

М.М.М. Альфукаха, Э.Г. Муталова
**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ФИБРОЗА МИОКАРДА**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье представлены результаты анализа литературы, посвященной проблеме миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией. Изложены современные представления о механизмах формирования фиброза как одного из главных компонентов в прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний, определена роль ремоделирования левого желудочка как мультимодальной реакции миокарда на множество внешних или внутренних стимулов. Рассмотрены понятия внеклеточный матрикс и его объем, их клиническое значение для прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Проанализированы связи метаболических маркеров миокардиального фиброза с ремоделированием сердца, рассмотрены результаты исследований, в которых показано, что увеличение активности TIMP-1.

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP-1) способствуют упрочению коллагеновой интерстициальной сети для противостояния повышенному функциональному напряжению миокарда, что в последующем приводит к ремоделированию сердца и формированию диастолической дисфункции. Обсуждены основные сигнализационные транскрипционные факторы контроля сердечной пластичности.

Ключевые слова: фиброз миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, ремоделирование сердца, биомаркеры фиброза миокарда, матриксная металлопротеиназа, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы.

М.М.М. Alfukaha, E.G. Mutalova
SOME ASPECTS OF MYOCARDIAL FIBROSIS FORMATION

The article presents the results of literature analysis on the problem of myocardial fibrosis in patients with arterial hypertension. The work analyzes modern ideas about the mechanisms of fibrosis formation as one of the main components in the progression of most cardiovascular diseases, the role of left ventricular remodeling as a multimodal myocardial response to many external or internal stimuli is determined. The concepts of extracellular matrix and its volume, their clinical significance for the progression of cardiovascular diseases are considered. The connection between metabolic markers of myocardial fibrosis with heart remodeling has been analyzed, the results of studies describing an increase in activity of TIMP-1 have been considered.

TIMP-1 helps to strengthen the collagen interstitial network to counter the increased functional tension of the myocardium, subsequently leading to cardiac remodeling and the formation of diastolic dysfunction. The main signal-dependent transcription factors controlling cardiac plasticity are discussed.

Key words: myocardial fibrosis, cardiovascular disease, heart remodeling, biomarkers of myocardial fibrosis, matrix metalloproteinase, tissue matrix metalloproteinase inhibitor.

Заболевания сердечно-сосудистой системы на протяжении многих лет занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности во всех развитых странах мира [32]. По данным Росстата отмечается неуклонный рост числа заболеваемости. При этом за последние пять лет отмечена негативная тенденция к увеличению. Показатели смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы также остаются достаточно высокими и занимают одно из первых мест в структуре смертности от других заболеваний. По данным ВОЗ в 2016 году от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерли 17,9 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире; 85% этих смертей произошло в результате сердечного приступа и инсульта, в 2018 г. в России 45,4% умерших страдали болезнями системы кровообращения [4]. Основой прогрессирования большинства ССЗ являются структурные изменения миокарда и сосудистой стенки, ключевым компонентом которых служит фиброз [22].

В настоящее время в соответствии с парадигмой сердечно-сосудистого континуума, в рамках которой логично объясняется цепь взаимосвязанных событий, инициированных

множеством факторов риска, приводящих к развитию заболеваний сердца и сосудов. Ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) отводится ключевая роль в механизмах прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) вплоть до терминальной стадии поражения сердца и смертельного исхода [11,16,17,47,48].

В узком смысле ремоделирование трактуется как процесс переустройства существующей структуры, когда к ней присоединяется новый материал или она целиком изменяется [28]. В широком понимании ремоделирование сердца означает процесс комплексного изменения структуры и функции сердца в ответ на повреждающую перегрузку или утрату части жизнеспособного миокарда [28]. В соответствии с консенсусом, принятым Международным форумом по ремоделированию сердца, ремоделирование сердца может быть определено как изменение экспрессии генома, молекулярные, клеточные и интерстициальные сдвиги, которые проявляются трансформацией размера, формы и функции сердца после его повреждения [23]. Ремоделирование ЛЖ является мультимодальной реакцией миокарда на множество внешних или внутренних

стимулов, имеющей сложную иерархию лежащих в ее основе сдвигов на уровне миофиламентов, кардиомиоцитов, экстрацеллюлярного матрикса и целого желудочка [3,44]. При этом пусковое событие может иметь однократный характер как в случае инфаркта миокарда или воздействовать длительно как при хронической перегрузке объемом и (или) давлением, а также при повторяющихся эпизодах миокардиальной ишемии.

Достоверно известно, что изменение формы левого желудочка происходит по причине гипертрофии кардиомиоцитов, а также гипертрофии и гиперплазии интерстициальных клеток и эндотелия [45], что со временем приводит к увеличению массы и объема нормальных структур сердца. Высказывается мнение, что при артериальной гипертензии (АГ) ремоделирование миокарда (избыточная гипертрофия), с одной стороны, является компенсаторной реакцией, дающей сердцу возможность работать в условиях повышенного артериального давления, а с другой – одним из этапов прогрессирования патологических изменений миокарда [8]. Артериальная гипертензия влияет на процессы формирования коллагена в миокарде, что в дальнейшем приводит к развитию нарушения диастолической функции и со временем – к появлению диастолической сердечной недостаточности. Нарушение диастолической функции ЛЖ служит наиболее ранним предвестником гипертрофии левого желудочка и миокардиального фиброза, обуславливающего повышение жесткости стенки левого желудочка у больных АГ [9]. Нарушение диастолической функции связывают с увеличением содержания в миокарде фиброзной ткани, накоплением коллагена и нарушением транспорта ионов кальция, что вызывает замедление релаксации и ухудшение растяжимости миокарда левого желудочка [5].

В настоящее время под диффузным фиброзом миокарда понимают патологический процесс, который сопровождается избыточным отложением коллагена в миокарде за счет преобладания процессов его синтеза над распадом. Основным следствием фиброза является снижение растяжимости желудочков. Растяжимость желудочков снижается как за счет увеличения числа волокон коллагена, так и в результате нарушения его свойств. Смена продольной направленности волокон на поперечную приводит к значительному увеличению жесткости миокарда. Кроме того, в гипертрофированном

миокарде уменьшается содержание «эластичного» коллагена III типа и увеличивается содержание «жесткого» коллагена I типа. По мнению ряда исследователей именно фиброз миокарда определяет переход от бессимптомной диастолической дисфункции к диастолической сердечной недостаточности, а также отвечает за прогрессирование диастолической дисфункции у больных с диастолической сердечной недостаточностью. Доказано, что для того, чтобы уменьшить жесткость миокарда, необходимо добиться реверсии его фиброза [7].

В последние годы были значительно расширены представления о развитии фиброза и роли межклеточного (интерстициального) пространства в этом процессе. В последующем интерстициальному пространству миокарда было дано название межклеточный матрикс. Ранее внеклеточное пространство миокарда рассматривали как объемную долю сердечной ткани, которая не занята клетками (кардиомиоцитами). Внеклеточное пространство миокарда считалось статичным гистологическим образованием, однако позже было установлено, что оно подвержено динамике, более того, данная сеть выступает как интегральный показатель динамического изменения под влиянием различных (механических, химических, электрических) стимулов в миокарде.

Внеклеточный матрикс является макромолекулярной метаболически активной динамической сетью волокон (преимущественно коллагеновых) и клеток (преимущественно фибробластов) со способностью дифференцироваться в миофибробласты, которая имеет важное значение для нормального функционирования сердца. Фибробласты и миофибробласты, окружающие и инфильтрирующие внеклеточный матрикс, связаны с коллагеновыми волокнами. Они способны отвечать на механическое растяжение и давление так же, как на различные аутокринные и паракринные стимулы, изменением пролиферации, миграции и интенсивности синтеза коллагена. Эти процессы могут способствовать ремоделированию сердца и играть неблагоприятную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Основными клетками фиброгенеза в миокарде признаны фибробласты, имеющие наибольшее сродство с интактной тканью. Они появляются в результате эпителиально-мезенхимального перехода [26,42] в ответ на

повреждение, которое стимулирует экспрессию таких факторов, как эндотелин-1, трансформирующий 1β -фактор роста (TGF- 1β), и ангиотензин II [17]. Фибробласты своими отростками образуют сеть ячеек в пределах внеклеточного матрикса, что позволяет им реагировать на целый ряд стимулов, а также дает им возможность модулировать функцию миоцитов и других типов клеток в сердце.

Скоординированные действия фибробластов включают секрецию различных сигнальных молекул, цитокинов и факторов роста. Фибробласты отвечают за поддержание внеклеточного матрикса. Этот процесс включает в себя высокорегулируемую деятельность по синтезу и деградации коллагена. Синтезу коллагена способствуют профиброгенные факторы роста, в том числе трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), а деградация коллагена осуществляется матриксными металлопротеиназами (MMP) [29,35,37]. Волокна коллагена образуют структурный каркас миокарда, переплетаясь в сложную трехмерную сеть, которая обеспечивает поддержку кардиомиоцитов на протяжении всего сердечного цикла и способствует трансформации сокращений отдельных клеток в единый силовой вектор. Эта сеть окружает как кардиомиоциты, так и фибробласты. Такое расположение сохраняет непрерывность в различных слоях стенки миокарда. Наряду с этим образованная сеть выступает в качестве интегрального датчика динамического изменения при различных механических, химических и электрических стимулах, воздействующих на миокард. В ответ на эти стимулы эта сложная сеть регулирует продукцию внеклеточного матрикса и гипертрофию кардиомиоцитов и в меньшей степени пролиферацию кардиомиоцитов, кроме того, она вызывает активацию фиброзных и воспалительных процессов [7,20,29].

Важным событием в развитии фиброза сердца является превращение фибробластов в миофибробласты, которые характеризуются в 2 раза большей способностью синтезировать коллаген, они более чувствительны к провоспалительным и профибротическим стимулам и способны синтезировать большее количество разнообразных цитокинов и хемокинов. Образованию миофибробластов в значительной степени способствуют несколько цитокинов и факторов роста, в том числе TGF- $\beta 1$. В норме миофибробласты не

присутствуют в сердечной ткани за исключением створок клапанов. Миофибробласты производят виментин, альфа-гладкомышечный актин (α -SMA), коллаген I, III, IV и VIII типов и имеют морфологические и биохимические особенности, характерные для промежуточного состояния между фибробластами и гладкомышечными клетками. Миофибробласты характеризуются повышенными возможностями клеточной пролиферации, увеличением уровня содержания внеклеточного матрикса. Последний является макромолекулярной, метаболически активной динамической сетью волокон (преимущественно коллагеновых) и клеток (преимущественно кардиофибробластов со способностью дифференцироваться в миофибробласты), что имеет важное значение для нормального функционирования сердца [20,29].

Синтез и деградация коллагена обеспечиваются с помощью большого количества факторов регуляции. Среди них ангиотензин II и трансформирующий фактор роста $\beta 1$ являются наиболее мощными активаторами синтеза коллагена фибробластами. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ – белок, контролирующий пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции большинства клеток. Продуцентами TGF β являются гранулоциты, все виды лимфоцитов, а также макрофаги и дендритные клетки. Этот цитокин существует в 3 изоформах: TGF $\beta 1$, TGF $\beta 2$ и TGF $\beta 3$, фиброз тканей в первую очередь связывают с изоформой TGF $\beta 1$. Трансформирующий фактор роста β секретируется клетками преимущественно в неактивной форме, получившей название латентный TGF β , сывороточные протеиназы (такие как плазмин) и другие агенты, включая металлопротеиназы, катализируют высвобождение активного TGF β из комплекса на поверхности макрофага. Воспалительные стимулы, которые активируют макрофаги, повышают высвобождение активного TGF β , вызывая активацию плазмينا. Свое биологическое действие TGF β оказывает при связывании с рецепторами на мембране клетки с формированием гетеромерного комплекса TGF β RII/TGF β RI. В цитоплазме данный комплекс взаимодействует с белками семейства Smad, которые обеспечивают передачу сигнала в ядро с последующей активацией транскрипции генов, включая проколлаген I и III типов. Через соответствующие регуляторные связи происходит образование

профибротического белка, который затем секретируется во внеклеточный матрикс из так называемого матриксного белка. Существует также и альтернативный к Smad путь для TGF β 1-индуцированного фиброза. Полученный из макрофага TGF β 1, как предполагается, стимулирует фиброз, активируя напрямую резидентные мезенхимальные и эпителиальные клетки, которые дифференцируются в коллагенпродуцирующие миофиibroбласты через реакцию эпителиально-мезенхимальной трансформации [6].

Ангиотензин II играет критическую роль в развитии фиброза, являясь основным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обладает профибротической активностью и как основной гормон ответственен за миокардиальный фиброз у пациентов с АГ. В сочетании с альдостероном ангиотензин II способствует окислительному стрессу (т. е. избытку производства активных форм кислорода) и воспалению в основном за счет активации никотинамидаденин-динуклеотид-фосфат (NADPH) оксидазы, которая в свою очередь стимулирует выработку TGF β 1 и запускает пролиферацию фибробластов, дифференцировку в коллагенпродуцирующие миофиibroбласты. Ангиотензин II также усиливает передачу сигналов TGF β 1 путем увеличения SMAD и путем увеличения ядерной транслокации и фосфорилирования. TGF β 1 увеличивает образование сердечными миофиibroбластами интерстициальных типов коллагенов, фибронектина и протеогликанов, тем самым устанавливая аутокринный цикл дифференцировки и активации миофиibroбластов. Он также может напрямую стимулировать экспрессию ангиотензина II типа 1 [13].

Ремоделирование и поддержание гомеостаза внеклеточного пространства включают в себя не только синтез, но и координированную деградацию белков внеклеточного матрикса. Матричные металлопротеиназы (ММР) и их тканевые ингибиторы, синтезируемые кардиомиоцитами и фибробластами, глубоко вовлечены в поддержание внеклеточного пространства [12]. Они представляют семейство внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Коллагеназы (ММР-1) вызывают утилизацию более 40%-ного коллагена в различных тканях, а также играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации

клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей, способны к активации и деактивации хемокинов и цитокинов. Металлопротеиназы структурно обособлены внутри лизосом и других органелл, что предохраняет внутриклеточные белки от расщепления. При повреждении тканей, а также под влиянием ряда факторов (некоторых гормонов, токсинов, иммунных комплексов и др.) происходит выход ММР из клеток. В крови и других биологических жидкостях, а также в различных клетках присутствуют белковые ингибиторы, которые избирательно блокируют активность отдельных ферментов или групп ферментов. Системы ингибиторов осуществляют регуляцию активности пептид-гидролаз и предохраняют белки от неконтролируемого расщепления. Необходимым условием нормального протекания физиологических процессов является поддержание равновесия между активностью ММР и их ингибиторов. Нарушение этого равновесия может оказывать глубокое воздействие на состав внеклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию. Металлопротеиназам функционально противодействуют тканевые ингибиторы, которые, необратимо связывая активные участки на молекулах металлопротеиназ, препятствуют их взаимодействию с коллагеном [22]. В норме активность металлопротеиназ уравнивается активностью их ингибиторов. Однако при патологических состояниях активность одних белков начинает преобладать над активностью других, причем в зависимости от характера патологического процесса и времени от начала заболевания это равновесие может быть смещено как в одну, так и в другую сторону. Тканевые ингибиторы металлопротеиназ представлены семейством протеинов, снижающих активность металлопротеиназ внеклеточного матрикса. TIMP1 является компонентом внеклеточного матрикса и играет важную роль в контроле его метаболизма, необратимо ингибируя активность ММР [34]. Кроме того, коллаген и другие составляющие внеклеточного матрикса под действием ММР1 сами образуют биологически активные молекулы, так называемые матричные киназы, и продуцируют встраиваемые во внеклеточный матрикс провоспалительные и профибротические факторы. Они способствуют активации фибробластов и переходу к миофиibroбластному фенотипу, что приводит к эффективной сти-

муляции синтеза соединительной ткани за счет выступающей в качестве лигандов лейкоцитарных интегринов и других клеточных активирующих рецепторов. Последнее объясняет прогрессирование фиброза, когда активность матриксных металлопротеиназ (ММП) высокая, несмотря на основную их функцию, направленную на деградацию матрицы. Активность ММП регулируется с помощью тканевых ее ингибиторов и реверсии индуцирующих богатых цистеином белков Kazal I, избыточная экспрессия которых приводит к прямой ангиотензин II-индуцированной активации ММП и миграции сердечных фибробластов [10].

Ядерные микрорибонуклеиновые кислоты (микро-РНК) играют важную регулируемую роль в ремоделировании сердца и оказываются вовлеченными в большую часть биологических процессов. Микро-РНК ухудшает или ингибирует перевод рибонуклеиновых кислот на посттранскрипционный уровень, тем самым регулируя экспрессию генов. Выключение гена может осуществляться путем деградации матричной РНК или предотвращением ее трансляции [1]. Несколько микро-РНК участвуют в фиброгенезе. Микро-РНК-133а и микро-РНК-30 регулируют фиброз в миокарде, подавляя фактор роста соединительной ткани. Их синтез тормозится при гипертрофии левого желудочка, ассоциируемой с повышенной экспрессией фактора роста соединительной ткани. Микро-РНК-21 участвует в повышении регуляции по одному из профибротических путей и способствует экспрессии ММП2. Интересно, что микро-РНК-21 также осуществляют защитные эффекты, в том числе защиту от окислительного стресса, ингибирование апоптоза, а также повышение экспрессии генов, подавляющих апоптоз. И наконец, микро-РНК-29 связана с отложением коллагена I и III типов. Повышение содержания микро-РНК-29 приводит к снижению синтеза этих белков и наоборот [20].

Кроме того, рассматриваются эффекты малых сигнальных молекул (вторичные мессенджеры), вовлеченных в процесс ремоделирования ЛЖ. В механизмах ремоделирования ЛЖ наиболее хорошо изучена роль следующих мессенджеров: фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K) и протеинкиназы В альфа (продукт гена AKT1), mTOR (mammalian target of rapamycin) комплекса 1, митогенактивируемых киназ ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) и АМФ-активируемой протеинкиназы [14,15,44].

К основным сигнализационным факторам контроля сердечной пластичности, которые регулируют скорость синтеза мРНК на матрице ДНК путем связывания со специфичными участками последней, относят следующие [24,27,30,31,38,40,41,48]:

1. AP-1 (activation protein-1) – активирующий протеин-1, состоящий из гомодимеров или гетеродимерных комплексов белков семейств Fos (c-Fos, FosB, Fra1, Fra2), Jun (c-Jun, JunB, JunD), а также субсемейств активирующего транскрипционного фактора (ATFa, ATF-2 и ATF-3) и белков димеризации Jun (JDP-1 и JDP-2). Активирующий протеин-1 является одной из главных мишеней для соединений, вызывающих клеточную пролиферацию или дифференцировку, равно как и играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов (провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матричных металлопротеаз и др.), участвующих в процессах воспаления и иммунного ответа.

2. NF-κB (nuclear factor κB) – ядерный фактор «каппа-би». Семейство включает пять белков: NF-κB1, RelA, NF-κB2, RelB и c-Rel, причем последние три содержатся только в лимфоцитах и клетках лимфатической ткани. Они относятся к латентным цитоплазматическим транскрипционным факторам (в комплексе с ингибиторным белком IκB, локализован в цитоплазме). Белок IκB после активации транспортируется в ядро, обеспечивая контроль (гетеродимеры являются активаторами, повышая константу связывания РНК-полимеразы с регуляторными последовательностями индуцибельного гена, а гомодимеры – репрессорами) экспрессии генов иммунного ответа и системы воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, таких как ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектин, белков острой фазы воспаления, главного комплекса гистосовместимости, индуцибельных ферментов iNOS и COX-2, матриксных металлопротеиназ, а также белков комплемента В, С3 и С4), контроль апоптоза (повышение экспрессии антиапоптотических протеинов семейства Bcl-2, белков теплового шока и др. обычно задерживает апоптоз, продлевая жизнь клеток) и клеточного цикла (p53, циклина D1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и др.).

3. MEF2 (myocyte enhancer factor-2) – мышечно-специфический фактор транскрип-

ции класса MADS box. Белок MEF2 имеет четыре вида: A, B, C и D, связан с контролем пролиферации миоцитов сердца и дифференцировки резидентных стволовых клеток сердца в кардиомиоциты.

4. SRF (serum response factor) – фактор, чувствительный к сыворотке активатор промотора гена c-fos. Так же, как и MEF2, он классифицируется как фактор транскрипции класса MADS box, представляющего собой одну из ключевых ядерных мишеней для передачи сигналов регуляции клеточного роста, дифференцировки и трансформации.

5. GATA4 – фактор транскрипции, регулирующий гены, кодирующие белки, необходимые для дифференциации (в том числе и для стволовых клеток в кардиомиоциты в присутствии белка Baf60c) и функционирования кардиомиоцитов, в частности тропонин C, тяжелую альфа-цепь миозина и мозговой натрийуретический пептид.

6. NFAT (nuclear factor of activated T-cells) – ядерный фактор активированных T-клеток. Он играет важную роль в реализации иммунных реакций организма, а также в росте и пролиферации кардиомиоцитов. Первоначально описан как один из основных факторов, инициирующих транскрипцию гена интерлейкина-2 и, как следствие, пролиферацию T-лимфоцитов.

7. CREB (cAMP response element-binding protein) – цАМФ-зависимый транскрипционный фактор, относящийся к резидентным ядерным факторам, который регулирует работу генов соматостатина, c-fos, zif 268, пептидных антиоксидантов (Trx1, SOD1), антиапоптотических факторов семейства Bcl-2. CREB и AP-1 гомологичны в структурном отношении. CREB способен взаимодействовать с каноническими сайтами AP-1, однако не может активировать транскрипцию с этих сайтов (одновременное присутствие в ядре этих факторов подавляет AP-1-индуцированную транскрипцию).

8. Белок p53 является транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл. Результатом его активации становится остановка клеточного цикла и репликации ДНК, а при сильном стрессовом сигнале происходит запуск апоптоза.

9. DREAM (downstream regulatory element antagonist modulator) – репрессор транскрипции, подавляющий транскрипционную активность генов, связанных с клеточным циклом в состоянии покоя.

В развитии ремоделирования ЛЖ принимают участие и другие сигнальные мо-

лекулы, не до конца изученные векторы адаптивных и малоадаптивных эффектов которые во многом контекстно-зависимы (например, адаптивные при беременности и, наоборот, дезадаптивные при перегрузке давлением). Они детерминируются экспозицией стимулов ремоделирования ЛЖ (краткосрочное или хроническое воздействие): кальциневрин, протеинкиназа A, кальций/кальмодулинзависимая киназа II и др. [19,25,43,44,48].

Корпоративное взаимодействие большого числа факторов транскрипции приводит к различным вариантам ремоделирования миокарда (конечный результат зависит также от регуляции экспрессии генов микроРНК и посттрансляционной модификации белков). К ключевым прогипертрофическим транскрипционным факторам относятся MEF2, GATA4, SRF, NFAT, Csx/Nkx-2.5, HAND 1 и 2 (к факторам транскрипции basic helix-loop-helix (bHLH), TEAD (семейство TEA – transcriptional enhancer factor). К антигипертрофическим факторам – FoxO (forkhead box protein O), MITF (microphthalmia-associated transcription factor), YY1 (CF-1, NF-1E), CHF1 (синонимы: Hey2, Hesr-2, Hrt2, HERP1, gridlock) и p53 [21,33,36].

Резекспрессия фетальной генной программы, которая включает индукцию синтеза сократительных белков и неконтрактильных протеинов (обычно определяется только во внутриутробном периоде, когда превалирует глобальная клеточная пролиферация), наложенная на последствия завершеного или персистирующего первичного патологического процесса, приводит к широкой палитре сдвигов на уровне миофиламентов, кардиомиоцитов, экстрацеллюлярного матрикса и целого желудочка [2,3,46].

Заключение

Миокардиальный фиброз представляет серьезную проблему здравоохранения, поскольку он связан практически со всеми формами сердечно-сосудистых заболеваний. Данный обзор обобщает современные представления о развитии ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии и механизмах формирования миокардиального фиброза. По современным представлениям фибробласт является основной клеткой, ответственной за поддержание гомеостаза внеклеточного матрикса в миокарде. Несмотря на критически важную роль фиброза в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, недостаточное понимание роли фибробластов тормозит соз-

дание эффективной терапии, влияющей на этот тип клеток и уменьшающей их вклад в развитие и прогрессирование заболеваний. Однако накопленные знания в отношении механизмов развития миокардиального фиб-

роза позволяют в настоящее время проводить поиск терапевтических подходов для уменьшения выраженности миокардиального фиброза.

Конфликт интересов отсутствует.

Сведения об авторах статьи:

Альфукаха Махмуд Мохаммад Махмуд – очный аспирант кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mohd_rmx@hotmail.com.

Муталова Эльвира Газизовна – д.м.н., профессор, завкафедрой госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: emutalova@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аушев, В.Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением / В.Н. Аушев / Клиническая онкогематология. – 2015. – Т.8(1). – С.1-12.
2. Беленков, Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход/ Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2002. – №3(4). – С.161-163.
3. Болезни сердца по Браунвальду / Либби П. [и др.]: руководство по сердечно-сосудистой медицине. В 4-х т. – Т. 2. – М.: Логосфера, 2012. – 526 с.
4. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы/ Д. О. Иванов [и др.]// Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т4, № 2. – С. 4-12.
5. Мазур, Н.А. Органные поражения, нарушения метаболизма при артериальной гипертензии и влияние на них гипотензивной терапии/ Н.А. Мазур // Терапевтический архив. – 1995. – Т.67. – С.3-5.
6. Миклишанская, С.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики/С.В. Миклишанская, Н.А. Мазур, Н.В. Шестакова// Медицинский совет. – 2017. – №12. – С.75-81.
7. Овчинников, А.Г. Фиброз левого желудочка: патогенез, диагностика, лечение / А.Г. Овчинников, М.Г. Ожерельева, Ф.Т. Агеев//Неотложная кардиология. – 2015. – №4. – С. 11-26.
8. Хежева, Ф.М. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией/ Ф.М. Хежева, Н.А. Мазур //Кардиология. – 2006. – №3. – С.64-67.
9. Ярмолинская, М.И. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия / М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, Вып. 1. – С.113-125.
10. Ageev, F.T. Diastolicheskaja disfunkcija kak pojavlenie remodelirovanija serdca [Diastolic dysfunction as a manifestation of cardiac remodeling]/ F.T. Ageev, A.G. Ovchinnikov //Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'. – 2002.-№4.-С.190-195.
11. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure/ B. Lopez [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. -2006.-Vol.48.-P:89-96.
12. Angiotensin II Activates Signal Transducer and Activators of Transcription 3 via Rac1 in Atrial Myocytes and Fibroblasts Implication for the Therapeutic Effect of Statin in Atrial Structural Remodeling/ C-T. Tsai [et al.] // Circulation. -2008. -Vol.117(3). -P. 344-355.
13. Attenuation of cardiac dysfunction and remodeling of myocardial infarction by microRNA-130a are mediated by suppression of PTEN and activation of PI3K dependent signaling/ C. Lu [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2015.-Vol.89(PtA).-P:87-97.
14. Baicalein attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling via inhibition of AKT/mTOR, ERK1/2, NF-κB, and calcineurin signaling pathways in mice / A.W.Wang [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2015.- Vol.28(4).-P:518-526.
15. Belenkov, Ju.N. Serdechno-sosudistyj kontinuum [The cardiovascular continuum] / Ju.N. Belenkov, V.Ju. Mareev // Zhurnal serdechnaja nedostatochnost. – 2002.-№ 1.-P: 7–11.
16. Burchfield, J.S. Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2/ J.S. Burchfield, M. Xie, J.A. Hill // Circulation.- 2013.-Vol. 128.-P: 388-400.
17. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II couples Wnt signaling with histone deacetylase 4 and mediates dishevelled-induced cardiomyopathy/ M. Zhang [et al.]// Hypertension. – 2015.-Vol.65(2).-P:335-344.
18. Carabin protects against cardiac hypertrophy by blocking calcineurin, Ras, and Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II signaling / M. Bisserier [et al.]// Circulation.- 2015.-Vol.131(4).-P:390-400.
19. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation/ M.S. Dzeshka [et al.]// JACC.-2015.- Vol.66.- № 8.-P 943-959.
20. Chistiakov, D.A. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction) / D.A. Chistiakov, A.N. Orekhov, Y.V. Bobryshev //J. Mol. Cell. Cardiol. -2016.-Vol.94.-P:107-121.
21. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis/ B. Lopez [et al.]// J. Journal of the American College of Cardiology.-2015.- Vol.65(22).-P:2449-2456.
22. Cohn, J.N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling/ J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000.-Vol. 35 (3).-P: 569–582.
23. c-Src/Pyk2/EGFR/PI3K/Akt/CREB-activated pathway contributes to human cardiomyocyte hypertrophy: Role of COX-2 induction/ P.T. Chien [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2015.-Vol.409.-P:59-72.
24. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload / K. Toischer [et al.] //Circulation. – 2010.-Vol.122(10).-P:993-1003.
25. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis/ E.M. Zeisberg [et al.] // Journal of the Nature Medicine. – 2007.-Vol.13.-P:952-961.
26. FasL expression in cardiomyocytes activates the ERK1/2 pathway, leading to dilated cardiomyopathy and advanced heart failure / A.C. Huby [et al.] // Clin. Sci. (Lond). – 2016.-Vol.130(4).-P:289-299.
27. Florja, V.G. Rol' remodelirovanija levogo zheludochka v patogeneze hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti [The role of left ventricular remodeling in chronic heart failure pathogenesis] / V.G. Florja // Kardiologiya. -1997.-№ 5.-P: 63-67.
28. Fu, J. Direct Reprogramming of Fibroblasts into Cardiomyocytes for Cardiac Regenerative Medicine/ J. Fu, D. Srivastava // Circ. J. - 2015.-Vol.79.-P:245-254.
29. Gata4, Tbx5 and Baf60c induce differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into beating cardiomyocytes/Q. Li [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2015.-Vol. 66.-P: 30-36.
30. GATA4 regulates Fgf16 to promote heart repair after injury/W. Yu [et al.]// Development. – 2016.-Vol.143(6).-P:936-949.
31. Grigorieva, E.A. Prognosis of total cardiovascular complications in patients with arterial hypertension of the I-II stages / E.A. Grigorieva //Kazan. Med. J.- 2008. - Vol. 1.- P. 11-15.
32. Gurha, P. MicroRNAs in cardiovascular disease / P. Gurha // Curr. Opin. Cardiol. -2016.-Vol.31(3).-P:249-254.
33. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Molecular Pathways of the Aging Myocardium/ F.S. Loffredo [et al.]//Circ Res. – 2014.-Vol.115.-P:97-107.

34. Ivey, M.J. Defining the Cardiac Fibroblast/ M.J. Ivey, M.D. Tallquist //Circ J.- 2016.-Vol.80.-P:2269-2276.
35. Kohli, S. Transcription factors in heart: promising therapeutic targets in cardiac hypertrophy / S. Kohli, S. Ahuja, V. Rani //Curr. Cardiol. Rev.-2011.-Vol.7(4).-P:262-271.
36. Krenning, G. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis/ G. Krenning, E.M. Zeisberg, R. Kalluri // J. Cell Physiol.- 2010.-Vol.225.-P:631-637.
37. Lighthouse, J.K. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity/ J.K. Lighthouse, E.M. Small // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2016.-Vol.91.-P:52-60.
38. Lopez, B. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases/ B. Lopez, A. Gonzalez, J. Diez // Circulation.- 2010.-Vol.121.-P:1645-1654.
39. mAKAP-a master scaffold for cardiac remodeling/ Passariello C.L., Li J., Dodge-Kafka K., Kapiloff M.S. / C.L. Passariello [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 2015.-Vol. 65.-№ 3.-P: 218-225.
40. Oka, T. Novel molecular mechanisms and regeneration therapy for heart failure / T. Oka, H. Morita, I. Komuro // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2016.-Vol.92.-P:46-51.
41. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis/ T. Moore-Morris [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2014.-Vol.124.-P:2921-2934.
42. Sankar, N. Calcineurin-NFATc regulates type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (InsP3R2) expression during cardiac remodeling / N. Sankar, P.P. de Tombe, G.A. Mignery//J. Biol. Chem. – 2014.-Vol.289.-№9.-P:6188-6198.
43. Spaich, S. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white or rather fifty shades of gray? / S. Spaich, H.A. Katus, J. Backs // Frontiers in Physiology.-2015.-Vol.6.-P:202.
44. Swynghedauw, B. Molecular Mechanisms.-Pof Myocardial Remodeling/ B. Swynghedauw // Physiol. Rev. - 1999.-Vol. 79. - № 1. - P.215-262.
45. Taegtmeyer, H. Return to the fetal gene program: A suggested metabolic link to gene expression in the heart/ H. Taegtmeyer, S. Sen, D. Vela // Ann. NY. Acad. Sci. – 2010.-Vol.1188-P.191-198.
46. Teplyakov, A.T. Remodelirovanie serdca: svjaz' s razvitiem sistolicheskoy i diastolicheskoy disfunkciej [Cardiac remodeling: correlation with the development of systolic and diastolic dysfunction] / Koronarnaja i serdechnaja nedostatochnost': kollektivnaja monografija [Coronary and heart failure: a collective monograph]/ A.T. Teplyakov, V.V. Kalyuzhin //ed. by R.S. Karpov, Tomsk: STT Publ. – 2005.-P: 229-232.
47. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V.J. Dzau [et al.]// Circulation. – 2006.-Vol.114.-P: 2850-2870.
48. Zhang, Y. Expression of nuclear factor of activated T cells (NFAT) and downstream muscle-specific proteins in ground squirrel skeletal and heart muscle during hibernation / Y. Zhang, K.B. Storey // Mol. Cell. Biochem. – 2016.-Vol.412(1-2).-P:27-40.

REFERENCES

1. Aushev, V.N. MikroRNK: malye molekuly s bol'shim znacheniem /V.N. Aushev/ Klin. onkogematol. – 2015.- T.8(1).-S.1-12. (In Russ.).
2. Belenkov, YU.N. Remodelirovanie levogo zheludochka: kompleksnyj podhod/ YU.N. Belenkov // Serdechnaya nedostatochnost'.- 2002.-№3(4).-S.161-163. (In Russ.).
3. Bolezni serdca po Braunval'du / Libbi P. [i dr.]// Rukovodstvo po serdechno-sosudistoj medicine. V 4-h t. - Tom 2. M.: Logosfera, 2012.- 526s. (In Russ.).
4. Zabollevaniya serdechno-sosudistoj sistemy kak prichina smertnosti v Rossijskoj Federacii: puti resheniya problemy/ D. O. Ivanov [i dr.]// Medicina i organizaciya zdravoohraneniya. - 2019.-T4.- № 2 - S. 4-12. (In Russ.).
5. Mazur, N.A. Organnye porazheniya, narusheniya metabolizma pri arterial'noj gipertonii i vliyanie na nih gipotenzivnoj terapii/ N.A. Mazur // Ter. arhiv. – 1995.-T.67.-S.3-5. (In Russ.).
6. Miklishanskaya, S.V. Mehanizmy formirovaniya miokardial'nogo fibroza v norme i pri nekotoryh serdechno-sosudistyh zabollevaniyah. Metody ego diagnostiki/S.V. Miklishanskaya, N.A. Mazur, N.V. Shestakova// Medicinskij sovet. - 2017. - N12. - S.75 - 81. (In Russ.).
7. Ovchinnikov, A.G. Fibroz levogo zheludochka: patogenez, diagnostika, lechenie / A.G. Ovchinnikov, M.G. Ozherel'eva, F.T. Ageev//Neotlozhnaya kardiologiya. – 2015.-№4.-S. 11-26. (In Russ.).
8. Hezheva, F.M. Syvorotochnye markery fibroza u bol'nyh arterial'noj gipertoniej/ F.M. Hezheva, N.A. Mazur //Kardiologiya.- 2006.-№3.-S.64-67. (In Russ.).
9. Yarmolinskaya, M.I. Matriksnye metalloproteinazy i ingibitory: klassifikaciya, mehanizm dejstviya / M. I. Yarmolinskaya, A. S. Molotkov, V. M. Denisova // Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznij. - 2012. - Tom LXI, Vypusk 1 - S.113 - 125.
10. Ageev, F.T. Diastolicheskaja disfunkcija kak projavlenie remodelirovaniya serdca [Diastolic dysfunction as a manifestation of cardiac remodeling]/ F.T. Ageev, A.G. Ovchinnikov //Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'. – 2002.-№4.-C.190-195.(In Russ.).
11. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure/ B. Lopez [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. -2006.-V.48.-P:89-96.
12. Angiotensin II Activates Signal Transducer and Activators of Transcription 3 via Rac1 in Atrial Myocytes and Fibroblasts Implication for the Therapeutic Effect of Statin in Atrial Structural Remodeling/ C-T. Tsai [et al.] // Circulation. -2008. -117(3). -P. 344-355.
13. Attenuation of cardiac dysfunction and remodeling of myocardial infarction by microRNA-130a are mediated by suppression of PTEN and activation of PI3K dependent signaling / C. Lu [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2015.-V.89(PtA).-P:87-97.
14. Baicalein attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling via inhibition of AKT/mTOR, ERK1/2, NF-κB, and calcineurin signaling pathways in mice / A.W.Wang [et al.] // Am. J. Hypertens. - 2015;28(4):518-526.
15. Belenkov, Ju.N. Serdechno-sosudistij kontinuum [The cardiovascular continuum] / Ju.N. Belenkov, V.Ju. Mareev // Zhurnal serdechnaja nedostatochnost. - 2002; 1: 7-11.
16. Burchfield, J.S. Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2/ J.S. Burchfield, M. Xie, J.A. Hill // Circulation.- 2013; 128: 388-400.
17. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II couples Wnt signaling with histone deacetylase 4 and mediates dishevelled-induced cardiomyopathy/ M. Zhang [et al.]// Hypertension. - 2015;65(2):335-344.
18. Carabin protects against cardiac hypertrophy by blocking calcineurin, Ras, and Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II signaling / M. Bisserier [et al.]// Circulation.- 2015;131(4):390-400.
19. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation/ M.S. Dzeshka [et al.]// JACC.-2015.- 66, N. 8, 943-959.
20. Chistiakov, D.A. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction) / D.A. Chistiakov, A.N. Orekhov, Y.V. Bobryshev //J. Mol. Cell. Cardiol.- 2016;94:107-121.
21. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis/ B. Lopez [et al.]// J. Journal of the American College of Cardiology.2015;65(22):2449-2456.
22. Cohn, J.N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling/ J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. // J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35 (3): 569-582.

23. c-Src/Pyk2/EGFR/PI3K/Akt/CREB-activated pathway contributes to human cardiomyocyte hypertrophy: Role of COX-2 induction/ P.T. Chien [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. - 2015;409:59-72.
24. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload / K. Toischer [et al.] // Circulation. - 2010;122(10):993-1003.
25. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis/ E.M. Zeisberg [et al.] // Journal of the Nature Medicine. - 2007;13:952-961.
26. FasL expression in cardiomyocytes activates the ERK1/2 pathway, leading to dilated cardiomyopathy and advanced heart failure / A.C. Huby [et al.] // Clin. Sci. (Lond). - 2016;130(4):289-299.
27. Florja, V.G. Rol' remodelirovaniya levogo zheludochka v patogeneze hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [The role of left ventricular remodeling in chronic heart failure pathogenesis] / V.G. Florja // Kardiologiya. 1997; 5: 63-67.
28. Fu, J. Direct Reprogramming of Fibroblasts into Cardiomyocytes for Cardiac Regenerative Medicine/ J. Fu, D. Srivastava // Circ. J. - 2015;79:245-254.
29. Gata4, Tbx5 and Baf60c induce differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into beating cardiomyocytes/Q. Li [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. - 2015; 66: 30-36.
30. GATA4 regulates Fgf16 to promote heart repair after injury/W. Yu [et al.] // Development. - 2016;143(6):936-949.
31. Grigorieva, E.A. Prognosis of total cardiovascular complications in patients with arterial hypertension of the I-II stages / E.A. Grigorieva // Kazan. Med. J. - 2008. - Vol. 1. - P. 11-15.
32. Gurha, P. MicroRNAs in cardiovascular disease / P. Gurha // Curr. Opin. Cardiol. -2016;31(3):249-254.
33. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Molecular Pathways of the Aging Myocardium/ F.S. Loffredo [et al.] // Circ Res. - 2014;115:97-107.
34. Ivey, M.J. Defining the Cardiac Fibroblast/ M.J. Ivey, M.D. Tallquist //Circ J.- 2016;80:2269-2276.
35. Kohli, S. Transcription factors in heart: promising therapeutic targets in cardiac hypertrophy / S. Kohli, S. Ahuja, V. Rani //Curr. Cardiol. Rev.-2011;7(4):262-271.
36. Krenning, G. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis/ G. Krenning, E.M. Zeisberg, R. Kalluri // J. Cell Physiol.- 2010;225:631-637.
37. Lighthouse, J.K. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity/ J.K. Lighthouse, E.M. Small // J. Mol. Cell. Cardiol. - 2016;91:52-60.
38. Lopez, B. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases/ B. Lopez, A. Gonzalez, J. Diez // Circulation.- 2010;121:1645-1654.
39. mAKAP-a master scaffold for cardiac remodeling/ Passariello C.L., Li J., Dodge-Kafka K., Kapiloff M.S. / C.L. Passariello [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 2015; 65 (3): 218–225.
40. Oka, T. Novel molecular mechanisms and regeneration therapy for heart failure / T. Oka, H. Morita, I. Komuro // J. Mol. Cell. Cardiol. - 2016;92:46-51.
41. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis/ T. Moore-Morris [et al.] // Journal of Clinical Investigation. - 2014;124:2921-2934.
42. Sankar, N. Calcineurin-NFATc regulates type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (InsP3R2) expression during cardiac remodeling / N. Sankar, P.P. de Tombe, G.A. Mignery//J. Biol. Chem. - 2014;289(9):6188-6198.
43. Spaich, S. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white or rather fifty shades of gray? / S. Spaich, H.A. Katus, J. Backs // Frontiers in Physiology.-2015;6:202.
44. Swynghedauw, B. Molecular Mechanisms of Myocardial Remodeling/ B. Swynghedauw // Physiol. Rev. - 1999.-Vol. 79. - № 1. -P.215–262.
45. Taegtmeyer, H. Return to the fetal gene program: A suggested metabolic link to gene expression in the heart/ H. Taegtmeyer, S. Sen, D. Vela // Ann. NY. Acad. Sci. - 2010;1188:191-198.
46. Teplyakov, A.T. Remodelirovanie serdca: svjaz' s razvitiem sistolicheskoy i diastolicheskoy disfunkciej [Cardiac remodeling: correlation with the development of systolic and diastolic dysfunction] / Koronarnaja i serdechnaja nedostatochnost': kollektivnaja monografija [Coronary and heart failure: a collective monograph]/ A.T. Teplyakov, V.V. Kalyuzhin //ed. by R.S. Karpov, Tomsk: STT Publ. - 2005: 229-232.
47. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V.J. Dzau [et al.] // Circulation. - 2006; 114: 2850-2870.
48. Zhang, Y. Expression of nuclear factor of activated T cells (NFAT) and downstream muscle-specific proteins in ground squirrel skeletal and heart muscle during hibernation / Y. Zhang, K.B. Storey // Mol. Cell. Biochem. - 2016;412(1–2):27-40.

УДК 616.08-07

© Н.С. Борзунова, 2020

Н.С. Борзунова НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Екатеринбург

В работе представлены обобщенные результаты клинических исследований, данные метаанализов и систематических обзоров по применению физической терапии у пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП), представленных в виде наукометрического анализа, основанного на поисковых запросах различных отечественных и зарубежных информационных научных систем и баз данных за общий период публикаций.

Цель работы: проведение наукометрического анализа клинических исследований по применению физической терапии у пациентов, страдающих хронической болезнью почек.

Материал и методы: анализ поисковых запросов научных работ и исследований по ключевым формулировкам в международных информационно-поисковых базах на русском и английском языках.

Результаты. Первые источники, содержащие сведения по профильным работам, датировались началом 50-х годов прошлого столетия и достигли своего максимума к прошлому году, наибольшее количество публикаций — это систематические обзоры и клинические исследования.

Выводы: анализ научных работ показал дефицит информации, касающейся применения физической терапии у больных с ХБП. Особое внимание акцентировано на физических упражнениях, лечебной гимнастике и аэробных нагрузках, меньше всего сведений, касающихся методик аппаратной физической терапии в лечении пациентов с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, клинические испытания, физическая терапия, база данных.