart fibrosis. *Cell and tissue research*. 2016. vol. 365. no. 3. P. 539-552.
26. Beetz N., Rommel C., Schnick T., Neumann E., Lothar A., Monroy-Ordóñez E.B., Zeeb M., Preissl S., Gilsbach R., Melchior-Becker A., Rylski B., Stoll M., Schaefer L., Beyersdorf F., Stiller B., Hein L. Ablation of biglycan attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis after left ventricular pressure overload. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2016. vol. 101. P. 145-155.
27. Schaefer L., Tredup C., Gubbiotti M.A., Iozzo R.V. Proteoglycan neofunctions: regulation of inflammation and autophagy in cancer biology. *The FEBS journal*. 2017. vol 284. no 1. P. 10-26.
28. Shindo K., Asakura M., Min K.D., Ito S., Fu H.Y., Yamazaki S., Takahashi A., Imazu M., Fukuda H., Nakajima Y., Asanuma H., Minamino T., Takashima S., Minamino N., Mochizuki N., Kitakaze M. Cartilage intermediate layer protein 1 suppresses TGF- β signaling in cardiac fibroblasts. *International Journal of Gerontology*. 2017. vol. 11. no. 2. P. 67-74.
29. van Nieuwenhoven F.A., Munts C., Op't Veld R.C., González A., Díez J., Heymans S., Schroen B., van Bilsen M. Cartilage intermediate layer protein 1 (CILP1): a novel mediator of cardiac extracellular matrix remodelling. *Scientific reports*. 2017. vol. 7. no. 1. P. 1-9.

30. Xiang M., Luo H., Wu J., Ren L., Ding X., Wu C., Chen J., Chen S., Zhang H., Yu L., Zou Y., Xu H., Ye P., Chen M., Xia J. ADAM23 in cardiomyocyte inhibits cardiac hypertrophy by targeting FAK-AKT signaling. *Journal of the American Heart Association*. 2018. vol. 7. no. 18. P. e008604.
31. Nakamura Y., Kita S., Tanaka Y., Fukuda S., Obata Y., Okita T., Kawachi Y., Tsugawa-Shimizu Y., Fujishima Y., Nishizawa H., Miyagawa S., Sawa Y., Sehara-Fujisawa A., Maeda N., Shimomura I. A disintegrin and metalloproteinase 12 prevents heart failure by regulating cardiac hypertrophy and fibrosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020. vol. 318. no. 2. P. H238-H251.
32. Mann D.L. (ed.) *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease E-book*. Elsevier Health Sciences, 2010. 902 p.
33. Ocaranza M.P., Riquelme J.A., García L., Jalil J.E., Chiong M., Santos R.A.S., Lavandero S. Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. vol. 17. no. 2. P. 116-129.
34. AlQudah M., Hale T.M., Czubyrt M.P. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis. *Matrix Biology*. 2020. vol. 91. P. 92-108.
35. Zhao W.B., Lu Q., Nguyen M.N., Su Y., Ziemann M., Wang L.N., Kiriazis H., Puthalakath H., Sadoshima J., Hu H.Y., Du X.J. Stimulation of β -adrenoceptors up-regulates cardiac expression of galectin-3 and BIM through the Hippo signalling pathway. *British journal of pharmacology*. 2019. vol. 176. no. 14. P. 2465-2481.
36. Forte M., Madonna M., Schiavon S., Valenti V., Versaci F., Zoccai G.B., Frati G., Sciarretta S. Cardiovascular pleiotropic effects of natriuretic peptides. *International journal of molecular sciences*. 2019. vol. 20. no. 16. P. 3874.