

**В.П. Іванов,
Ю.Ю. Шушковська,
О.І. Афанасюк,
Л.О. Пентюк**

МІСЦЕ БІОМАРКЕРІВ ФІБРОЗУ МІОКАРДА В ПРОГНОЗУВАННІ АРИТМІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
кафедра внутрішньої медицини № 3
(зав. – д. мед. н., проф. В.П. Іванов)
вул. М.І. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya
Department of internal medicine No. 3
Pirogova str., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine
e-mail: ivanov.vp1965@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, № 4. С. 22-31

Cited: *Medicni perspektivi*. 2020;25(4):22-31

Ключові слова: маркери фіброзу, галектин-3, альдостерон, трансформуючий фактор росту β -1, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, шлуночкова екстрасистолія

Ключевые слова: маркеры фиброза, галектин-3, альдостерон, трансформирующий фактор роста β -1, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, желудочковая экстрасистолія

Key words: markers of fibrosis, galectin-3, aldosterone, transforming growth factor β -1, hypertension, coronary heart disease, ventricular extrasystole

Реферат. Место биомаркеров фиброза миокарда в прогнозировании аритмий у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца (обзор литературы). **Иванов В.П., Шушковская Ю.Ю., Афанасюк О.И., Пентюк Л.А.** Основным морфологическим субстратом структурного поражения миокарда является фиброз. Процессы фиброобразования определенным образом ассоциируются с тяжестью различных нарушений сердечного ритма. Фиброз миокарда может проявляться удлинением комплекса QRS, частой желудочковой экстрасистоліей и желудочковой тахикардией на электрокардиограмме. Эхокардиография – основной инструмент, используемый для оценки структуры и функции сердца, выявляет увеличение левого желудочка, снижение фракции выброса, диастолическую дисфункцию левого желудочка и повышение давления наполнения. Биологические маркеры - это количественно определяемые биологические параметры, которые как индикаторы определяют норму, патологию и результат лекарственной коррекции заболеваний (определение экспертов специальной рабочей группы Biomarkers Definitions Working Group, USA). Изменения биомаркеров можно контролировать для определения индивидуального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и разработки мер по их нормализации. Среди основных причин активации фиброза указывают гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как следствие избыточного образования ангиотензиногена и альдостерона; повышение уровня галектина-3, что способствует миграции макрофагов, пролиферации фибробластов и синтезу коллагена в кардиомиоцитах. В последнее время большое внимание уделяется изучению таких биохимических маркеров, как альдостерон, галектин-3 и трансформирующий фактор роста- β 1. Так, данные маркеры определяли при гипертонической болезни, метаболическом синдроме, хронической сердечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии, инфаркте миокарда, мерцательной аритмии. Однако на сегодня отсутствуют исследования по изучению связи между наличием частой желудочковой экстрасистоліи, как маркера электрической нестабильности, и плазменным уровнем биомаркеров фиброза, таких как альдостерон, галектин-3 и трансформирующий фактор роста β -1, у больных с гипертонической болезнью без/и в сочетании с ишемической болезнью сердца. Исходя из вышеизложенного материала, перспективным является дальнейшее тщательное изучение этого вопроса.

Abstract. The consequence of biomarkers of myocardial fibrosis in the prediction of arrhythmias in patients with hypertension in combination with coronary heart disease (literature review). **Ivanov V.P., Shushkovska Yu.Yu., Afanasiuk O.I., Pentiuk L.O.** The main morphological structural lesion substrate is myocardial fibrosis. The processes of fibrosis in a certain way are associated with the severity of a variety of cardiac arrhythmias. Myocardial fibrosis may be manifested by prolongation of the QRS complex, frequent ventricular arrhythmias and ventricular tachycardia on the electrocardiogram. Echocardiography is the main tool used to assess the structure and function of

the heart, it reveals an increase in the left ventricle, and decrease in ejection fraction and diastolic dysfunction of the left ventricle and an increase in filling pressure. Biological markers are quantitatively defined biological parameters that, as indicators, determine the norm, pathology and result of medical correction of the disease (definition of experts from the Biomarkers Definitions Working Group, USA). Changes of biomarkers can be controlled to determine the individual risk of cardiovascular diseases development and measures to normalize them. Among the main causes of fibrosis activation, hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system and, as a consequence, the excessive formation of angiotensinogen and aldosterone are considered; increased levels of galectin-3, which contributes to the migration of macrophages, proliferation of fibroblasts and collagen synthesis in cardiomyocytes. Recently, much attention is paid to the study of biochemical markers such as aldosterone, galectin-3 and transforming growth factor-beta-1. Thus, these markers were determined in hypertension, metabolic syndrome, congestive heart failure, hypertrophic cardiomyopathy, myocardial infarction, atrial fibrillation. However, to date studies considering association between frequent ventricular premature beats, as a marker of electrical instability and plasma levels of biomarkers of fibrosis, such as aldosterone, galectin-3 and transforming growth factor beta-1, in patients with essential hypertension without / or in combination with coronary heart disease are absent. Based on the aforesaid material, further thorough study of this problem is promising.

Біологічні маркери – це кількісно визначувані біологічні параметри, які як індикатори визначають норму, патологію і результат лікарської корекції захворювання (визначення експертів спеціальної робочої групи Biomarkers Definitions Working Group, USA) [6, 20, 45, 54]. Зміни біомаркерів можна контролювати для визначення індивідуального ризику доклінічних ознак серцево-судинних захворювань і розробки біомаркер-контрольованої фармакотерапії для їх нормалізації, що на сьогодні інтенсивно вивчаються [11, 18].

Мета роботи – на основі результатів опублікованих наукових досліджень біомаркерів фіброзу (альдостерон, галектин-3, трансформуючий фактор росту β -1) встановити можливість прогнозування розвитку аритмій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

До злоякісних шлуночкових аритмій (ША) та раптової серцевої смерті в подальшому призводить електрична нестабільність міокарда, внаслідок якої відбуваються зміни електричних та фізіологічних властивостей серця при дії на нього різних патогенних факторів [36]. Часта шлуночкова екстрасистоля (ШЕ) вважається одним із клінічних проявів електричної нестабільності міокарда та може вказувати на наявність патологічного субстрату в міокарді [43].

Фіброзний процес включає в себе збільшення синтезу та активності різних білків екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), що виділяються фібробластими, включаючи: фібронектин, який закладається рано і створює каркас для адгезії фіброblastів та вироблення ЕЦМ; проколаген, який перетворюється в зрілий колаген; колагеніві з'єднуючі агенти, такі як лізілоксидаз; і ферменти, які модифікують ЕЦМ, такі як матричні металопротеїнази (ММП) та тканинні інгібітори ММП [59, 51].

Фіброз міокарда (ФМ) характеризується надмірним накопиченням стромальних клітин і білків ЕЦМ у міокарді [44, 50]. Фіброblastи та міофіброblastи – це клітини, які найбільше беруть участь у фібротичних процесах у серці, виробляючи надлишок білків ЕЦМ, таких як колаген I і III типів [16, 49]. Посилення процесів фіброзування в міокарді пов'язане з ремоделюванням лівого шлуночка (ЛШ), наслідком якого є електрична негетомогенність і порушення ритму. Так, ФМ може проявлятися подовженням комплексу QRS, частою ШЕ та шлуночковою тахікардією (ШТ) на електрокардіограмі (ЕКГ) [25, 41]. Ехокардіографія - основний інструмент, що використовується для оцінки структури та функції серця, може виявити збільшення ЛШ, зниження фракції викиду, діастолічну дисфункцію ЛШ та підвищення тиску наповнення. Однак ці дані не є специфічними для ФМ [14, 19].

Серед основних причин активації фіброзу вказують: гіперактивацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [9, 26] і, як наслідок, надлишкового утворення ангіотензиногену II (АТ II) та альдостерону [7, 24]; підвищення рівня галектину-3 (гал-3), що сприяє міграції макрофагів, проліферації фіброblastів і синтезу колагену в кардіоміоцитах [3, 42].

При ФМ переважає синтез колагену I і III типів над його деградацією, тому виявлення високих показників об'ємної фракції колагену I та III типів [38, 55] і/або співвідношення об'ємної фракції колагену I та II типів при ендоміокардіальній біопсії з гістопатологічним аналізом тканин є головним методом діагностики ФМ. В якості неінвазивного методу діагностики ФМ можна використовувати магнітно-резонансну томографію з метою виявлення збільшення позаклітинного об'єму сполучної тканини [8]. Тому оцінка біохімічних маркерів ФМ є альтернативним методом його визначення. На

сьогодні існує велика кількість маркерів фіброзування в міокарді, але їхня інтерпретація, клінічне значення, прогностична цінність залишаються дискусійними [53]. У нашій статті мова йтиме про дифузний ФМ без попередньо перенесеного інфаркту міокарда.

Єдиної класифікації маркерів фіброзу на сьогоднішній момент не існує. Сироваткові маркери обміну колагену можуть бути класифіковані таким чином [10]: 1) маркери синтезу колагену (карбокситермінальний пропептид проколагену I типу, карбокситермінальний пропептид проколагену III типу (ПШП)); 2) маркери деградації колагену (карбокситермінальний телопептид колагену I типу); 3) маркери пригнічення деградації колагену (тканинний інгібітор ММП 1-го типу); 4) маркери активності фібробластів (трансформуючий фактор росту $\beta 1$ - ТФР- $\beta 1$). Співвідношення карбокситермінального пропептиду проколагену I типу з ПШП у сироватці крові пов'язані зі злоякісним шлуночковим аритмогенезом при серцевій недостатності (СН), тоді як сироваткова концентрація ПШП корелює з вмістом колагену III типу. Gonzalez A. et al. (2018) у пацієнтів, які отримували антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) - спіронолактон, визначали зниження рівня ПШП [23, 38]. Відповідно, при зниженні рівня альдостерону спостерігається зменшення маркерів фіброзу, що може бути використано з метою фармакотерапії.

Основною клітинною формою сполучної тканини органа є фібробласт. Процес, у результаті якого епітеліальні клітини набувають фенотип мезенхімальних (епітеліально-мезенхімальний перехід), робить свій внесок у накопичення зрілих фібробластів. Було показано, що білок TGF- $\beta 1$ є каталізатором епітеліально-мезенхімального переходу і, відповідно, сприяє розвитку кардіального фіброзу [31, 32, 39].

ММП – ендопептидази, що здатні руйнувати всі типи білків ЕЦМ. ММП-1 розщеплює більше 40 % колагену, переважно 1, 2 і 3-го типів [21, 59]. Підвищення тиску стимулює експресію гена проколагену і синтез білка колагену, що зумовлює надмірне відкладання колагену і розвиток фіброзу [37, 40]. При артеріальній гіпертензії (АГ) під дією різних нейрогуморальних факторів рівень ММП-1 знижується, що призводить до накопичення колагену в ЕЦМ [56].

Сімейство TGF- β нараховує більше 40 видів. Описано три різні ізоформи TGF- β [29, 58]. Маркер активності фібробластів – ТФР- $\beta 1$ є багатофункціональним профібротичним цитокіном, який контролює склад клітинного матриксу

[30, 29]. Активація TGF- $\beta 1$ призводить до проліферації фібробластів та вироблення білків ЕЦМ, наприклад, підвищується рівень колагену та фібронектину [22, 28, 48]. Синтез TGF- $\beta 1$ активується АТ II, що доводить зв'язок АГ із ФМ [26]. У відповідь на АТ II серцеві фібробласти мігрують до місця ушкодженого міокарда, де проходять трансдиференціювання до міофібробластів. Fu B. et al. продемонстрували, що скопарон (біологічно активна складова, виділена з *Artemisia capillaris*) у культурі кардіальних фібробластів щурів призводить до відновлення ремоделювання ЕЦМ, індукованого АТ II, шляхом інгібування TGF- $\beta 1$ [33]. Відповідно, знизивши рівень АТ II, можна зменшити вираженість процесів фіброзу в міокарді.

The European-Commission-funded «FIBROTARGETS» – це багатонаціональний науково-виробничий консорціум, завдання якого - виявлення доклінічних даних, пов'язаних з інтерстиціальним ФМ, з метою змінити та вдосконалити антифібротичну терапію. Приклади біомаркерів, що вивчаються в консорціумі FIBROTARGETS [53]: 1) продукти метаболізму колагену (карбокситермінальний телопептид колагену I типу, N-термінальний ПШП, ММП 1-го типу); 2) клітинні матриксні білки (мімекан (остеогліцин), секретуючий кислий білок з високим вмістом цистеїну (остеонектин), біглікан, тромбоспондин 2, остеопонтин, люмікан); 3) біомаркери, пов'язані з основними профібротичними медіаторами (альдостерон, TGF- $\beta 1$, нейтрофільний желатин-асоційований ліпокалін, гал-3, кардіотропін 1, апелін); 4) молекули запалення (15 фактор росту диференціювання, розчинний стимулюючий фактор росту ST-2, фактор некрозу пухлин CD40-ліганду, Агоупі-пов'язаний протеїн); 5) циркулюючі ендogenous малі (19-25 нуклеотид) одноланцюгові рибонуклеїнові кислоти.

Ще досконало не розроблені, але є деякі стратегії лікування МФ, які потребують подальших досліджень [38]: 1) на рівні стимулюючих подразників: антагонізм релаксин 2 рецепторів (серелаксин); частковий агонізм А1-рецептор аденозину (кападенозон); блокада рецептора моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (ценікривікор); 2) на рівні генерації міофобластів та профібротичної активації: генетична модуляція (інгібітори деацетилази гістону, агоністи рецептора проліфератор-активатора пероксидом); паракринна модуляція (антифібротичні фактори росту, такі як інсуліноподібний фактор росту-1, основний фактор росту фібробластів, фактор росту гепатоцитів; блокада профібротичних факторів (інтерлейкіну-10, матрично-

клітинного фактора росту сполучної тканини); 3) на рівні позаклітинного фіброгенезу: модуляція кісткового морфогенетичного протеїну-1-опосередкованого фібрилярного формування колагену (інгібітори кісткового морфогенетичного протеїну-1); модуляція лізілооксидази-опосередкованого перехресного з'єднання (інгібітори 2-лізілооксидази); стимуляція серцевого лімфангіогенезу (судинний ендотеліальний фактор росту-С).

При проведенні досліджень на собаках Magnussen C., Blankenberg S. (2018) показали, що АМР (спіронолатон і еплеренон) можуть зменшувати процеси фіброзування [27]. Тобто використання АМР перешкоджає розвитку ФМ. Також АМР знижує ризик як вперше виниклої, так і рецидивуючої ФП [13].

Ряд авторів вважає, що якщо врахувати, що ШЕ пов'язана зі структурним ремоделюванням на тлі прозапальних (фактор некрозу пухлин-альфа, інтерлейкін-6 та 8, С-реактивний білок) та профібротичних (TGF- β 1, гал-3) змін у тканині ЛШ, то можна передбачити зв'язок між гал-3 та розвитком ШЕ [36, 47].

Підвищення рівнів ТФР- β 1 та ППП було виявлено Полуниной Е.А. и др. (2017) у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та гіпертрофією ЛШ [1]. Тобто визначення показників ТФР- β 1 дозволить передбачати розвиток аритмій у хворих на ГХ.

В експерименті на щурах зі створеною АГ Frangogiannis N.G. (2020) було введено анти-ТФР- β 1-нейтралізуючі антитіла та встановлено, що їх введення сприяло зворотньому розвитку діастолічної дисфункції ЛШ за рахунок зниження ФМ та утворення колагену I і III типів. Отже, ТФР- β 1 може використовуватися з метою діагностики ФМ [32].

Goumans M.J., ten Dijke P. (2018) визначали зменшення маси міокарда ЛШ у щурів, які отримували лозартан і траніласт (неспецифічний інгібітор ТФР- β 1), також обидва препарати попереджували збільшення периваскулярного фіброзу шляхом зниження вмісту гідрокси-проліну – амінокислоти, що входить до складу білка колагену. Зниження експресії ТФР- β 1 попереджувало розвиток гіпертрофії ЛШ та його фіброзу навіть без зниження артеріального тиску. Відомо, що активність ТФР- β 1 збільшується при стимуляції АТ II, тому при зниженні рівня останнього можна зменшити процеси фіброзування в міокарді [39].

У хворих із хронічною СН (ХСН) при аналізі холтерівського моніторингу ЕКГ при зниженні гал-3 спостерігалася зменшення в 2 рази серед-

ньої кількості ШЕ на добу, тоді як при підвищенні рівня гал-3 – збільшення середньої кількості ШЕ на добу майже в 5 разів [2]. При аналізі початкового рівня гал-3 у хворих з ХСН було виявлено достовірно вищий його рівень у тих, у кого за результатами холтерівського моніторингу ЕКГ були наявні епізоди нестійкої ШТ, ніж у тих, в яких вони не реєструвалися [5]. Однак Ружанською В.О. та ін. (2018) не було встановлено кореляційний зв'язок між рівнем гал-3 і кількістю ШЕ, які реєструвалися в половини хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією [12]. За даними HF-ACTION Study (2012), за участю пацієнтів з ХСН в одномірній логістичній регресійній моделі продемонстровано незалежний вплив гал-3 в концентрації $>17,8$ нг/мл на розвиток фатальних ША, але в багатоцентровому аналізі ця асоціація не зберігалася [8, 57]. Високий рівень гал-3 ($>17,8$ нг/мл) передбачає ранню регоспіталізацію і смертність незалежно від ехокардіографічних маркерів тяжкості СН [46].

Oz F. et al. (2017) визначали рівень гал-3 у пацієнтів з аритмогенною дисплазією правого шлуночка (АДПШ) і визначили, що він був вищим ($16,9 \pm 2,6$ нг/мл, $p < 0,001$), ніж у групі практично здорових осіб ($11,3 \pm 1,8$ нг/мл). Також у пацієнтів з АДПШ, в яких реєструвалися шлуночкова тахікардія (ШТ) та фібриляція шлуночків (ФШ), рівень гал-3 був вищим, ніж у тих, в яких ШТ та ФШ не визначалися [36]. Тобто в пацієнтів із АДПШ високі рівні гал-3 можуть вказувати на можливість розвитку ША.

У пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) збільшується синтез колагенових волокон та утворення фіброзу міокарда [15]. У дослідженні Framingham Offspring Cohort був встановлений зв'язок між концентрацією гал-3 і підвищеним ризиком ФП [34].

Gong M. et al. (2020), Kang Q. et al. (2018) визначали підвищення рівня гал-3 незалежно від типу ФП порівняно з пацієнтами контрольної групи. Однак при персистуючій ФП його рівень був вищим, ніж при пароксизмальній ФП [35, 42]. Найбільші рівні гал-3 були визначені Tang Z. et al. (2019) у пацієнтів з постійною формою ФП [17].

Ионин В. и др. (2016) аналізували рівень гал-3 у пацієнтів з метаболічним синдромом (МС) та пароксизмальною і персистуючою формами ФП і встановили, що при персистуючій формі ФП його рівень вищий, ніж при пароксизмальній. Рівень гал-3 в сироватці крові у хворих МС та ФП вищий, ніж у пацієнтів без ФП та в контрольній групі здорових людей. Було показано позитивний кореляційний зв'язок між рівнем

гал-3 і тривалістю ФП. У пацієнтів з частими пароксизмами ФП та неефективністю антиаритмічної терапії був вищий рівень гал-3, ніж у пацієнтів з ефективним антиаритмічним лікуванням [4]. При аналізі рівня альдостерону в пацієнтів з МС та ФП було отримано такі ж дані та встановлено кореляційний зв'язок між рівнем гал-3 та рівнем альдостерону [3].

У пацієнтів із ХСН, яким імплантовано кардіовертер-дефібрилятор, Francia P. et al. (2014) протягом двох років спостереження встановили, що рівень гал-3 прогнозував розвиток стійкої ШТ/ФШ [52].

ПІДСУМОК

1. Аналіз літератури засвідчує, що субстратом для розвитку аритмії вважається ФМ, який призводить до структурного та електричного ремоделювання серця. При ураженні серцево-

судинної системи маркери фіброзу дозволяють визначати ризик розвитку електричної нестабільності міокарда, яка є передумовою раптової аритмічної смерті.

2. Такі маркери фіброзу, як альдостерон, гал-3 і ТФР-β1, які визначали при ГХ, МС, ФП, СН, гіпертрофічній кардіоміопатії, АДПШ, дають можливість спрогнозувати розвиток електричної нестабільності міокарда. Прогнозування розвитку ША в пацієнтів з ГХ у поєднанні з ішемічною хворобою серця на основі вивчення зв'язку між наявністю частоті ШЕ та плазмовим рівнем біомаркерів ФМ (альдостерон, гал-3 і ТФР-β1) не з'ясовані в дослідженнях. Вищенаведене вимагає пріоритетного поглибленого вивчення цього питання.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Взаимосвязь между ремоделированием линейных размеров аорты, левого предсердия и уровнем сконцевого телопептида коллагена I типа у больных хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Полунина и др. *Астраханский медицинский журнал*. 2017. Т. 12, № 2. С. 69-75.
2. Воронков Л. Г., Войцеховська К. В., Парашенюк Л. П. Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2019. Т. 26, № 2. С. 48-56. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.4856>
3. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом / В. А. Ионин и др. *Рос. кардиологический журнал*. 2015. Т. 120, № 4. С. 79-83. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-79-83>
4. Галектин-3 у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом / В. А. Ионин и др. *Кардиология*. 2016. Т. 56, № 6. С. 41-45. DOI: <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.6.17-22>
5. Дагхар Д. Диагностическое значение уровня галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. *ScienceRise. Medical Science*. 2017. № 4. С. 13-18.
6. Журавльова Л. В., Кулікова М. В. Біомаркери серцевої недостатності: нові можливості діагностики. *Ліки України*. 2019. Т. 3, № 229. С. 13-15.
7. Иванов В. П., Щербак О. В., Масловський В. Ю., Щербак В. П. Сучасні можливості та практичні реалії у прогнозуванні перебігу міокардіальної дисфункції у хворих із перенесеним інфарктом міокарда. *Acta medica Leopoliensia*. 2015. № 4. С. 76-84.
8. Каретников В. Н., Каталап В. В., Косарева С. Н., Барбараш О. Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 1. С. 88-93. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789188-93>
9. Кожухов С. М., Пархоменко О. М. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 1. С. 126-130.
10. Маркеры миокардиального фиброза у пациентов с ишемической кардиомиопатией: взаимосвязь с выраженностью симптомов хронической сердечной недостаточности / Е. И. Мясоедова и др. *Астраханский мед. журнал*. 2016. Т. 11, № 4. С. 93-99.
11. Ружанська В. О., Сивак В. Г., Лозинська М. С., Жебель В. М. Галектин-3 як маркер функції міокарду у чоловіків 40-60 років без серцево-судинної патології, носіїв поліморфних генів ат1р. *Проблеми екології та медицини*. 2018. Т. 22, № 1-2. С. 33-37.
12. Целуйко В. И., Дагхар С. Уровень галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Серце і судини*. 2016. № 4. С. 47-52.
13. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / J. Neefs et al. *Int J Cardiol*. 2017. Vol. 231. P. 155-161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>
14. Aro A. L. Will electrocardiographic detection of myocardial fibrosis work? *Heart Month*. 2020. P. 1-2. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316646>
15. Atrial Fibrillation and Cardiac Fibrosis: A Review on the Potential of Extracellular Matrix Proteins as Biomarkers / A. L. Reese-Petersen et al. *Matrix Biol*. 2020. Vol. S0945-053X. No. 20. P. 30026-30033. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.03.005>
16. Bengel F. M., Ross T. L. Emerging imaging targets for infiltrative cardiomyopathy: Inflammation and fibrosis. *J Nucl Cardiol*. 2018. No. 1. P. 208-216. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12350-018-1356-y>

17. Circulating Galectin-3 is Associated With Left Atrial Appendage Remodelling and Thrombus Formation in Patients With Atrial Fibrillation / Z. Tang et al. *Heart Lung Circ.* 2019. Vol. 28, No. 6. P. 923-931. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.094>
18. Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death / Shomanova Z. Z. et al. *J Clin Med.* 2020. Vol. 9, No. 2. P. 578. DOI: 10.3390/jcm9020578
19. Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure / T. Liu et al. *Front Physiol.* 2017. Vol. 8. P. 238. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00238>
20. Cypen J., Ahmad T., Testani J. M., DeVore A. D. Novel biomarkers for the risk stratification of heart failure with preserved ejection fraction. *Current heart failure reports.* 2017. Vol. 14, No. 5. P. 434-443. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0358-4>
21. DeLeon-Pennell K. Y., Meschiari C. A., Jung M., Lindsey M. L. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017. Vol. 147. P. 75-100. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.001>
22. Dzialo E., Tkacz K., Blyszczuk P. Crosstalk between TGF- β and WNT signalling pathways during cardiac fibrogenesis. *Acta Biochim Pol.* 2018. Vol. 65, No. 3. P. 341-349. DOI: https://doi.org/10.18388/abp.2018_2635
23. Effect of eplerenone on extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: insights from the randomized double-blind REMINDER Study / Ferreira J. P. et al. *G. Clin Res Cardiol.* 2018. Vol. 107, No. 1. P. 49-59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1157-3>
24. Effect of Spironolactone on Myocardial Fibrosis and Other Clinical Variables in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy / M. S. Maron et al. *Am J Med.* 2018. Vol. 131, No. 7. P. 837-841. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.02.025>
25. Electrocardiographic associations with myocardial fibrosis among sudden cardiac death victims / L. Holmström et al. *Heart.* 2020. P. 1-6. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316105>
26. Elevated plasma transforming growth factor β 1 levels predict the development of hypertension in normotensives: The 14-year follow-up study / Nakao E. et al. *Am J Hypertens.* 2017. Vol. 30, No. 8. P. 808-814. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx053>
27. Y. Parviz et al. Emerging cardiovascular indications of mineralocorticoid receptor antagonists. *Trends Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 26, No. 4. P. 201-211. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.01.007>
28. Fibroblast growth factor 2 decreases bleomycin-induced pulmonary fibrosis and inhibits fibroblast collagen production and myofibroblast differentiation / H. Y. Koo et al. *J Pathol.* 2018. Vol. 246, No. 1. P. 54-66. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5106>
29. Leifheit-Nestler M., Kirchhoff F., Nespor J., Richter B., Soetje B., Klintschar M., Heineke J., Haffner D. Fibroblast growth factor 23 is induced by an activated renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant.* 2018. Vol. 33, No. 10. P. 1722-1734. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy006>
30. Fibrosis growth factor 23 is a promoting factor for cardiac fibrosis in the presence of transforming growth factor- β 1 / K. Kuga et al. et al. *PLoS One.* 2020. Vol. 15, No. 4. P. e0231905. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231905>
31. Fibrosis-related gene expression in single ventricle heart disease / S. J. Nakano et al. *J Pediatr.* 2017. Vol. 191. P. 82-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.055>
32. Frangogiannis N. G. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J Exp Med.* 2020. Vol. 217. No. 3. P. e20190103. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
33. Fu B., Su Y., Ma X., Fuheng Yu. Scoparone attenuates angiotensin II-induced extracellular matrix remodeling in cardiac fibroblasts. *J Pharmacol Sci.* 2018. Vol. 137, No. 2. P. 110-115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.05.006>
34. Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility / Filipe M. D. et al. *Clin Chim Acta.* 2015. Vol. 443. P. 48-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.009>
35. Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / Gong M. et al. *J Clin Lab Anal.* 2020. Vol. 34, No. 3. P. e23104. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23104>
36. Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators / F. Oz et al. *Acta Cardiol.* 2017. Vol. 72, No. 4. P. 453-459. DOI: <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1335371>
37. Genetic Regulation of Fibroblast Activation and Proliferation in Cardiac Fibrosis / S. Park et al. *Circulation.* 2018. Vol. 138, No. 12. P. 1224-1235. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035420>
38. Gonzalez A., Schelbert E. B., Diez J., Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2018. Vol. 71, No. 15. P. 1696-1706. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.021>
39. Goumans M. J., ten Dijke P. TGF- β signaling in control of cardiovascular function. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017. Vol. 10, No. 2. P. a022210. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022210>
40. Hopps E., Presti R. L., Caimi G. Matrix Metalloproteases in Arterial Hypertension and their Trend after Antihypertensive Treatment. *Kidney and Blood Pressure Research.* 2017. Vol. 42, No. 2. P. 347-357. DOI: <https://doi.org/10.1159/000477785>
41. Junttila M. J. Electrocardiographic Markers of Fibrosis in Cardiomyopathy: A Beginning of a Long Journey. *Cardiology.* 2020. Vol. 145, No. 5. P. 309-310. DOI: <https://doi.org/10.1159/000506507>

42. Kang Q., Li X., Yang M., Fernando T., Wan Z. Galectin-3 in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation. *Clin Chim Acta*. 2018. Vol. 478. P. 166-170. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.041>
43. Latchamsetty R., Bogun F. Premature Ventricular Complex Ablation in Structural Heart Disease. *Cardiac electrophysiology clinics*. 2017. Vol. 9, No. 1. P. 133-140. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2016.10.010>
44. Li L., Zhao Q., Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biol*. 2018. Vol. 68-69. P. 490-506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.013>
45. Lubrano V., Balzan S. Role of oxidative stress-related biomarkers in heart failure: galectin 3, alpha1-antitrypsin and LOX-1: new therapeutic perspective? *Mol Cell Biochem*. 2020. Vol. 464, No. 1-2. P. 143-152. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03656-y>
46. Magnussen C., Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med*. 2018. Vol. 283, No. 6. P. 530-543. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12756>
47. Management of asymptomatic arrhythmias: a European heart rhythm association (EHRA) consensus document, endorsed by the heart failure association (HFA), heart rhythm society (HRS), Asia Pacific heart rhythm society (APHRS), cardiac arrhythmia society of Southern Africa (CASSA), and Latin America heart rhythm society (LAHRS) / D. O. Arnar et al. *EP Europace*. 2019. P. 1-32. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euz046>
48. MicroRNA-98 inhibits TGF- β 1-induced differentiation and collagen production of cardiac fibroblasts by targeting TGFBR1 / R. Cheng et al. *Human Cell*. 2017. Vol. 30, No. 3. P. 192-200. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13577-017-0163-0>
49. MiR-590-3p regulates proliferation, migration and collagen synthesis of cardiac fibroblast by targeting ZEB1 / Yuan X. et al. *J Cell Mol Med*. 2020. Vol. 24, No. 1. P. 227-237. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14704>
50. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017. Vol. 3, No. 5. P. 425-435. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.002>
51. Okyere A. D., Tilley D. G. Leukocyte-Dependent Regulation of Cardiac Fibrosis. *Front Physiol*. 2020. Vol. 11. P. 301. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00301>
52. Osteopontin and galectin-3 predict the risk of ventricular tachycardia and fibrillation in heart failure patients with implantable defibrillators / P. Francia et al. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2014. Vol. 25. P. 609-616. DOI: <https://doi.org/10.1111/jce.12364>
53. Rationale of the FIBROTARGETS study designed to identify novel biomarkers of myocardial fibrosis / J. P. Ferreira et al. *ESC Heart Fail*. 2018. Vol. 5, No. 1. P. 139-148. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12218>
54. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association / S. L. Chow et al. *Circulation*. 2017. Vol. 135, No. 22. P. 1054-1091. DOI: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000490>
55. Sex-specific regulation of collagen I and III expression by 17 β -Estradiol in cardiac fibroblasts: role of estrogen receptors / E. Dworatzek et al. *Cardiovasc Res*. 2019. Vol. 115, No. 2. P. 315-327. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy185>
56. Tarbit E., Singh I., Peart J. N., Rose-Meyer R. B. Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells. *Heart Fail Rev*. 2018. Vol. 24, No. 1. P. 1-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9720-1>
57. The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short-and long-term outcomes of patients with acute heart failure / Ò. Ò. Miró et al. *Biomarkers*. 2017. Vol. 22, No. 8. P. 731-739. DOI: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2017.1319421>
58. Transforming growth factor β : A potential biomarker and therapeutic target of ventricular remodeling / Y. Ma et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No. 5. P. 3780-53790. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17255>
59. Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes / S. H. Nielsen et al. *Matrix Biol*. 2017. Vol. 75-76. P. 43-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.001>

REFERENCES

1. Polunina YeA, Klimchuk DO, Polunina OS, Sevost'yanova IV, Voronina LP. [The relationship between remodeling of the linear dimensions of the aorta, the left atrium and the level of the c-terminal telopeptide of type I collagen in patients with chronic heart failure]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017;12(2):69-75. Russian.
2. Voronkov LH, Voytsekhovs'ka KV, Parashchenyuk LP. [Clinical and instrumental characteristics of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on weight loss over the past 6 months]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2019;26(2):48-56. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.4856>
3. Ionin VA. [Galectin 3 and aldosterone in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2015;4(120):79-83. Russian. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-79-83>
4. Ionin V, Zaslavskaya Ye, Soboleva, A, Baranova Ye, Listopad O, Nifontov IYe, Konradi AO, Shlyakhto Ye. [Galectin-3 in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation and metabolic syndrome]. *Kardiologiya*. 2016;56(6):41-45. Russian. doi: <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.6.17-22>
5. Dagkhar D. [Diagnostic value of galectin-3 level in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *ScienceRise. Medical Science*. 2017;4:13-18. Russian.

6. Zhuravlova LV, Kulikova MV. [Biomarkers of heart failure: new diagnostic possibilities]. *Liky Ukrainy*. 2019;3(229):13-15. Ukrainian.
7. Ivanov VP, Shcherbak OV, Maslovsky VYu, Shcherbak VP. [Current opportunities and practical reality in the prognosis of myocardial dysfunction in patients with myocardial infarction]. *Acta medica Leopoliensia*. 2015;4:76-84. Ukrainian.
8. Karetnikova VN, Kastalap VV, Kosareva SN, Barbarash OL. [Myocardial fibrosis: current aspects of the problem]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;89(1):88-93. Russian. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789188-93>
9. Kozhukhov SM, Parkhomenko OM. [Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Medytsyna neotlozhnykh sostoyanyy*. 2016;1:126-30. Ukrainian.
10. Myasoyedova YeI, Polunina OS, Sevost'yanova IV, Voronina LP, Zaklyakova LV. [Markers of myocardial fibrosis in patients with ischemic cardiomyopathy: relationship with the severity of symptoms of chronic heart failure]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016;11(4):93-99. Russian.
11. Ruzhanska VO, Syvak VH, Lozyns'ka MS, Zhebel VM. [Galectin-3 as a marker of myocardial function in men 40-60 years without cardiovascular pathology, carriers of polymorphic genes at1r]. *Problemy ekolohiyi ta medytsyny*. 2018;22(1-2):33-37. Ukrainian.
12. Tseluyko VI, Daghar S. [Level of galectin-3 in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Sertse i sudini*. 2016;4:47-52. Russian.
13. Neefs J, van den Berg NWE, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, de Groot JR. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2017;231:55-161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>
14. Aro AL. Will electrocardiographic detection of myocardial fibrosis work?. 2020;0:1-2. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316646>
15. Reese-Petersen AL, Olesen MS, Karsdal M, Svendsen JH, Genovese F. Atrial Fibrillation and Cardiac Fibrosis: A Review on the Potential of Extracellular Matrix Proteins as Biomarkers. *Matrix Biology*. 2020;S0945-053X(20):30026-30033. doi: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.03.005>
16. Bengel FM, Ross TL. Emerging imaging targets for infiltrative cardiomyopathy: Inflammation and fibrosis. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26(1):208-16. doi: <https://doi.org/10.1007/s12350-018-1356-y>
17. Tang Z, Zeng L, Lin Y, Han Z, Gu J, Wang C, Zhang H. Circulating galectin-3 is associated with left atrial appendage remodelling and thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(6):923-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.094>
18. Shomanova Z, Ohnewein B, Scherthner C, et al. Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):578. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9020578>
19. Liu T, Song D, Dong J. et al. Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure. *Front Physiol*. 2017;8:238. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00238>
20. Cypen J, Ahmad T, Testani JM, DeVore AD. Novel biomarkers for the risk stratification of heart failure with preserved ejection fraction. *Current heart failure reports*. 2017;14(5):434-43. doi: <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0358-4>
21. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:75-100. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.001>
22. Dzialo E, Tkacz K, Blyszczuk P. Crosstalk between TGF- β and WNT signalling pathways during cardiac fibrogenesis. *ActaBiochim Pol*. 2018;65(3):341-9. doi: https://doi.org/10.18388/abp.2018_2635
23. Ferreira JP, Duarte K, Montalescot G, et al. Effect of eplerenone on extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: insights from the randomized double-blind REMINDER Study. *G. Clin Res Cardiol*. 2018;107(1):49-59. doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1157-3>
24. Maron MS, Chan RH, Kapur NK, et al. Effect of spironolactone on myocardial fibrosis and other clinical variables in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med*. 2018;131(7):837-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.02.025>
25. Holmström L, Haukilahti A, Vähätalo J, Kenttä T, Appel H, Kiviniemi A, et al. Electrocardiographic associations with myocardial fibrosis among sudden cardiac death victims. *Heart*. 2020;0:1-6. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316105>
26. Nakao E, Adachi H, Enomoto M, et al. Elevated plasma transforming growth factor β 1 levels predict the development of hypertension in normotensives: The 14-year follow-up study. *Am J Hypertens*. 2017;30(8):808-14. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx053>
27. Parviz Y, Iqbal J, Pitt B, et al. Emerging cardiovascular indications of mineralocorticoid receptor antagonists. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(4):201-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.01.007>
28. Koo HY, El-Baz LM, House S, et al. Fibroblast growth factor 2 decreases bleomycin-induced pulmonary fibrosis and inhibits fibroblast collagen production and myofibroblast differentiation. *The Journal of pathology*. 2018;246(1):54-66. doi: <https://doi.org/10.1002/path.5106>
29. Leifheit-Nestler M, Kirchhoff F, Nespore J, et al. Fibroblast growth factor 23 is induced by an activated renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(10):1722-34. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy006>
30. Kuga K, Kusakari Y, Uesugi K, Semba K, Ura-shima T, Akaike T, Minamisawa S. Fibrosis growth factor 23 is a promoting factor for cardiac fibrosis in the presence of transforming growth factor- β 1. *PloS one*. 2020;15(4):e0231905. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231905>

31. Nakano SJ, Siomos AK, Garcia AM, et al. Fibrosis-related gene expression in single ventricle heart disease. *J Pediatr.* 2017;191:82-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.055>
32. Frangogiannis NG. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *Journal of Experimental Medicine.* 2020;217(3):e20190103. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
33. Fu B, Su Y, Ma X, et al. Scoparone attenuates angiotensin II-induced extracellular matrix remodeling in cardiac fibroblasts. *J Pharmacol Sci.* 2018;137(2):110-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.05.006>
34. Filipe MD, Meijers WC, van der Velde AR, de Boer RA. Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility. *Clinica chimica acta.* 2015;443:48-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.009>
35. Gong M, Cheung A, Wang QS, et al. Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2020;34(3):e23104. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.23104>
36. Oz F, Onur I, Elitok A, Ademoglu E, Altun I, Bilge AK, Adalet K. Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators. *Acta cardiologica.* 2017;72(4):453-9. doi: <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1335371>
37. Park S, Ranjbarvaziri S, Lay FD, et al. Genetic regulation of fibroblast activation and proliferation in cardiac fibrosis. *Circulation.* 2018;138(12):1224-35. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035420>
38. Gonzalez A, Schelbert EB, Diez J, Butler J. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(15):1696-706. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.021>
39. Goumans MJ, ten Dijke P. TGF- β signaling in control of cardiovascular function. *Cold Spring Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;10(2):a022210. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022210>
40. Hopps E, Presti RL, Caimi G. Matrix Metalloproteases in Arterial Hypertension and their Trend after Antihypertensive Treatment. *Kidney and Blood Pressure Research.* 2017;42(2):347-57. doi: <https://doi.org/10.1159/000477785>
41. Junttila MJ. Electrocardiographic Markers of Fibrosis in Cardiomyopathy: A Beginning of a Long Journey. *Cardiology.* 2020;145(5):309-10. doi: <https://doi.org/10.1159/000506507>
42. Kang Q, Li X, Yang M, Fernando T, Wan Z. Galectin-3 in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation. *Clinica Chimica Acta.* 2018;478:166-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.041>
43. Latchamsetty R, Bogun F. Premature Ventricular Complex Ablation in Structural Heart Disease. *Cardiac electrophysiology clinics.* 2017;9(1):133-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2016.10.010>
44. Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;68:490-506. doi: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.013>
45. Lubrano V, Balzan S. Role of oxidative stress-related biomarkers in heart failure: galectin 3, α 1-antitrypsin and LOX-1: new therapeutic perspective?. *Molecular and cellular biochemistry.* 2020;464(1-2):143-52. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03656-y>
46. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J InternMed.* 2018;283(6):530-43. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12756>
47. Arnar DO, Mairesse GH, Boriani G, et al. Management of asymptomatic arrhythmias: a European heart rhythm association (EHRA) consensus document, endorsed by the heart failure association (HFA), heart rhythm society (HRS), Asia Pacific heart rhythm society (APHRs), cardiac arrhythmia society of Southern Africa (CASSA), and Latin America heart rhythm society (LAHRS). *EP Europace.* 2019;0:1-32. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euz046>
48. Cheng R, Dang R, Zhou Y, et al. MicroRNA-98 inhibits TGF- β 1-induced differentiation and collagen production of cardiac fibroblasts by targeting TGFBR1. *Human Cell.* 2017;30(3):192-200. doi: <https://doi.org/10.1007/s13577-017-0163-0>
49. Yuan X, Pan J, Wen L, et al. MiR-590-3p regulates proliferation, migration and collagen synthesis of cardiac fibroblast by targeting ZEB1. *Journal of cellular and molecular medicine.* 2020;24(1):227-37. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14704>
50. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(5):425-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.002>
51. Okyere AD, Tilley DG. Leukocyte-Dependent Regulation of Cardiac Fibrosis. *Frontiers in Physiology.* 2020;11:301. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00301>
52. Francia P, Adduci C, Semprini L, et al. Osteopontin and galectin-3 predict the risk of ventricular tachycardia and fibrillation in heart failure patients with implantable defibrillators. *Journal of cardiovascular electrophysiology.* 2014;25(6):609-16. doi: <https://doi.org/10.1111/jce.12364>
53. Ferreira JP, Machu JL, Girerd N, et al. Rationale of the FIBROTARGETS study designed to identify novel biomarkers of myocardial fibrosis. *ESC Heart Fail.* 2018;5(1):139-48. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12218>
54. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(22):e1054-91. doi: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000490>
55. Dworatzek E, Mahmoodzadeh S, Schriever C, et al. Sex-specific regulation of collagen I and III expression by 17 β -Estradiol in cardiac fibroblasts: role of estrogen receptors. *Cardiovascular research.* 2019;115(2):315-327. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy185>
56. Tarbit E, Singh I, Peart JN, Rose-Meyer RB. Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells. *Heart Fail Rev.* 2019;24(1):1-15. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9720-1>

57. Miro O, Gonzalez de la Presa B, Herrero-Puente P, et al. The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short-and long-term outcomes of patients with acute heart failure. *Biomarkers*. 2017;22(8):731-9. doi: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2017.1319421>

58. Ma Y, Zou H, Zhu XX, Pang J, Xu Q, Jin QY, Ding YH, Zhou B, Huang DS. Transforming growth factor β : A potential biomarker and therapeutic target of

ventricular remodeling. *Oncotarget*. 2017;8(32):53780. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17255>

59. Nielsen SH, Mouton AJ, DeLeon-Pennell KY, et al. Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes. *Matrix Biol*. 2017;75-76:43-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.001>

Стаття надійшла до редакції
29.12.2019

