

Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета

Руслан Николаевич Шепель*, Оксана Михайловна Драпкина

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) считается основной причиной смерти у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми (ССЗ) и метаболическими заболеваниями. Хотя существующая стратегия лечения позволила улучшить выживаемость и клинические исходы, распространенность ХСН демонстрирует рост. В современных клинических руководствах по лечению и профилактике ССЗ отмечается роль биологических маркеров как довольно простого и мощного инструмента диагностики, стратификации риска и прогнозирования ХСН. Тем не менее, неясно, способны ли все эти биологические маркеры в равной степени предсказать смертность от ССЗ и связанные с сердечной недостаточностью исходы у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью, а также при различных фенотипах сердечной недостаточности. Вместе с тем результаты многочисленных исследований демонстрируют научный интерес к процессам ангиогенеза среди пациентов с ХСН. Существует внушительная доказательная база, свидетельствующая о связи ХСН с уровнем таких маркеров, как сосудистый эндотелиальный фактор роста, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета. В обзоре представлены данные отечественных и зарубежных клинических исследований, посвященных изучению уровня маркеров ангиогенеза среди пациентов с ХСН.

Ключевые слова: ангиогенез, хроническая сердечная недостаточность, эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3, трансформирующий фактор роста бета.

Для цитирования: Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):439-448. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-02

Angiogenesis in Patients with Chronic Heart Failure: Focus on Endothelial Vascular Growth Factor, Pentraxin-3 and Transforming Growth Factor Beta

Ruslan N. Shepel*, Oxana M. Drapkina

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Chronic heart failure (CHF) is considered the leading cause of death in patients with established cardiovascular (CVD) and metabolic diseases. Although the current treatment strategy has improved survival and clinical outcomes, the prevalence of CHF shows an increase. Current clinical guidelines for the treatment and prevention of CVD note the role of biological markers as a fairly simple and powerful tool for diagnosing, stratifying risk and predicting CHF. However, it is unclear whether all of these biological markers are equally capable of predicting cardiovascular mortality and heart failure related outcomes in patients with acute and chronic heart failure, as well as in different phenotypes of heart failure. However, the results of numerous studies demonstrate scientific interest in the processes of angiogenesis among patients with CHF. There is an impressive body of evidence linking CHF to the level of markers such as vascular endothelial growth factor, pentraxin-3, and transforming growth factor beta. The review presents the data of domestic and foreign clinical studies devoted to the study of the level of angiogenesis markers among patients with CHF.

Keywords: angiogenesis, chronic heart failure, endothelial vascular growth factor, pentraxin-3, transforming growth factor beta.

For citation: Shepel R.M., Drapkina O.M. Angiogenesis in Patients with Chronic Heart Failure: Focus on Endothelial Vascular Growth Factor, Pentraxin-3 and Transforming Growth Factor Beta. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):439-448. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-02

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): r.n.shepel@mail.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой глобальную пандемию и поражает 26 млн человек в мире, при этом ее распространенность растет с каждым годом [1]. ХСН является ведущей причиной смертности, госпитализации и расходов здравоохранения у лиц старше 65 лет [2].

В последние несколько десятилетий распространенность и заболеваемость ХСН постоянно растут, что связано с несколькими причинами:

- увеличение продолжительности жизни – у людей пожилого и старческого возраста ХСН развивается, в том числе, и по другим естественным причинам;
- улучшение выживаемости после острых сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда [ИМ], инсульт), это приводит к тому, что у пациентов закономерно развиваются поздние осложнения, к числу которых относится ХСН [3];

Received/Поступила: 20.08.2019

Accepted/Принята в печать: 08.10.2019

- повышение частоты факторов риска (например, сахарного диабета, метаболического синдрома, ожирения) [1].

По данным эпидемиологических исследований ХСН встречается у 5,7 млн американцев (примерно 1,8%), а к 2030 г. ожидают увеличения этого показателя до 8 млн (примерно 2,4%) [4]. Результаты европейских исследований свидетельствуют, что в Германии распространенность ХСН составляет 1,6% у женщин и 1,8% у мужчин, в Швеции – 1,8% (у мужчин и женщин), в Италии – 1,44% [5-7]. В странах Азии частота ХСН значительно варьирует: от 1% в Японии и 1,3% в Китае до 4,5% в Сингапуре и 6,7% в Малайзии [8-14]. В Австралии распространенность ХСН соответствует западным странам и составляет 1-2% [15].

В Российской Федерации распространенность ХСН в 1998 г. составляла 4,9%, и к 2014 г. достигла 10,2% [16]. Эти цифры свидетельствуют о том, что в нашей стране распространенность ХСН значительно превосходит таковую в других странах. Важно, что частота ХСН увеличивается от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [17]. Обращает на себя внимание увеличение доли пациентов с тяжелой (III–IV функциональный класс [ФК]) ХСН с 1,2% до 4,1% [16].

Для больных ХСН характерен неблагоприятный прогноз. В исследовании Euro Heart Failure Survey II, включавшем 3580 пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, общая внутрибольничная смертность составила 6,4% [18]. Недавний анализ регистра European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term (ESC-HF-LT), включавший 12440 пациентов с ХСН из 21 европейских стран, показал, что 1-летняя смертность для ХСН составила 6,4%, тогда как частота комбинированного показателя (смертность+госпитализация по поводу ХСН) составила 14,5% [19]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях с пациентами из США, Австралии и азиатских стран [20-23].

К сожалению, качество жизни пациентов с ХСН хуже, чем пациентов с другими хроническими заболеваниями. Так, по данным анализа шведского национального регистра показано, что 66318 и 59535 преждевременных лет жизни потеряно вследствие ХСН по сравнению с 55364 и 64533 вследствие онкологических заболеваний у мужчин и женщин, соответственно [24].

Таким образом, во всем мире и в нашей стране, в частности, ХСН является нерешенной проблемой, которая имеет не только медицинские (неблагоприятный прогноз, высокая частота госпитализаций, низкая выживаемость), но и социально-экономические аспекты (в том числе, прямые и не прямые расходы).

В исследовании Global Burden of Disease Study было выделено 17 первичных этиологий ХСН, при этом более 70% случаев заболевания приходится на 4 этиологии: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония (АГ), ревматические заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [25,26]. Следует отметить, что в странах с высоким доходом преобладает ишемический и легочный генез ХСН, тогда как в странах с низким доходом – гипертоническая и ревматическая причины, а также миокардит и кардиомиопатии. В Российской Федерации основными причинами ХСН являются АГ и ИБС [27]. Их комбинация встречается у половины пациентов [28].

По данным исследований частота ишемической ХСН выросла с 1990 по 2010 гг. с 240 до 270 на 100000 человеко-лет у мужчин и осталась стабильной – 190 на 100000 человеко-лет у женщин [29]. Следует отметить, что в западных странах частота ИБС в структуре ХСН снижается, так, в Швеции снижение составило 7-8% с 2006 по 2010 гг. [30]. В Восточной Европе доля пациентов растет (в первую очередь, за счет ИМ) [31]. Важно отметить, что по данным когортного исследования Olmsted County (США) доля пациентов с ишемической ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) снизилась с 39,8% до 29,4% с 2000 по 2010 гг., тогда как доля больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ишемического генеза возросла с 29% до 32,6% [32].

До недавнего времени ХСН традиционно подразделяли на 2 подтипа в зависимости от ФВ ЛЖ. ХСН с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ – с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), ХСН с ФВ ЛЖ $< 50\%$ – со сниженной ФВ ЛЖ. В 2016 г. было предложено в ХСН со сниженной ФВ ЛЖ выделить умеренно сниженную ФВ ЛЖ (40-49%; СНсрФВ) и собственно сниженную ФВ ($< 40\%$; СНснФВ) [33]. Такое подразделение было предложено в связи с тем, что улучшение прогноза у пациентов с СНснФВ на фоне терапии продемонстрировано только у больных с ФВ ЛЖ $< 35\%$.

Ангиогенез в норме и при хронической сердечной недостаточности

Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что формирование сосудов не заканчивается в эмбриональном периоде. Рост кровеносных сосудов у взрослых подразделяется на 3 категории: ангиогенез, артериогенез и васкулогенез [34-35]. Ангиогенез представляет собой процесс ответвления новых капиллярных отростков от кровеносных сосудов, артериогенез характеризуется формированием более крупных сосудов из ранее существовавшей сосудистой сети, васкулогенез представляет собой процесс формирования кровеносных сосудов *de novo* из эндотелиальных клеток-предшественников.

Ангиогенез в норме состоит из нескольких сменяющих друг друга этапов [36,37]:

- *деградация базальной мембраны, фибрина и интерстициального матрикса эндотелиальными клетками*: на этом этапе важную роль играют эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-1, интерлейкин-8, основной фибробластный фактор роста (FGF);
- *миграция эндотелиальных клеток*: этот процесс контролируется гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим ростовым фактором, гранулоцитарным колониестимулирующим ростовым фактором, интерлейкином-3, интерлейкином-8, ростовым регуляторным онкогеном- α ;
- *пролиферация эндотелиальных клеток*: этот этап, главным образом, регулируется VEGF, трансформирующим фактором роста бета (TGF- β), основным FGF, плацентарным фактором роста (PlGF), и др.
- *формирование новых капиллярных трубок и новой базальной мембраны*: этап контролируется VEGF, основным FGF, PlGF, TNF- α , интерлейкином-1 и интерлейкином-6.

Рост кровеносных сосудов происходит в ответ на физиологические и на патологические стимулы. Так, процесс ангиогенеза запускается в ответ на физические упражнения с целью повышения уровня кислорода и метаболических реакций в мышечной ткани [38]. Активный рост сосудов играет очень важную роль в развитии плаценты и желтого тела, заживлении ран, восстановлении миокарда и скелетных мышц после ишемии.

В то же время ангиогенез носит патологический характер при сердечно-сосудистых заболеваниях (в частности, при ХСН), онкологических заболеваниях, ревматоидном артрите, ожирении, псориазе, бронхиальной астме, возрастной макулярной дегенерации сетчатки [39]. Следует отметить, что у пожилых лиц наблюдается нарушение физиологического ангиогенеза и одновременное повышение риска патологического формирования сосудов [34].

Образование новых сосудов из предсуществующих в ходе ангиогенеза осуществляется за счет трех основных механизмов: элонгации, инвагинации и капиллярного почкования [37,40,41]:

- *Элонгация* – удлинение сосуда за счет пролиферации эндотелиальных клеток по длине сосуда (пролиферативная элонгация), либо за счет включения циркулирующих клеток-предшественников в сосудистую стенку и их дальнейшей пролиферации (вставочная элонгация). При этом целостность сосудистой стенки не нарушается, и сосуд не тромбируется. Наиболее часто процесс элонгации можно обнаружить в растущих тканях. При помощи элон-

гации идет так называемый неразветвляющийся ангиогенез.

- *Инвагинация* – образование нового сосуда внутри просвета предыдущего за счет миграции эндотелиальных клеток внутрь просвета.
- *Капиллярное почкование* – образование новой боковой ветви сосуда при помощи латерального роста. Данный механизм ангиогенеза наблюдается при заживлении ран и при развитии собственной сосудистой сети в опухолевой ткани.

Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют, что маркеры ангиогенеза могут быть перспективными для диагностики и определения прогноза ХСН. Кардиомиоциты, фибробласты и эндотелиальные клетки сердца экспрессируют ряд факторов, которые, как известно, участвуют в регуляции пролиферации эндотелиальных клеток, миграции и образовании новых сосудов, а также росте и сократительной способности кардиомиоцитов [42]. Экспрессия этих медиаторов в эндотелии и кардиомиоцитах изменяется в ответ на гемодинамический стресс, растяжение, гипоксию и/или воспаление, развивающиеся во время гипертрофии сердца (рис. 1).

J. Tromp и соавт., исследовали 33 биомаркера, в том числе, маркеры ангиогенеза у 460 пациентов с СН, 21% из которых имели ФВ ЛЖ $\geq 45\%$. Показано, что маркер ангиогенеза нейропептин и маркер ремоделирования остеопенин являются предикторами смертности от всех причин и повторной госпитализации по поводу ХСН на протяжении 18 мес у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, но не со сниженной ФВ [43]. В другом исследовании, K.J. Morine и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с симптомной ХСН повышена концентрация таких маркеров ангиогенеза, как PlGF (изоформа VEGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt1), тогда как отношение VEGF/sFlt1 снижено, и было наиболее низким у пациентов с выраженной ХСН [44]. Рассмотрим основные маркеры ангиогенеза у больных ХСН.

В рамках данного обзора остановимся на описании трех маркеров ангиогенеза: эндотелиальном факторе роста сосудов (VEGF), пентраксине-3 и трансформирующем факторе роста бета (TGF β).

Эндотелиальный фактор роста сосудов

T. Nakamura и соавт. изучили активность VEGF, который стимулирует ангиогенез и рост коллатералей в ишемизированных тканях. Также VEGF используется как маркер сосудистого воспаления. Показано, что уровень VEGF повышен и положительно коррелирует с ФК ХСН у лиц с ее ишемическим генезом. Помимо этого, уровень VEGF положительно коррелировал с мозговым натрийуретическим пептидом и С-реактивным белком [45]. Однако не все авторы говорят о

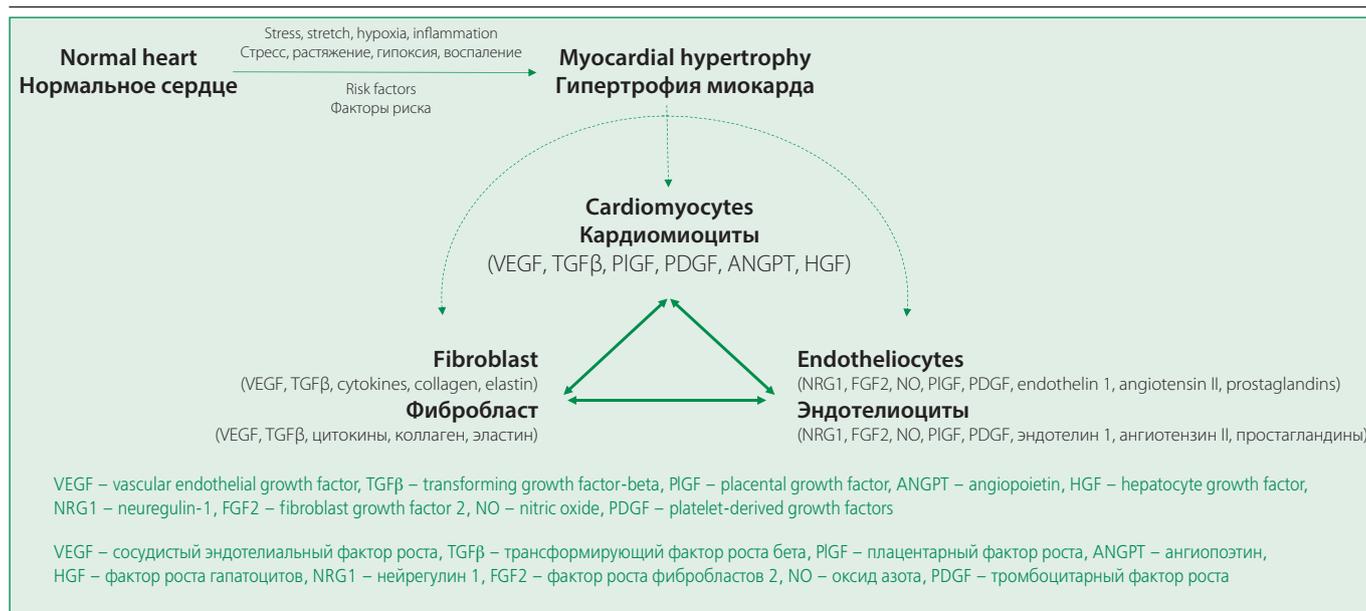


Figure 1. Changes associated with cardiac hypertrophy [adapted from 42]

Рисунок 1. Изменения, ассоциированные с гипертрофией сердца [адаптирован из 42]

связи уровня VEGF и тяжести ХСН. В исследовании японских авторов продемонстрировано, что показатель VEGF не коррелирует с ФВ ЛЖ и NT-proBNP у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХСН [46].

М. Iguchi и соавт. недавно опубликовали результаты исследования, в котором шла речь о связи VEGF-C со смертностью у больных ХСН. В проспективное исследование вошли 220 пациентов с симптомной ХСН, за которыми наблюдали на протяжении 4 лет. По данным анализа Каплана-Мейера у лиц с изначально низким показателем VEGF-C был выше риск смертности от всех причин. Последующий мультивариантный анализ с учетом возраста, пола, индекса массы тела, АГ, сахарного диабета, госпитализаций по поводу ХСН, ИБС, анемии, хронической болезни почек фибрилляции предсердий и ФВ ЛЖ < 50% продемонстрировал, что уровень VEGF-C статистически значимо и обратно ассоциирован с риском смерти от всех причин [47].

Группа авторов во главе с Y. Vorné показали, что у пациентов, госпитализированных с острой одышкой, использование биомаркера VEGF-D может быть полезным в распознании ХСН и потенциально улучшить точность быстрой ее диагностики в комбинации с NT-proBNP [48].

Обращает на себя внимание факт, что уровень VEGF снижен у больных ХСН не только в плазме крови, но и в скелетных мышцах и плевральной жидкости [49-50].

А.Т. Тепляков и соавт. показали, что уровень VEGF в сыворотке крови у пациентов с неблагоприятным

течением ХСН был статистически значимо снижен по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением ХСН, вне зависимости от пола [51].

Важно отметить, что показатель VEGF позволяет различать пациентов с обострением ХСН и пациентов со стабильным течением заболевания. У первых уровень VEGF статистически значимо выше [52].

Биомаркер растворимый VEGFR-1 был изучен среди пациентов с СНснФВ и СНсрФВ. Уровень биомаркера был статистически значимо выше в обеих группах пациентов по сравнению с группой контроля. Весьма любопытно, что уровень растворимого VEGFR-1 был выше у больных ХСНснФВ и ХСНсрФВ, получавших терапию бета-адреноблокатором, по сравнению с теми пациентами с ХСН, которым терапия не проводилась [53]. Положительное влияние на VEGF карведилола – препарата, обладающего и бета-блокирующим и альфа-блокирующим свойствами, показано в исследовании с больными со стабильной ХСН [54].

Открыты несколько однонуклеотидных полиморфизмов VEGF-A и VEGFR2, которые предрасполагают индивидуумов к развитию ИБС [55].

Предпринимались неоднократные попытки использования VEGF в генной терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, но результаты как преclinical, так и клинических исследований противоречивы. В преclinical исследованиях продемонстрировано, что терапия, направленная на VEGF-A, при ишемической и гипертрофической кардиомиопатии снижает апоптоз кардиомиоцитов [56-58]. Воздействие на VEGF-B положительно сказыва-

ется на диастолической дисфункции и толщине миокарда желудочков [59-60]. Воздействие на VEGF-C, по данным работ J. Huusko и соавт., положительно сказывалось на желудочковой сократимости [61]. В большинстве клинических исследований речь шла о VEGF-A₁₆₅. В ряде исследований продемонстрировано улучшение перфузии миокарда и функции миокарда у больных ИБС [62-69], тогда как в других сообщается об отсутствии статистически значимого улучшения перфузии миокарда в сравнении с плацебо, а также об отсутствии влияния на смертность [70-74].

Практически все клинические исследования демонстрируют, что ингибиторы VEGF сигнального пути повышают АД, и у 30-80% пациентов развивается АГ [54,75]. Так, в исследованиях с противоопухолевым препаратом бевацизумабом показано, что риск развития АГ превышает ожидаемый на 20-30%, при этом у 1% пациентов развивается жизнеугрожающий гипертонический криз [76,77]. Помимо АГ на фоне ингибиторов VEGF сигнального пути повышается частота стенокардии, острого ИМ, дисфункции левого желудочка, инсульта, ХСН, болезни периферических артерий, удлинения интервала QT и тромбоэмболических событий [78,79]. Так, АГ диагностировалась максимально у 74% пациентов, стенокардия – у 28% пациентов, ИМ и артериальные тромбоэмболические события – у 42% пациентов, тромбоз глубоких вен/легочная эмболия – у 23% на фоне различных ингибиторов VEGF. Результаты недавнего систематического обзора и мета-анализа (77 клинических исследований, оценивающих сердечно-сосудистую токсичность ингибиторов VEGF) свидетельствуют, что число пациентов, у которых терапия ассоциирована с вредом (number needed to harm), составляет 6 для АГ, 17 – для тяжелой АГ, 85 – для ишемии миокарда, 139 – для систолической дисфункции, 410 – для клинически значимой ХСН [79].

Считается, что данные неблагоприятные сердечно-сосудистые события являются следствием системной эндотелиальной дисфункции, предрасполагающей к вазоконстрикции, атеросклерозу, активации тромбоцитов и тромбозам [78].

Пентраксин-3 (РТХ-3)

РТХ-3 представляет собой один из важнейших компонентов неспецифического (иннатного) иммунитета. Структурно и функционально он похож на С-реактивный белок. РТХ-3 продуцируется в местах воспаления различными типами клеток, включая макрофаги, гладкомышечные клетки, адипоциты и эндотелиальные клетки, вслед за стимуляцией интерлейкина-1 и TNF- α [80]. Учитывая, что РТХ-3 продуцируется непосредственно в месте воспаления,

а С-реактивный белок – в гепатоцитах, РТХ-3 является более чувствительным биомаркером сосудистого воспаления, чем С-реактивный белок.

РТХ-3 исследовался как потенциальный предиктор некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, включая ХСН, стабильную и нестабильную ИБС, ИМ, внезапную остановку сердца, АГ [81, 82]. Результаты проспективных исследований демонстрируют положительную связь между РТХ-3, риском, прогнозом и смертностью от кардиоваскулярных заболеваний [83-86]. Так, в исследовании N. Jenny и соавт., включавшем 1583 человека ≥ 65 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, показано, что повышение уровня РТХ-3 (стандартное отклонение, 1,89 нг/мл) было статистически значимо ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин. При этом показатель РТХ-3 не был сопряжен со стенокардией, ИМ или инсультом [83]. R. Dubin и соавт. изучили долгосрочный прогноз (37 мес наблюдения) в зависимости от уровня РТХ-3 у практически 1000 больных стабильной ИБС. Показано, что каждое повышение на 1 единицу log РТХ-3 на момент включения в исследование было ассоциировано с 80%-ным повышением риска смерти от всех причин, 50%-ным повышением частоты сердечно-сосудистых событий и 80%-ным повышением риска развития ХСН [86].

РТХ-3 был изучен в ряде проспективных наблюдательных исследований у пациентов с ХСН. H. Liu и соавт. оценили прогноз у больных ХСН в зависимости от показателя РТХ-3 [87]. С этой целью в анализ включили около 400 пациентов, за которыми наблюдали на протяжении 3 лет. В качестве конечных точек были выбраны сердечные события: сердечная смерть или повторная госпитализация в связи с ухудшением СН. Уровень РТХ-3 был статистически значимо выше у больных ХСН по сравнению со здоровыми лицами, и повышался соразмерно ФК ХСН. По данным анализа Каплана-Майера у пациентов с повышенным уровнем РТХ-3 ($\geq 3,64$ нг/мл) был выше риск сердечных событий. Помимо этого, показатель РТХ-3 $\geq 3,64$ нг/мл выступал независимым фактором риска сердечных событий у больных ХСН (повышение риска более чем в 4 раза). A. Abernethy и соавт. изучили связь между концентрацией провоспалительных маркеров и исходами у больных СНсФВ [88], и оказалось, что у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по сравнению с пациентами со стабильным течением ХСН показатель РТХ-3 был выше. Также продемонстрировано, что РТХ-3 положительно коррелировал с индексом объема левого предсердия и массой миокарда ЛЖ.

В двух крупных независимых клинических исследованиях (CORONA, 1457 пациентов и GISSI-HF, 1233

пациента) высокий уровень РТХ-3 при рандомизации был связан с более высоким риском смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу декомпенсации ХСН [89]. При последующем измерении концентрации РТХ-3 на протяжении 3 мес установлена связь с риском смерти. Аналогичные результаты были получены в долгосрочном перспективном исследовании с включением пациентов с СНсФВ [90].

Прогностическое значение РТХ-3 у больных ХСН изучено как в популяции пациентов с сохраненной, так и сниженной ФВ [90-93]. В основном, это были небольшие исследования, включавшие ≤ 200 пациентов. Обращает на себя внимание то, что уровень РТХ-3 коррелирует с показателем BNP, при этом РТХ-3 превосходит BNP в определении неблагоприятных исходов [92]. В других исследованиях, включавших от 37 до 164 пациентов, показано, что прогноз больных наилучшим образом предопределяет комбинация трех маркеров: BNP, белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), и РТХ-3 [90, 94]. Важно отметить, что высокий уровень РТХ-3 статистически значимо коррелирует с наличием ХСН как среди пациентов с нормальной ФВ ЛЖ, так и среди пациентов с диастолической дисфункцией [93].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β)

TGF- β принимает участие практически во всех патологических процессах, ассоциированных с ХСН, а именно – гипертрофии миокарда, фиброзе, апоптозе, воспалении и дифференцировке сердечных клеток-предшественников. TGF- β 1 является основным белком TGF- β семейства, именно поэтому данному протеину посвящено значительно большее количество исследований, чем другим белкам. TGF- β 1 регулирует функции эндотелиальных клеток, перicyтов, гладкомышечных клеток, миофибробластов, макрофагов и кардиомиоцитов [95].

По данным исследований подавление TGF- β сигнального пути не только оказывает положительное влияние на прогрессию ХСН, но и предотвращает сердечный фиброз и снижает сердечную дисфункцию. Так, по данным W. Brooks, у гетерозиготных TGF- β 1+/- мышей не развивается ассоциированный с возрастом фиброз и диастолическая дисфункция [96]. В то же время J. Schultz и соавт. показали, что у TGF- β 1-/- мышей наблюдается защита от развития гипертрофии сердца [97]. Кроме того, антагонисты рецептора TGF- β ослабляют фиброз миокарда у мышей с воспалительной кардиомиопатией, ассоциированной с повышенной продукцией TNF- α [98]. В другом исследовании показано, что применение анти-TGF- β нейтрализующих антител предотвращает

накопление коллагена, следующего за перегрузкой давлением, и улучшает диастолическую дисфункцию без влияния на гипертрофию миокарда [99]. Z. Wang и коллеги исследовали влияние ингибитора трансглутаминазы 2 на фиброз сердца. Трансглутаминаза 2 регулирует TGF- β 1 сигнальный путь, активируя миофибробласты и осаждение матрикса. В ходе экспериментов было обнаружено, что подавление трансглутаминазы 2 может ослаблять кардиальный фиброз [100]. Улучшение диастолической функции сердца и сердечного выброса продемонстрировано в экспериментальном исследовании с применением ингибитора TGF- β R1 (SM16) у мышей [101]. Однако следует отметить, что положительное влияние на ХСН соседствует с повышением смертности, увеличением дилатации ЛЖ и воспалением клапанов сердца, что значительно ограничивает использование SM16. Аналогичные результаты в отношении повышения смертности и усиления дилатации ЛЖ были получены при использовании растворимого TGF- β R2 после ИМ [102]. В другом исследовании обнаружено отрицательное влияние ингибирования TGF- β сигнального пути на систолическую функцию [103]. Предполагают, что функциональные эффекты TGF- β сигнального пути зависят от изначального уровня активного TGF- β [104]. Так, чрезмерное количество TGF- β ассоциировано с активацией накопления коллагена, повышением жесткости миокарда и усугублением диастолической дисфункции. Тем не менее, базовый уровень TGF- β сигнального пути может быть необходим для сохранения структуры сердца и защиты перегруженного давлением миокарда от неконтролируемой деградации матрикса, которая может привести к дилатации сердца [104]. В настоящее время продолжают исследования по поиску перспективных ингибиторов TGF- β сигнальных путей.

Экспрессия TGF- β 1 mRNA повышена в миокарде ЛЖ у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и идиопатической дилатационной кардиомиопатией [105, 106]. Нарушение сигнального пути TGF- β 1 принимает участие в развитии различных состояний, ассоциированных с ХСН, таких как дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии, ремоделирование миокарда после ИМ, клапанные заболевания и аритмии [107]. Наглядно продемонстрировано, что у пациентов, которым проводится коронарное шунтирование после перенесенного ИМ, в биоптатах из пограничной зоны инфаркта статистически значимо повышен уровень TGF- β и mRNA в макрофагах и фибробластах, и увеличена продукция TGF- β в коронарных атеросклеротических бляшках [108, 109]. На животных моделях показано, что продукция TGF- β 1 повышается в сердце под действием ишемии, перегрузки давлением, ангиотензина II, норадреналина,

подавления образования оксида азота и при сахарном диабете [110].

В недавно опубликованном исследовании с включением 72 больных ХСН показано, что уровень TGF- β 1 у них статистически значимо выше, чем у здоровых лиц [111].

S. Khan и соавт. оценивали биологическую активность TGF- β в миокарде пациентов с ХСН, обусловленной ишемической кардиомиопатией, дилатационной кардиомиопатией и доноров сердца без ХСН. Оказалось, что уровень TGF- β был значительно повышен у пациентов с ишемической и дилатационной кардиомиопатией по сравнению с контрольной группой. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией обращала на себя внимание повышенная продукция коллагена I и III типов, что является свидетельством фиброза миокарда [112].

F. Zhang и коллеги изучали эффективность модуляции сократимости сердца у животных с ХСН. Показано, что такая терапия оказывает протективный эффект в отношении фиброза миокарда за счет подавления TGF- β 1/Smad3 сигнального пути [113].

Нам хорошо известно, что блокаторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II типа оказывают положительное влияние на пациентов с перенесенным ИМ и ХСН. Ангиотензин II промотирует гипертрофию кардиомиоцитов и стимулирует пролиферацию фибробластов и экспрессию белков внеклеточного матрикса [114, 115]. Результаты предыдущих исследований свидетельствуют о связи между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и TGF- β . Под действием ангиотензина II индуцируется TGF- β 1 mRNA и экспрессия белков кардиомиоцитами и сердечными фибробластами [116]. Наглядно продемонстрировано, что терапия ингибиторами АПФ значительно уменьшает уровень TGF- β 1 при гипертрофии миокарда и после ИМ [117]. Таким образом, TGF- β 1 снижает активность ангиотензина, и, как следствие, способствует росту кардиомиоцитов.

Заключение

ХСН считается основной причиной смерти у пациентов с установленными ССЗ и метаболическими заболеваниями. Хотя существующая стратегия лечения позволила улучшить выживаемость и клинические исходы ХСН, распространенность сердечной недостаточности демонстрирует рост, особенно – среди пожилых пациентов и выживших после коронарных атеротромботических осложнений. В современных клинических руководствах по лечению и профилактике ССЗ отмечается роль биологических маркеров как довольно простого и мощного инструмента диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечной недостаточности. Тем не менее, неясно, способны ли все эти биологические маркеры в равной степени предсказать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и связанные с сердечной недостаточностью исходы у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью, а также при различных фенотипах сердечной недостаточности. Вместе с тем результаты многочисленных исследований, представленных в настоящем обзоре, демонстрируют научный интерес к процессам ангиогенеза среди пациентов с ХСН. Существует внушительная доказательная база, свидетельствующая о связи ХСН с уровнем таких маркеров, как сосудистый эндотелиальный фактор роста, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета. Дальнейшее детальное изучение этого нового направления в комплексе с уже известными классическими маркерами диагностики ХСН позволят персонифицировать и сделать более качественной оценку состояния и прогноза среди пациентов с ХСН.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F., et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014;1:4-25. DOI:10.1002/ehf2.12005.
2. Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016.25:2.
3. Tereshchenko S.N., Zhirov I.V. Chronic heart failure: New challenges and new perspectives. *Ter Arkhiv*. 2017;89(9):4-9 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Жилов И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. *Терапевтический Архив*. 2017;89(9):4-9].
4. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics., 2016 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-e360. DOI:10.1161/CIR.00000000000000350.
5. Ohlmeier C., Mikolajczyk R., Frick J., et al. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:688-96. DOI:10.1007/s00392-015-0841-4
6. Zarrinkoub R., Wettermark B., Wandell P., et al. The epidemiology of heart failure based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:995-1002. DOI:10.1093/eurjhf/hft064.
7. Buja A., Solinas G., Visca M., et al. Prevalence of heart failure and adherence to process indicators: which sociodemographic determinants are involved? *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13:238. DOI:10.3390/ijerph13020238.
8. Sakata Y., Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J*. 2013;77:2209-17. DOI:10.1253/circj.cj-13-0971.
9. Hu S.S., Kong L.Z., Gao R.L., et al. Outline of the report on cardiovascular disease in China, 2010. *Bio-med Environ Sci*. 2012;25:251-6. DOI:10.3967/0895-3988.2012.03.001.
10. Yang Y.N., Ma Y.T., Liu F., et al. Incidence and distributing feature of chronic heart failure in adult population of Xinjiang. *Abstract. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2010;38:460-4.
11. Okamoto H., Kitabatake A. The epidemiology of heart failure in Japan. *Nihon Rinsho*. 2003;61:709-14. DOI:10.1111/j.1365-2125.2005.02447.x.
12. Okura Y., Ramadan M.M., Ohno Y., et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J*. 2008;72:489-91. DOI:10.1253/circj.72.489.
13. Konishi M., Ishida J., Springer J., et al. Heart failure epidemiology and novel treatments in Japan: facts and numbers. *ESC Heart Failure*. 2016;3:145-51. DOI:10.1002/ehf2.12103.
14. Lam CSP. Heart failure in Southeast Asia: facts and numbers. *ESC Heart Failure*. 2015;2:46-49. DOI:10.1002/ehf2.12036.
15. Sahlé B.W., Owen A.J., Mutowo M.P., et al. Prevalence of heart failure in Australia: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:32. DOI:10.1186/s12872-016-0208-4.
16. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (In Russ.) [Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;8(136):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
17. Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Narusov O.Yu., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *Cardiologicheskii Vestnik*. 2016;2:3-33 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Жилов И.В., Нарусов О.Ю., и др. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. *Клинические рекомендации. Кардиологический Вестник*. 2016;2:3-33].
18. Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K., et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27:2725-36. DOI:10.1093/eurheartj/ehl193.
19. Crespo-Leiro M.G., Anker S.D., Maggioni A.P., et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613-25. DOI:10.1002/ehf2.566.
20. Youn Y.J., Yoo B.S., Lee J.W., et al. Treatment performance measures affect clinical outcomes in patients with acute systolic heart failure: report from the Korean Heart Failure Registry. *Circ J*. 2012;76:1151-58. DOI:10.1253/circj.cj-11-1093.
21. Tsuchihashi-Makaya M., Hamaguchi S., Kinugawa S., et al. J-CARE-CARD Investigators. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (J-CARE-CARD). *Circ J*. 2009;73:1893-900. DOI:10.1253/circj.cj-09-0254.
22. Teng T.H., Katzenellenbogen J.M., Hung J., et al. Rural-urban differentials in 30-day and 1-year mortality following first-ever heart failure hospitalisation in Western Australia: a populationbased study using data linkage. *BMJ Open*. 2014;4:e004724. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004724.
23. McLean A.S., Eslick G.D., Coats A.J. The epidemiology of heart failure in Australia. *Int J Cardiol*. 2007;118:370-4. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.07.050.
24. Stewart S., Ekman I., Ekman T., et al. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:573-80. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957571.
25. Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund S.P., et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:130-9. DOI:10.1093/eurjhf/hfn013.
26. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163-96. DOI:10.1093/eurjhf/hfn013.
27. Fomin I.V. Hypertension in the Russian Federation - the last ten years. What's next? *Heart* 2007;3:120-2 (In Russ.) [Фомин И.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? *Сердце*. 2007;6(3):1-6].
28. Fomin I.V. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. In: Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., et al. *Chronic heart failure*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: P.7-77 (In Russ.) [Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В: Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., и др. *Хроническая сердечная недостаточность*. М.: ГЭОТАР-Медиа.; 2010: С.7-77].
29. Ziaeiian B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368-78. DOI:10.1038/nrcardio.2016.25.
30. Zarrinkoub R., Wettermark B., Wandell P., et al. The epidemiology of heart failure based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:995-1002. DOI:10.1093/eurjhf/hft064.
31. Moran A.E., Forouzanfar M.H., Roth G.A., et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:1493-501. DOI:10.4103/1735-1995.172832.
32. Gerber Y., Weston S.A., Redfield M.M., et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota., 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175:996-1004. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.0924.
33. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
34. Lähteenvuo J., Rosenzweig A. Effects of aging on angiogenesis. *Circ Res*. 2012;110(9):1252-64. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.246116.
35. Jin S., Patterson C. The opening act: Vasculogenesis and the origins of circulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:623-9. DOI:10.1161/ATVBAHA.107.161539.
36. Gomes F.G., Nedel F., Alves A.M., et al. Tumor angiogenesis and lymphangiogenesis: tumor/endothelial crosstalk and cellular/microenvironmental signaling mechanisms. *Life Sci*. 2013;92(2):101-7. DOI:10.1016/j.lfs.2012.10.008.
37. Sokolov D.I. Vasculogenesis and angiogenesis in development of a placenta. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2007;3:129-33 (In Russ.) [Соколов Д.И. Вазкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. *Журнал Акушерства и Женских Болезней*. 2007;3:129-133].
38. Yan Z., Okutsu M., Akhtar Y., Lira V. Regulation of exercise-induced fiber type transformation., mitochondrial biogenesis., and angiogenesis in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2011;110:264-74. DOI:10.1152/jappphysiol.00993.2010.
39. Khurana R., Simons M., Martin J.F., Zachary I.C. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal. *Circulation*. 2005;112(12):1813-24. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535294.
40. Malassine A., Frenzo J.L., Evain-Brion D. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. *Hum Reprod Update*. 2003;9(6):531-9. DOI:10.1093/humupd/dmg043.
41. Castellucci M., Kosanek G., Verdenelli F., et al. Villous sprouting: fundamental mechanisms of human placental development. *Hum Reprod Update*. 2000;6(5):485-94. DOI:10.1093/humupd/6.5.485.
42. Gogiraju R., Bochenek M.L., Schäfer K. Angiogenic Endothelial Cell Signaling in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:20. DOI:10.3389/fcvm.2019.00020.
43. Tromp J., Khan M.A., Klip I.T., et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4):pii e003989.
44. Morine K.J., Paruchuri V., Qiao X., et al. Circulating Multimarker Profile of Patients with Symptomatic Heart Failure Supports Enhanced Fibrotic Degradation and Decreased Angiogenesis. *Biomarkers*. 2016;21(1):91-7. DOI:10.1161/JAHA.116.003989.
45. Nakamura T., Funayama H., Kubo N., et al. Elevation of plasma placental growth factor in the patients with ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2009;131:186-91. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.10.050.
46. Arakawa H., Ikeda U., Hojo Y., et al. Decreased serum vascular endothelial growth factor concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2003;89(2):207-208. DOI:10.1136/heart.89.2.207.
47. Iguchi M., Ura S., Masunaga N., et al. Relationship Between VEGF-C Levels and All-cause Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *Eur Cardiol*. 2018;13(2):129. DOI:10.15420/ecr.2018.13.2.PO10.
48. Borné Y., Gränsbo K., Nilsson J., et al. Vascular Endothelial Growth Factor D., Pulmonary Congestion., and Incidence of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(5):580-2. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.058.
49. Arsic N., Zaccagna S., Zentilin L., et al. Vascular endothelial growth factor stimulates skeletal muscle regeneration *in vivo*. *Mol Ther*. 2004;10(5):844-54. DOI:10.1016/j.yjth.2004.08.007.
50. Cheng D., Rodriguez R.M., Perkett E.A., et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest* 1999;116:760-5. DOI:10.1378/chest.116.3.760.
51. Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kalyuzhin V.V., et al. New opportunities for acute decompensated heart failure diagnostics and clinical value of growth factors: VEGF, PDGF-AB, FGF basic, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and lipoprotein-associated phospholipase A2. *Sib Med J*. 2015;30(2):50-60 (In Russ.) [Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калюжин В.В., и др. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGF basic, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы А2. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2015;30(2):50-60].

52. Martínez-Sales V, Sánchez-Lázaro I, Vila V, et al. Circulating endothelial cells in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Dis Markers*. 2011;31(2):75-82. DOI:10.3233/DMA-2011-0801.
53. Erturk I, Saglam K, Elasan S, et al. Evaluation of the effects of different treatment modalities on angiogenesis in heart failure patients with reduced/mid-range ejection fraction via VEGF and sVEGFR-1. *Saudi Med J*. 2018;39(10):1028-34. DOI:10.15537/smj.2018.10.22946.
54. Small H.Y, Montezano A.C., Rios F.J., et al. Hypertension due to antiangiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. *Can J Cardiol*. 2014;30:534-43. DOI:10.1016/j.cjca.2014.02.011.
55. Liu D., Song J., Ji X., et al. Association of Genetic Polymorphisms on VEGFA and VEGFR2 With Risk of Coronary Heart Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3413. DOI:10.1097/MD.0000000000003413.
56. Nako H., Kataoka K., Koibuchi N., et al. Novel mechanism of angiotensin II-induced cardiac injury in hypertensive rats: the critical role of ASK1 and VEGF. *Hypertens Res*. 2012;35:194-200. DOI:10.1038/hr.2011.175.
57. Xu X.H., Xu J., Xue L., et al. VEGF attenuates development from cardiac hypertrophy to heart failure after aortic stenosis through mitochondrial mediated apoptosis and cardiomyocyte proliferation. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:54. DOI:10.1186/1749-8090-6-54.
58. Ruixing Y., Dezhai Y., Hai W., et al. Intramyocardial injection of vascular endothelial growth factor gene improves cardiac performance and inhibits cardiomyocyte apoptosis. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:343-51. DOI:10.1016/j.ejheart.2006.10.007.
59. Pepe M., Mamdani M., Zentilin L., et al. Intramyocardial VEGF-B167 gene delivery delays the progression towards congestive failure in dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 2010;106(12):1893-903. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.220855.
60. Serpi R., Tolonen A.M., Huusko J., et al. Vascular endothelial growth factor-B gene transfer prevents angiotensin II-induced diastolic dysfunction via proliferation and capillary dilatation in rats. *Cardiovasc Res*. 2011;89:204-13. DOI:10.1038/mt.2012.145.
61. Huusko J., Lottonen L., Merentie M., et al. AAV9-mediated VEGF-B gene transfer improves systolic function in progressive left ventricular hypertrophy. *Mol Ther*. 2012;20(12):2212-21.
62. Symes J.F., Losordo D.W., Vale P.R., et al. Gene therapy with vascular endothelial growth factor for inoperable coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:830-6. DOI:10.1016/s0003-4975(99)00807-3.
63. Fortuin F.D., Vale P., Losordo D.W., et al. One-year follow-up of direct myocardial gene transfer of vascular endothelial growth factor-2 using naked plasmid deoxyribonucleic acid by way of thoracotomy in no-option patients. *Am J Cardiol*. 2003;92:436-9. DOI:10.1016/s0002-9149(03)00661-1.
64. Reilly J.P., Grise M.A., Fortuin F.D., et al. Long-term (2-year) clinical events following transthoracic intramyocardial gene transfer of VEGF-2 in nooption patients. *J Interv Cardiol*. 2005;18:27-31. DOI:10.1111/j.1540-8183.2005.04026.x.
65. Vale P.R., Losordo D.W., Milliken C.E., et al. Left ventricular electromechanical mapping to assess efficacy of phVEGF165 gene transfer for therapeutic angiogenesis in chronic myocardial ischemia. *Circulation*. 2000;102:965-74. DOI:10.1161/01.cir.102.9.965.
66. Sarkar N., Rück A., Källner G., et al. Effects of intramyocardial injection of phVEGF-A165 as sole therapy in patients with refractory coronary artery disease - 12-month follow-up: angiogenic gene therapy. *J Intern Med*. 2001;250:373-81. DOI:10.1046/j.1365-2796.2001.00905.x.
67. Favalaro L., Diez M., Mendiz O., et al. High-dose plasmid-mediated VEGF gene transfer is safe in patients with severe ischemic heart disease (Genesis-I). A phase I, open-label, two-year follow-up trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(6):899-906. DOI:10.1002/ccd.24555.
68. Losordo D.W., Vale P.R., Hendel R.C., et al. Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation*. 2002;105:2012-18. DOI:10.1161/01.cir.0000015982.70785.b7.
69. Gyöngyösi M., Khorsand A., Zamini S., et al. NOGA-guided analysis of regional myocardial perfusion abnormalities treated with intramyocardial injections of plasmid encoding vascular endothelial growth factor A-165 in patients with chronic myocardial ischemia: subanalysis of the EUROINJECT-ONE multicentre double-blind randomized study. 2005;112(9 Suppl):1157-65. DOI:10.1161/01.CIRCULATIONAHA.105.525782.
70. Stewart D.J., Kutryk M.J., Fitchett D., et al. VEGF gene therapy fails to improve perfusion of ischaemic myocardium in patients with advanced coronary disease: results of the NORTHERN trial. *Mol Ther*. 2009;17:1109-15. DOI:10.1038/mt.2009.70.
71. Kukula K., Chojnowska L., Dąbrowski M., et al. Intramyocardial plasmid-encoding human vascular endothelial growth factor A165/basic fibroblast growth factor therapy using percutaneous transcatheter approach in patients with refractory coronary artery disease (VIF-CAD). *Am Heart J*. 2011;161:581-9. DOI:10.1016/j.ahj.2010.11.023.
72. Hedman M., Hartikainen J., Sjöväne M., et al. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). *Circulation*. 2003;107(21):2677-683. DOI:10.1161/01.CIR.0000070540.80780.92.
73. Rosengart T.K., Lee L.Y., Patel S.R., et al. Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation*. 1999;100:468-74. DOI:10.1161/01.cir.100.5.468.
74. Taimeh Z., Loughran J., Birks E.J., et al. Vascular endothelial growth factor in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(9):519-30. DOI:10.1038/nrcardio.2013.94.
75. Robinson E.S., Khankin E.V., Karumanchi S.A., et al. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol*. 2010;30:591-601. DOI:10.1016/j.semnephrol.2010.09.007.
76. Herrmann J., Yang E.H., Iliescu C.A., et al. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new-an evolving avenue. *Circulation*. 2016;133:1272-89. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024415.
77. Izzedine H., Ederly S., Goldwasser F., et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*. 2009;20:807-15. DOI:10.1093/annonc/mdn713.
78. Touyz R.M., Herrmann S.M.S., Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(6):409-25. DOI:10.1016/j.jash.2018.03.008.
79. Abdel-Qadir H., Ethier J.L., Lee D.S., et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:120-7. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.12.002.
80. Miyamoto T., Qureshi R.A., Heimbürger O., et al. Inverse relationship between the inflammatory marker pentraxin-3, fat body mass, and abdominal obesity in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2785-91. DOI:10.2215/CJN.02320311.
81. Fornai F., Carrizzo A., Forte M., et al. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease. *Immun Ageing*. 2016;13(1):25. DOI:10.1186/s12979-016-0080-1.
82. Ristagno G., Fumagalli F., Bottazzi B., et al. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Front Immunol*. 2019;10:823. DOI:10.3389/fimmu.2019.00823.
83. Jenny N.S., Blumenthal R.S., Kronmal R.A., et al. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:999-1005. DOI:10.1111/jth.12557.
84. Altay S., Cakmak H.A., Kemalolu O.T., et al. Long-term prognostic significance of pentraxin-3 in patients with acute myocardial infarction: 5-year prospective cohort study. *Anatol J Cardiol*. 2017;17:202-9. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2016.7307.
85. Latini R., Maggioni A.P., Peri G., et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110:2349-54. DOI:10.1161/01.CIR.0000145167.30987.2E.
86. Dubin R., Li Y., J.H., et al. Associations of pentraxin-3 with cardiovascular events, incident heart failure, and mortality among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J*. 2012;163:274-9. DOI:10.1016/j.ahj.2011.11.007.
87. Liu H., Guo X., Yao K., et al. Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2015;2015:817615. DOI:10.1155/2015/817615.
88. Abernethy A., Raza S., Sun J.L., et al. Pro-Inflammatory Biomarkers in Stable Versus Acutely Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e007385. DOI:10.1161/JAHA.117.007385.
89. Latini R., Gullestad L., Masson S., et al. Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:992-9. DOI:10.1093/eurjhf/hfs092.
90. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T., et al. Incremental prognostic significance of the elevated levels of pentraxin 3 in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000928. DOI:10.1161/JAHA.114.000928.
91. Kotooka N., Inoue T., Aoki S., et al. Prognostic value of pentraxin 3 in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;130:1922. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.07.168.
92. Suzuki S., Takeishi Y., Niizeki T., et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2008;155:75-81. DOI:10.1016/j.ahj.2007.08.013.
93. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T., et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:861-9. DOI:10.1016/j.jacc.2010.10.018.
94. Ishino M., Takeishi Y., Niizeki T., et al. Risk stratification of chronic heart failure patients by multiple biomarkers: implications of BNP, H-FABP, and PTX3. *Circ J*. 2008;72:1800-5. DOI:10.1253/circj.08-0157.
95. Song W., Wang X. The role of TGFB1 and LRG1 in cardiac remodelling and heart failure. *Biophys Rev*. 2015;7(1):91-104. DOI:10.1007/s12551-014-0158-y.
96. Brooks W.W., Conrad C.H. Myocardial fibrosis in transforming growth factor beta(1)heterozygous mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:187-95. DOI:10.1006/jmcc.1999.1065.
97. Schultz J.J., Witt S.A., Glascock B.J., et al. TGF-beta 1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *J Clin Invest*. 2002;109:787-96. DOI:10.1172/JCI14190.
98. Sakata Y., Chancey A.L., Divakaran V.G., et al. Transforming growth factor-beta receptor antagonism attenuates myocardial fibrosis in mice with cardiac-restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Basic Res Cardiol*. 2008;103:60-8. DOI:10.1007/s00395-007-0689-5.
99. Kuwahara F., Kai H., Tokuda K., et al. Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation*. 2002;106:130-5. DOI:10.1161/01.cir.0000020689.12472.e0.
100. Wang Z., Stuckey D.J., Murdoch C.E., et al. Cardiac fibrosis can be attenuated by blocking the activity of transglutaminase 2 using a selective small-molecule inhibitor. *Cell Death Dis*. 2018;9(6):613. DOI:10.1038/s41419-018-0573-2.
101. Engebretsen K.V., Skårdal K., Bjørnstad S., et al. Attenuated development of cardiac fibrosis in left ventricular pressure overload by SM16, an orally active inhibitor of ALK5. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;76:148-57. DOI:10.1016/j.jmcc.2014.08.008.
102. Ikeuchi M., Tsutsui H., Shiomi T., et al. Inhibition of TGF-beta signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction. *Cardiovasc Res*. 2004;64:526-35. DOI:10.1016/j.cardiores.2004.07.017.

103. Lucas J.A., Zhang Y., Li P., et al. Inhibition of transforming growth factor-beta signaling induces left ventricular dilation and dysfunction in the pressure-overloaded heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:H424-32. DOI:10.1152/ajpheart.00529.2009.
104. Dobaczewski M., Chen W., Frangogiannis N.G. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51(4):600-6. DOI:10.1016/j.yjmcc.2010.10.033.
105. Hein S., Arnon E., Kostin S., et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: Structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation.* 2003;107:984-91. DOI:10.1023/a:1007182617215.
106. Pauschinger M., Knopf D., Petschauer S., et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation.* 1999;99:2750-6. DOI:10.1161/01.cir.99.21.2750.
107. Song W., Wang X. The role of TGF β 1 and LRG1 in cardiac remodelling and heart failure. *Biophys Rev.* 2015;7(1):91-104. DOI:10.1007/s12551-014-0158-y.
108. Elsasser A., Decker E., Kostin S., et al. A self-perpetuating vicious cycle of tissue damage in human hibernating myocardium. *Mol Cell Biochem.* 2000;213:17-28. DOI:10.1023/a:1007182617215.
109. Fukumoto H., Naito Z., Asano G., et al. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 1998;5:29-35. DOI:10.5551/jat1994.5.29.
110. Edgley A.J., Krum H., Kelly D.J. Targeting fibrosis for the treatment of heart failure: a role for transforming growth factor- β . *Cardiovasc Ther.* 2012;30(1):e30-40. DOI:10.1111/j.1755-5922.2010.00228.x.
111. Deng H., Ouyang W., Zhang L., et al. lncRNA GASL1 is downregulated in chronic heart failure and regulates cardiomyocyte apoptosis. *Cell Mol Biol Lett.* 2019;24:41. DOI:10.1186/s11658-019-0165-x.
112. Khan S., Joyce J., Margulies K.B., et al. Enhanced bioactive myocardial transforming growth factor- β in advanced human heart failure. *Circ J.* 2014;78(11):2711-8. DOI:10.1253/circj.cj-14-0511.
113. Zhang F., Dang Y., Li Y., et al. Cardiac Contractility Modulation Attenuate Myocardial Fibrosis by Inhibiting TGF- β 1/Smad3 Signaling Pathway in a Rabbit Model of Chronic Heart Failure. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(1):294-302. DOI:10.1159/000445624.
114. Sadoshima J., Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II--induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res.* 1993;73:413-23. DOI:10.1161/01.res.73.3.413.
115. Rosenkranz S. TGF-beta1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc Res.* 2004;63:423-32. DOI:10.1016/j.cardiores.2004.04.030.
116. Gray M.O., Long C.S., Kalinyak J.E., et al. Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF-beta 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovasc Res.* 1998;40:352-63. DOI:10.1016/s0008-6363(98)00121-7.
117. Kim S., Ohta K., Hamaguchi A., et al. Effects of an AT1 receptor antagonist, an ACE inhibitor and a calcium channel antagonist on cardiac gene expressions in hypertensive rats. *Br J Pharmacol.* 1996;118:549-56. DOI:10.1111/j.1476-5381.1996.tb15437.x.

About the Authors:

Ruslan N. Shepel – MD, Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity; Head of Department of Management and Analysis of Medical Care; Assistant Director for Regional Development, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Шепель Руслан Николаевич – н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения; начальник отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, НМИЦ ТПМ

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ТПМ