

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПУТИ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА β В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ФИБРОЗА МИОКАРДА

А.С. Синяева, С.А. Щербакова

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 7

Контакты: Анна Сергеевна Синяева anya.anyuta-07@yandex.ru

На сегодняшний день актуальной проблемой стали последствия прогрессирующего фиброза миокарда. Фиброз является основой прогрессирования многих сердечно-сосудистых заболеваний и приводит к структурному ремоделированию миокарда. Фиброз, изолируя группы кардиомиоцитов и отдельные клетки, нарушает между ними связь, что вызывает изменения ритма, в том числе развитие фибрилляции предсердий. Как результат патологического ремоделирования во многих тканях фиброз способствует развитию клинических заболеваний. На данный момент большой интерес представляет выявление средств замедления и остановки прогрессирования фиброгенеза тканей. В основе прогрессирования фиброза миокарда лежат механизмы, которые связаны как с клеточными, так и с молекулярными путями. Основным клеточным элементом, играющим роль в процессах фиброза, – активированный фибробласт, который производит большое количество внеклеточного матрикса. К основным молекулярным механизмам относят трансформирующий фактор роста β , фактор роста, полученный из тромбоцитов, фактор роста соединительной ткани, вазоактивные соединения (ангиотензин II), цитокининдуцируемые пути внеклеточного матрикса. Именно данные элементы патогенеза заболевания могут стать объектами новых терапевтических вмешательств.

В статье представлены данные о распространенности и частоте обращений в медицинские учреждения по причине развившихся желудочных аритмий на фоне интерстициального фиброза, о молекулярных процессах, участвующих в инициации фиброза миокарда, о некодирующих РНК, регулирующих специфические клеточные сигналы, и об исследованиях препаратов, ингибирующих сигнальный путь трансформирующего фактора роста β . Обобщенная и структурированная информация поможет расширить понимание молекулярных процессов и в дальнейшем изменить подходы к лечению многих сердечных заболеваний.

Ключевые слова: фиброз миокарда, желудочковая аритмия, канонический сигнальный путь, трансформирующий фактор роста β /белок Smad, некодирующая РНК, молекулярный механизм, сердечно-сосудистое заболевание, внеклеточный матрикс, интерстициальный фиброз

Для цитирования: Синяева А.С., Щербакова С.А. Роль молекулярного пути трансформирующего фактора роста β в прогрессировании фиброза миокарда. Клиницист 2024;18(3):21–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K709>

The role of the molecular pathway of transforming growth factor β in the progression of myocardial fibrosis

A.S. Sinyayeva, S.A. Shcherbakova

I.P. Pavlova Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 7 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia

Contacts: Anna Sergeevna Sinyayeva anya.anyuta-07@yandex.ru

To date, the consequences of progressive myocardial fibrosis are an urgent problem. Fibrosis is the basis for the progression of many cardiovascular diseases and leads to structural remodeling of the myocardium. Fibrosis isolates groups of cardiomyocytes and individual cells, disrupts the connection between them, which causes rhythm disturbances, including the development of atrial fibrillation. Fibrosis is the result of pathological remodeling in many tissues and contributes to the development of clinical diseases. At the moment, it is of great interest to identify means of slowing down and stopping the progression of tissue fibrogenesis. The progression of myocardial fibrosis is based on mechanisms that are associated with both cellular and molecular pathways. The main cellular element is an activated fibroblast,

which produces a large amount of extracellular matrix. One of the main molecular mechanisms are transforming growth factor β , platelet-derived growth factor, connective tissue growth factor, vasoactive compounds (angiotensin II), cytokine-induced extracellular matrix pathways. It is these elements of the pathogenesis of the disease that can become the objects of new therapeutic interventions. This review article will present data on the prevalence and frequency of visits to medical institutions on issues related to developed gastric arrhythmias against the background of interstitial fibrosis, on the molecular processes involved in the initiation of myocardial fibrosis, as well as on non-coding RNAs regulating specific cellular signals, and on the studied therapeutic drugs inhibiting the transforming growth factor β signaling pathway. Generalized and structured information will help expand the understanding of molecular processes and, in the future, change approaches to the treatment of many heart diseases.

Keywords: myocardial fibrosis, ventricular arrhythmia, canonical signaling pathway transforming growth factor β /Smad protein, non-coding RNAs, molecular mechanism, cardiovascular disease, extracellular matrix, interstitial fibrosis

For citation: Sinyaeva A.S., Shcherbakova S.A. The role of the molecular pathway of transforming growth factor β in the progression of myocardial fibrosis. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(3):21–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K709>

Введение

Сердечный фиброз – серьезное патологическое состояние, связанное с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и характеризующееся избыточным отложением белков внеклеточного матрикса в сердце. Среди них именно трансформирующий фактор роста β (Transforming Growth Factor β , TGF- β) играет важную роль в динамическом процессе ремоделирования, ключевыми этапами которого являются контроль воспаления и отложения внеклеточных матриксных белков [1]. Накопленный белок изолирует TGF- β группы предсердных кардиомиоцитов и отдельные клетки, нарушая связи между ними, что приводит к снижению скорости проводимости и, соответственно, к аритмиям [2]. Опубликовано множество работ, посвященных влиянию веществ на сигнальный путь TGF- β и, как следствие, разработке лекарственных препаратов, нацеленных на замедление развития фиброза миокарда. Данные препараты не нашли широкого распространения в клинической практике, так как их длительное применение может оказывать токсическое действие на печень и приводить к печеночной недостаточности, поэтому в настоящее время исследования в этой области продолжаются.

Наш обзор направлен на упорядочивание доступных статей, содержащих информацию о роли биохимических и молекулярных путей, регуляции данного процесса с помощью некодирующих РНК (нкРНК), экспериментальных моделях с анализом ответных реакций на введенный лекарственный препарат.

Цель обзора – резюмирование сведений, которые смогут поспособствовать решению задач в борьбе с фиброзом миокарда.

Заболевания сердечно-сосудистой системы уже многие годы стоят на первом месте по частоте распространения в Российской Федерации. Следовательно, на фоне отягощенных состояний развиваются осложнения, которые могут привести даже к летальному исходу. Среди большого числа нарушений особое место занимают сбои в сердечном ритме, которые могут

ухудшить течение сердечно-сосудистых заболеваний и стать основным симптомом в клинической картине. Известно, что аритмии возникают при пролапсе клапанов, различной патологии миокарда, перикарда, синусового узла и проводящей системы сердца врожденного и приобретенного генеза [3]. Имеющиеся данные необходимы для профилактики развития конкретной патологии, так как выявленные аритмии у пациентов более чем в 75 % случаев являются сопутствующим заболеванием [4].

Среди аритмий особое место занимают желудочковые аритмии, встречаемость которых составляет 4,1–6,4 %, а основным фактором развития – хроническая сердечная недостаточность [5]. В основе патогенеза продолжительной сердечной недостаточности лежит фиброз миокарда, изменяющий архитектуру ткани, элементы проводимости и снижающий сократимость вследствие иммобилизации интерстициальной формы фиброза [6]. Гистологические исследования предоставляют информацию о 3 разновидностях фиброзного поражения сердца. Это:

- 1) замещающий фиброз – процесс восстановления при невозможной регенерации сердца (при первичном некротическом повреждении);
- 2) интерстициальный фиброз – процесс накопления белков внеклеточного матрикса в эндо- и перимитохондриальном пространствах без значительной потери кардиомиоцитов;
- 3) периваскулярный фиброз – процесс расширения микрососудистой адвентиции [7].

Однако именно интерстициальный фиброз является независимым предиктором развития у пациентов желудочковой аритмии [6]. В упомянутом исследовании авторы предполагают, что, если количество белка увеличится и состав внеклеточного матрикса изменится, это может привести к замедлению распространения электрического импульса. Чтобы не допустить прогрессирования заболевания, необходимо своевременное лечение. Далее информация будет посвящена механизму инициации фиброза миокарда и вариантам

встраивания в молекулярные пути препаратов, ингибирующих сигнальные передачи.

Сигнальный путь трансформирующего фактора роста β

Многочисленные исследования показали, что сигнальный путь TGF- β /Smad (Similar to Mothers Against Decapentaplegic) – белок, кодируемый у человека геном *SMAD*, играет ключевую роль в прогрессировании фиброза миокарда. Также TGF- β сохраняется в латентной форме в неповрежденном миокарде взрослых млекопитающих, но причина этого неизвестна. Первое описание TGF- β датируется 1983 г., когда была представлена большая группа структурно родственных клеточных регуляторных белков – суперсемейство:

- костные морфогенетические белки (Bone Morphogenetic Proteins, BMP),
- фактор дифференциации роста (Growth Differentiation Factor, GDF),
- антимюллеров гормон (Anti-Mullerian Hormone, AMH),
- активин,
- TGF- β s [8].

TGF- β является наиболее исследованным представителем семейства, а следовательно, мощной мишенью для разработки лекарств. Так, например, TGF- β экспрессируется в эндотелиальных, гемопоэтических и соединительнотканых клетках, где активирует фибробласты и способствует синтезу белков внеклеточного матрикса, TGF- β 2 регулирует пролиферацию, дифференцировку, миграцию и гибель клеток, TGF- β 3 ослабляет пролиферацию, миграцию сердечных фибробластов человека и экспрессию коллагенов, из этого следует, что TGF- β 3 ингибирует фиброз через сигнальный путь TGF- β /Smad, что может служить потенциальной терапевтической мишенью [9, 10].

О других представителях суперсемейства известно, что костный морфогенетический белок-7 играет положительную роль в фиброзе миокарда через сигнальный путь TGF- β /Smad и способен улучшать форму, расположение и функцию фибробластов миокарда [11], коэффициент GDF-15 активируется в кардиомиоцитах во время ишемии/реперфузии и является важным маркером для оценки риска рецидива инфаркта миокарда [12, 13] (рис. 1).

Все 3 изоформы TGF- β синтезируются как молекулы-предшественники, содержащие пропептидную область в дополнение к димеру TGF- β [14]. Ввиду этого в мышинной модели реперфузионного инфаркта миокарда уровни матричной РНК TGF- β 1 и TGF- β 2 достигают максимума рано – после 6–72 ч реперфузии; напротив, уровень циркулирующих TGF- β устойчиво повышается после 7 дней реперфузии [15]. Следовательно, в пораженном участке миокарда при инфаркте активированные клетки увеличивают существующие латентные запасы TGF- β за счет синтеза 3 изоформ.

Для дальнейших этапов активации каскадов TGF- β в местах поражения необходимо высвобождение активного димера TGF- β из комплексов латентной формы, которая состоит, соответственно, из самого димера TGF- β , пептида, ассоциированного с латентностью, и латентного белка, связывающего TGF- β . К механизмам активации (отщепление пропептида, ассоциированного с латентностью) относят: взаимодействие интегринов с пропептидом, ассоциированным с латентностью; действие протеаз; влияние активных форм кислорода, специализированных белков внеклеточного матрикса; снижение pH и т.д. [13].

Благодаря своей димерной структуре TGF- β может одновременно взаимодействовать со специфическими рецепторами (R) I и II типов, относящихся к мембранным гликопротеинам. Выделяют также TGF- β RIII, который пространственно облегчает этот процесс. Рецепторы типа I обладают серин/треониновой киназной активностью и фосфорилируют несколько белков Smad [16]. Поскольку Smad-зависимый сигнальный путь TGF- β гораздо лучше документирован, на нем будет сделан акцент в данном обзоре.

Smad-белки

На данный момент известны различные Smad-белки, активируемые рецептором R-Smad (Smad1, Smad2, Smad3, Smad5 и Smad8), которые образуют комплексы (Co) с Co-Smad (Smad4) и проникают внутрь ядра, а также ингибиторные (I) I-Smad (Smad6 и Smad7) [17–19]. Вслед за тем, как лиганд связывается с рецепторами TGF- β , происходят димеризация и фосфорилирование внутриклеточных белков Smad. Фосфорилируемый комплекс Smad2 и/или Smad3 образует комплекс более высокого порядка со Smad4, который далее транспортируется в ядро, где взаимодействует со специфическими факторами транскрипции и способствует индукции транскрипции генов, зависящих от TGF- β , однако Smad6 и Smad7 предотвращают фосфорилирование R-Smad и не допускают дальнейшего ядерного перемещения гетерокомплекса R-Smad/Smad4, так как они конкурируют за нормальное соединение Smad2 и Smad3 с TGF- β R1 [20–22] (рис. 2).

При фиброзе миокарда и восстановлении тканей роль Smad2 и Smad3 различна. Так, например, Smad2 активен в фибробластах, которые стимулированы TGF- β , и миофибробластах, поврежденных после инфаркта, а недостаток Smad2, характерный для миофибробластов, может временно ослабить постинфарктное восстановление [23]. При недостатке Smad3 облегчается формирование фиброза миокарда, он также является ключевым медиатором передачи сигналов TGF- β при выработке белков экстрацеллюлярного матрикса (Extracellular Matrix Proteins, ECM) [24, 25]. В свою очередь, Smad4 индуцирует апоптоз в кардиомиоцитах, а специфическая делеция Smad4 в кардиомиоцитах

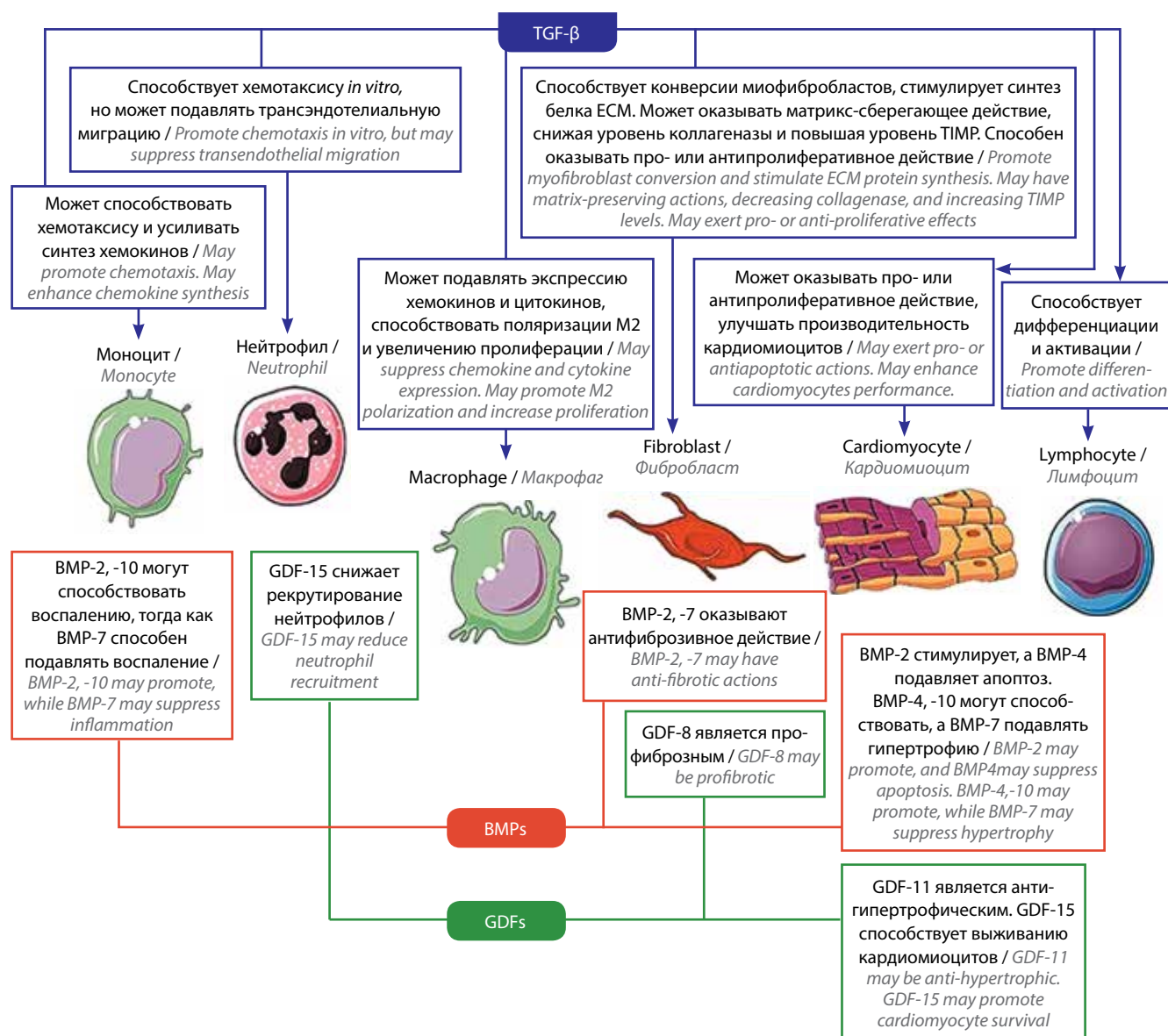


Рис. 1. Роль трансформирующего фактора роста β (TGF- β), костного морфогенетического белка (BMP) и фактора дифференциации роста (GDF) при сердечно-сосудистых заболеваниях. Адаптировано из [15] согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

M2 (macrophage 2) – макрофаг типа 2, ECM (ExtraCellular Matrix) – внеклеточный матрикс, TIMP (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase) – тканевый ингибитор металлопротеиназ.

Fig. 1. The role of transforming growth factor beta (TGF- β), bone morphogenetic protein (BMP) and growth differentiation factor (GDF) in cardiovascular diseases. Reproduced from [15] according to Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

способствует гипертрофии сердца, усугубляя фиброз миокарда, однако у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и животных на модели сердечной недостаточности Smad4 слабо экспрессируется, в то время как его повышающая регуляция может ингибировать нарастание сердечной недостаточности, что ослабляет прогрессирование фиброза миокарда [26, 27]. Также важно отметить, что Smad7 действует как антагонист в передаче сигналов TGF- β и оказывает анти-фиброзный эффект [28]. Кроме того, избыточная

экспрессия Smad7 может замедлять процесс трансформации миофибробластов и уменьшать синтез коллагена I типа и фибронектина, но при этом не оказывает никакого влияния на уровень коллагена III типа, что может служить потенциальной терапевтической мишенью [29].

Сигнальный путь TGF- β /Smad могут регулировать нкРНК, влияя тем самым на фиброз миокарда. Среди нкРНК выделяют малые микроРНК (~22 нуклеотида), длинные нкРНК (>200 нуклеотидов) и длинные

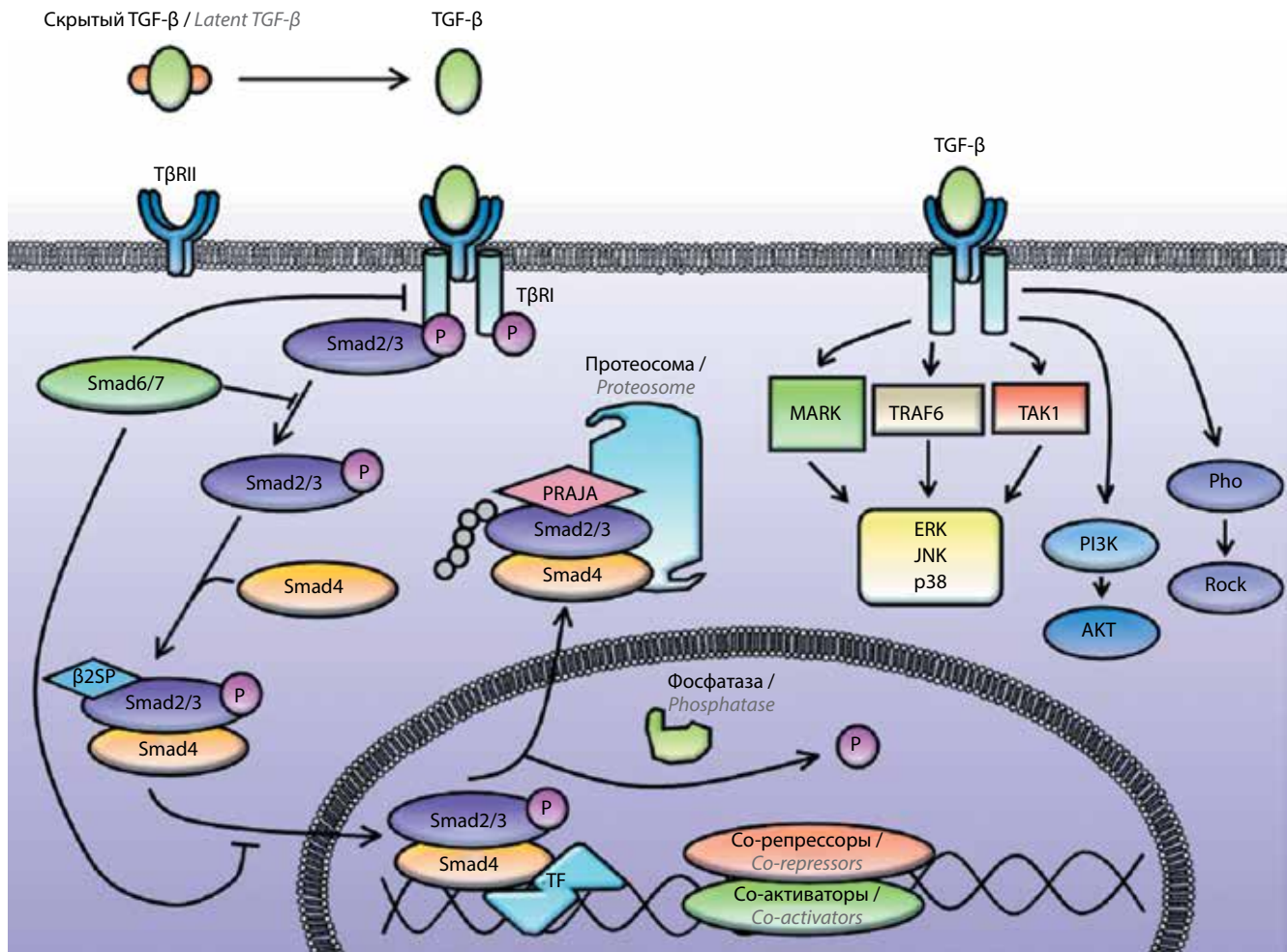


Рис. 2. Передача сигналов трансформирующего фактора роста β (TGF- β) через Smad-зависимые и -независимые пути. Адаптировано из [22] согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

AKT (C kinase alpha serine / threonine-protein kinase) – рецептор С-альфа-серин / треонин-протеинкиназа, ERK (Extracellular signal-Regulated Kinases) внеклеточные киназы, регулирующие сигналы, JNK (Jun N-terminal kinase) – фактор транскрипции терминальной киназы, MARK (Mitogen-Activated Protein Kinase) – митоген-активируемые протеинкиназы, P (phosphorus) – фосфор, p38 – вид митоген-активированных протеинкиназ, Pho (Phosphine Oxide) – оксид фосфина, PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase) – фосфоинозитол-3-киназа, PRAJA – убиквитин-протеиновая лигаза, Rock (Rho-associated protein kinase) – Rho-ассоциированная протеинкиназа, Smad (Similar to mothers against decapentaplegic) – белок, кодируемый у человека геном SMAD, TF (transcription factor) – транскрипционный фактор, TβR (TGFβ type 1 receptor) – рецептор TGFβ тина 1, β2SP (βII spectrin) – βII спектрин, ECM (ExtraCellular Matrix) – экстрацеллюлярный матрикс, TIMP (Tissue MetalloProteinase Inhibitors) – тканевые ингибиторы металлопротеиназ, TRAF (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Factor) – цитозольный адаптерный белок фактора некроза опухоли, TAK (activated transport kinase 1) – активированная транспортная киназа 1.

Fig. 2. Transmission of Transforming Growth Factor β (TGF- β) signals via Smad-dependent and Smad-independent pathways Adapted from [22] according to the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

AKT – C kinase alpha serine / threonine-protein kinase, ERK – Extracellular signal-Regulated Kinases, JNK – Jun N-terminal kinase, MARK – Mitogen-Activated Protein Kinase, P – phosphorus, p38 – type of mitogen activated protein kinases, Pho – Phosphine Oxide, PI3K – Phosphatidylinositol 3-kinase, PRAJA – ubiquitin-protein ligase, Rock – Rho-associated protein kinase, Smad – Similar to Mothers Against Decapentaplegic) – a protein encoded in humans by the SMAD gene, TF – Transcription Factor, TβR – TGFβ type 1 receptor, β2SP– βII spectrin, ECM – ExtraCellular Matrix, TIMP – Tissue MetalloProteinase Inhibitors, TRAF – Tumor necrosis factor Receptor-Associated Factor, TAK – Activated Transport Kinase 1.

кольцевые нкРНК (>200 кольцевых нуклеотидов), участвующие в регуляции транскрипции через конкурирующие микроРНК [30–32]. Особую роль в фиброзе миокарда отводят микроРНК. Благодаря виртуальному клиническому исследованию по поиску сигнальных путей выявлено 6 микроРНК, вовлеченных в регуляцию TGF- β /Smad, мишенью для которых служит ген MYC, а именно: miR-21, miR-25-3p, miR-130a-3p, miR-145-3p, miR-155 и miR-223 [33]. Экспрессия miR-21

повышается в тканях миокарда мышей и сердечных фибробластах под действием ангиотензина II, а нокдаун miR-21 частично ингибирует экспрессию TGF- β и Smad2/3 [34]. Повышенный уровень miR-25 может угнетать сердечную функцию, и, что более важно, ингибирование miR-25 с использованием технологии antagomiR эффективно восстанавливало ее [35]. В поврежденном миокарде наблюдается повышение уровня miR-130a-3p, а подавление miR-130a-3p может

значительно облегчить вызванное гипоксией воспаление и ингибировать экспрессию белка, связанного с фиброзом [36]. Также выяснено, что miR-145 обладает высокой экспрессией в атеросклеротических бляшках пациентов с артериальной гипертензией [37]. Выявлено, что подавление miR-155 уменьшает размер инфаркта, улучшает функцию левого желудочка и уменьшает отложение коллагена *in vivo*. Нокаут miR-155 останавливал пролиферацию сердечных фибробластов и их дифференцировку в миофибробласты [38]. В активированных фибробластах miR-223 высоко экспрессируется и способствует их пролиферации, миграции и дифференцировке. Ингибитор же miR-223 подавляет TGF- β 1-индуцированную экспрессию коллагена I, коллагена III и белка альфа-актина гладких мышц [39]. Информация относительно регуляции TGF- β /Smad с помощью длинных нкРНК и длинных кольцевых нкРНК была размещена в недавнем обзоре [9].

Поскольку фиброз миокарда характеризуется ремоделированием сердца и участвует в патогенезе сердечной недостаточности, профилактика и регресс фиброза миокарда является важной терапевтической целью для лечения сердечной недостаточности и предотвращения развития желудочковых аритмий. Мишенями в терапии являются наиболее изученные элементы сигнального пути.

В блокаде активности передачи сигналов TGF- β применяются антитела или антисмысловые олигонуклеотиды: так, например, применение антител к TGF- β 1 ослабляет как фиброз миокарда, ингибируя синтез ECM, так и диастолические нарушения, однако улучшений общих функций сердца не обнаружено [40]. В недавнем исследовании проведен обширный анализ функций TGF- β 3, в котором зафиксировали опосредованный ослабляющий эффект на пролиферацию сердечных фибробластов, продукцию ECM и фиброз миокарда, а также стимулирующий эффект на сшивание коллагена, что может обеспечить новое понимание TGF- β 3 и терапевтическую стратегию ремоделирования миокарда [10].

Особое внимание в изучении терапевтических возможностей влияния на фиброз миокарда занимает взаимосвязь Smad7 с другими компонентами регуляции сигнального пути: TGF- β 3 и miR-21. Так, данные исследования продемонстрировали усиление экспрессии коллагенов сверхэкспрессией miR-21, индуцированной TGF- β 1, за счет прямого подавления Smad7, что дает новое знание механизмов, лежащих в основе фиброза и восстановления миокарда [41].

На сегодняшний день уже существуют перспективные антифиброзные методы таргетной терапии, которые направлены на TGF- β и включают использование лигандных ловушек (фоллистатин, растворимые рецепторы, пропептиды). В тканях широко распростра-

нен фоллистатин, являющийся эндогенным блоком сигнального пути TGF- β . Он способствует связыванию активированных и других белков суперсемейства TGF- β , включая GDF-8 и -9 и ряд BMP (2, 5, 7 и 8). Данные свойства гена фоллистатина (*FST*) привлекают внимание ученых. Так, согласно данным последних исследований, выявлено, что *FST* может ослаблять фиброз сердца при диабетической кардиомиопатии путем ингибирования пути TGF- β /Smad3 [42]. Применяются растворимый TGF- β R2, действующий посредством адсорбции TGF- β , и ингибиторы активиноподобной киназы 5 (ALK5), снижающие активность TGF- β для устранения сердечной дисфункции, улучшения ремоделирования сердца после инфаркта миокарда. Кроме этого, ингибиторы ALK5 подавляют опосредованный TGF- β синтез коллагена в фибробластах сердца [40].

Еще одним перспективным направлением в лечении фиброза миокарда является блокирование цепочки ренин-ангиотензин-альдостерон. Доклинические модели и клинические исследования продемонстрировали антифибротическую эффективность ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У мышей, сверхэкспрессирующих TGF- β , телмисартан (антагонист рецепторов ангиотензина II) уменьшал сердечный фиброз [43]. Еще одно исследование на мышиных моделях показало, что антагонисты альдостерона, такие как финеренон и эплеренон, обладали антифибротическими свойствами [44, 45]. У пациентов с сердечной недостаточностью, получавших спиронолактон в течение года, наблюдалось уменьшение ригидности и фиброза сердца [46].

Заключение

Фиброз миокарда отличается избыточной пролиферацией интерстициальных фибробластов и отложением коллагена, что приводит к структурным изменениям и систолической дисфункции. В развитии и прогрессировании данной аномалии важную роль играет TGF- β , который играет роль многофункционального цитокинового регулятора и оказывает основное действие через систему Smad. С момента его открытия было проведено множество исследований в развитии подходов терапии, но в настоящее время в регуляции классического сигнального пути TGF- β /Smad особое место занимают нкРНК, которые способствуют прогрессированию фиброза миокарда. В приведенных исследованиях имеются подтверждения, что нкРНК используют в новых методах лечения. Так как TGF- β обладает множеством действий, длительное его подавление может привести к высокой токсичности. Несмотря на это, сигнальный путь TGF- β /Smad остается перспективной терапевтической мишенью в лечении фиброза миокарда.

1. Park S., Nguyaen N.B., Pezhuman A., Ardehali R. Cardiac Fibrosis: potential therapeutic targets. *Transl Res* 2019;209:121–37. DOI: 10.1016/j.trsl.2019.03.001
2. Scalise R.F.M., De Sarro R., Caracciolo A. et al. Fibrosis after myocardial infarction. An overview on cellular processes, molecular pathways, clinical evaluation and prognostic value. *Med Sci* 2021;9(1):16. DOI: 10.3390/medsci9010016
3. Чудновская Е.А. Нарушения сердечного ритма: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. *ПМЖ* 2003;19(11):1064.
Chudnovskaya E.A. Cardiac arrhythmias: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal* 2003;19(11):1064. (In Russ.).
4. Уточкин Ю.А., Лобанова Ю.И., Якшина А.Д. Сердечно-сосудистые заболевания в России: обзор статистики. *Наука через призму времени* 2024;82(1):61–4.
Utochkon Yu.A., Lobanova Yu.I., Yakshina A.D. Cardiovascular diseases in Russia: overview of statistics. *Nauka cherez prizmu vremeni = Science Through the Prism of Time* 2024;82(1):61–4. (In Russ.).
5. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Я. Эпидемиология аритмий (обзор данных литературы). *Сибирское медицинское обозрение* 2016;99(3):5–16. DOI:10.20333/25000136-2016-3-5-16
Zatonskaya E.V., Matyushin G.V., Gogolashvili N.G., Novgorodtseva N.Ya. Epidemiology of arrhythmias (literature review). *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2016;99(3):5–16. (In Russ.). DOI:10.20333/25000136-2016-3-5-16
6. Шевченко Ю.Л. Иммуобилизирующий интерстициальный фиброз сердца. Ч. 1. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова* 2022;17(2):4–10. DOI: 10.25881/20728255_2022_17_2_4
Shevchenko Yu.L. Immobilizing interstitial fibrosis of the heart. P. 1. *Vestnik Nacional'nogo mediko-khirurgicheskogo Centra imeni N.I. Pirogova = Bulletin of N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center* 2022;17(2):4–10. (In Russ.). DOI: 10.25881/20728255_2022_17_2_4
7. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res* 2021;117(6):1450–88. DOI: 10.1093/cvr/cvaa324
8. Assoian R.K., Komoriya A., Meyers C.A. et al. Transforming growth factor-beta in human platelets. Identification of a major storage site, purification, and characterization. *J Biol Chem* 1983;258(11):7155–60. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)32345-7
9. Li C., Meng X., Wang L., Dai X. Mechanism of action of non-coding RNAs and traditional Chinese medicine in myocardial fibrosis: Focus on the TGF- β / Smad signaling pathway. *Front Pharmacol* 2023;14:1092148. DOI: 10.3389/fphar.2023.1092148
10. Xue K., Zhang J., Li C. et al. The role and mechanism of transforming growth factor beta 3 in human myocardial infarction-induced myocardial fibrosis. *J Cell Mol Med* 2019;23(6):4229–43. DOI: 10.1111/jcmm.14313
11. Chen X., Xu J., Jiang B., Liu D. Bone morphogenetic protein-7 antagonizes myocardial fibrosis induced by atrial fibrillation by restraining transforming growth factor- β (TGF- β) / smads signaling. *Med Sci Monit* 2016;22:3457–68. DOI: 10.12659/MSM.897560
12. Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галеева З.М. Прогностическое значение фактора дифференцировки роста-15 у пациентов с инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2021;26(2):4288. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4288
Sabirzyanova A.A., Galyavich A.S., Baleeva L.V., Galeeva Z.M. Prognostic value of growth differentiation factor-15 in patients with myocardial infarction. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2021;26(2):4288. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4288
13. Rifkin D.B. Latent transforming growth factor- β (TGF- β) binding proteins: orchestrators of TGF- β availability. *J Biol Chem* 2005;280(9):7409–12. DOI: 10.1074/jbc.R400029200
14. Dewald O., Ren G., Duerr G.D. et al. of mice and dogs: species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction. *Am J Pathol* 2004;164(2):665–77. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63154-9
15. Hanna A., Frangogiannis N.G. The Role of the TGF- β Superfamily in Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:140. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00140
16. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В. и др. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2016;(2):206–16.
Moskalev A.V., Rudoy A.S., Apchel A.V. et al. Features of the biology of transforming growth factor β and immunopathology. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2016;(2):206–16. (In Russ.).
17. Itoh S., ten Dijke P. Negative regulation of TGF-beta receptor/Smad signal transduction. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19(2):176–84. DOI: 10.1016/j.ceb.2007.02.015
18. Kretschmar K.F., Liu A., Hata J. et al. The TGF-beta family mediator Smad1 is phosphorylated directly and activated functionally by the BMP receptor kinase. *Genes Dev* 1997;11(8):984–95. DOI: 10.1101/gad.11.8.984
19. Moren A., Ichijo H., Miyazono K. Molecular cloning and characterization of the human and porcine transforming growth factor-beta type III receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;189:356–62. DOI: 10.1016/0006-291x(92)91566-9
20. Kubiczko L., Sedlarikova L., Hajek R., Sevcikova S. TGF- β – an excellent servant but a bad master. *J Transl Med* 2012;10:183. DOI: 10.1186/1479-5876-10-183
21. Nakao A., Afrakhte M., Morn A. et al. Identification of Smad7, a TGF β -inducible antagonist of TGF- β signalling. *Nature* 1997;389(6651):631–5. DOI: 10.1038/39369
22. Sheen Y.Y., Kim M.J., Park S.A. et al. Targeting the transforming growth factor signaling in cancer therapy. *Biomol Ther (Seoul)* 2013;21(5):323–31. DOI: 10.4062/biomolther.2013.072
23. Huang S., Chen B., Su Y. et al. Distinct roles of myofibroblast-specific Smad2 and Smad3 signaling in repair and remodeling of the infarcted heart. *J Mol Cell Cardiol* 2019;132:84–97. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.05.006
24. Dong L., Li J. C., Hu Z.J. et al. Deletion of Smad3 protects against diabetic cardiomyopathy in db/db mice. *J Cell Mol Med* 2021;25(10):4860–9. DOI: 10.1111/jcmm.16464
25. Tuleta I., Frangogiannis N.G. Diabetic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021;1867(4):166044. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.166044
26. Wang J., Xu N., Feng X. et al. Targeted disruption of Smad4 in cardiomyocytes results in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 2005;97(8):821–8. DOI: 10.1161/01.RES.0000185833.42544.06
27. Wang H., Lian X., Gao W. et al. Long noncoding RNA H19 suppresses cardiac hypertrophy through the microRNA-145-3p / SMAD4 axis. *Bioengineered* 2022;13(2):3826–39. DOI: 10.1080/21655979.2021.2017564
28. Hu Z.C., Shi F., Liu P. et al. TIEG1 Represses smad7-mediated activation of TGF- β 1 / SMAD signaling in Keloid pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2017;137(5):1051–9. DOI: 10.1016/j.jid.2016.12.019
29. Humeres C., Shinde A.V., Hanna A. et al. Smad7 effects on TGF- β and ErbB2 restrain myofibroblast activation and protect from postinfarction heart failure. *J Clin Invest* 2022;132(3):146926. DOI: 10.1172/JCI146926

30. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011;12(12):861–74. DOI: 10.1038/nrg3074
31. Rezaeian A.H., Khanbabaee H., Calin G.A. Therapeutic Potential of the miRNA-ATM Axis in the management of tumor radioresistance. *Cancer Res* 2020;80(2):139–50. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1807
32. Lin Y.C., Wang Y.C., Lee Y.C. et al. CircVIS: A platform for circRNA visual presentation. *BMC Genomics* 2022;22(5):921. DOI: 10.1186/s12864-022-08650-1
33. Писклова М.В., Осьмак Г.Ж., Фаворова О.О. Smad-сигнальный путь — объект регуляторных эффектов микроРНК, ассоциированных с фиброзом миокарда: *in silico* анализ сетей взаимодействия генов-мишеней. *Биохимия* 2022;87(7):843–50. DOI: 10.31857/S0320972522070016
Pisklova M.V., Osmak G.J., Favorova O.O. Smad signaling pathway is an object of regulatory effects of microRNAs associated with myocardial fibrosis: *in silico* analysis of target gene interaction networks. *Biochemistry* 2022;87(7):843–50. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0320972522070016
34. Li D., Mao C., Zhou E. et al. MicroRNA-21 mediates a positive feedback on angiotensin II-induced myofibroblast transformation. *J Inflamm Res* 2020;13:1007–20. DOI: 10.2147/JIR.S285714
35. Wahlquist C., Jeong D., Rojas-Munoz A. et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature* 2014;508(7497):531–5. DOI: 10.1038/nature13073
36. Chu X., Wang Y., Pang L. et al. miR-130 Aggravates acute myocardial infarction-induced myocardial injury by targeting PPAR-gamma. *J Cell Biochem* 2018;119(9):7235–44. DOI: 10.1002/jcb.26903
37. Boettger T., Beetz N., Kostin S. et al. Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the Mir143/145 gene cluster. *J Clin Invest* 2009;119(9):2634–47. DOI: 10.1172/JCI38864
38. He W., Huang H., Xie Q. et al. MiR-155 knockout in fibroblasts improves cardiac remodeling by targeting tumor protein p53-inducible nuclear protein 1. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21(4):423–35. DOI: 10.1177/1074248415616188
39. Liu X., Xu Y., Deng Y., Li H. MicroRNA-223 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting RASA1. *Cell Physiol Biochem* 2018;46(4):1439–54. DOI: 10.1159/000489185
40. Parichatikanond W., Luangmonkong T., Mangmool S., Kurose H. Therapeutic targets for the treatment of cardiac fibrosis and cancer: Focusing on TGF- β signaling. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:34. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00034
41. He X., Zhang K., Gao X. et al. Rapid atrial pacing induces myocardial fibrosis by down-regulating Smad7 via microRNA-21 in rabbit. *Heart Vessels* 2016;31(10):1696–708. DOI: 10.1007/s00380-016-0808-z
42. Wang Y., Yu K., Zhao C. et al. Follistatin attenuates myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy *via* the TGF- β –Smad3 pathway. *Front Pharmacol* 2021;12:683335. DOI: 10.3389/fphar.2021.683335
43. Seeland U., Schäffer A., Selejan S. et al. Effects of AT1- and beta-adrenergic receptor antagonists on TGF-beta1-induced fibrosis in transgenic mice. *Eur J Clin Invest* 2009;39(10):851–9. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02183.x
44. Lavall D., Jacobs N., Mahfoud F. et al. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone prevents cardiac fibrotic remodeling. *Biochem Pharmacol* 2019;168:173–83. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.07.001
45. Franco V., Chen Y.F., Feng J.A. et al. Eplerenone prevents adverse cardiac remodeling induced by pressure overload in atrial natriuretic peptide-null mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(9):773–9. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04434.x
46. Izawa H., Murohara T., Nagata K. et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112(19):2940–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.571653

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н. Е.В. Филиппову за научную консультацию и редактирование рукописи.
Acknowledgements. The authors express their gratitude to Dr. E.V. Filippov for scientific advice and editing of the manuscript.

Вклад авторов

А.С. Синяева: критический пересмотр статьи, внесение замечаний интеллектуального содержания, участие в научном дизайне, подготовке, создании опубликованной работы;

С.А. Щербакова: разработка концепции, формирование идеи статьи, составление черновика статьи.

Authors' contributions

A.S. Sinyeva: critical revision of the article with the introduction of comments of intellectual content, participation in scientific design, preparation, creation of the published work;

S.A. Shcherbakova: development of the concept, formation of the idea of the article, drafting of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Синяева / A.S. Sinyeva: <https://orcid.org/0000-0002-7205-5321>

С.А. Щербакова / S.A. Shcherbakova: <https://orcid.org/0000-0002-7205-5321>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Поступила: 02.05.2024. **Принята к публикации:** 14.08.2024. **Опубликована онлайн:** 29.11.2024.

Article submitted: 02.05.2024. **Accepted for publication:** 14.08.2024. **Published online:** 29.11.2024.