

ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФИБРОЗА МИОКАРДА НА ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ю.А. Трусов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Российская Федерация)

Для цитирования: Трусов Ю.А. Влияние эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2025;25(3):22-27.
DOI: <https://doi.org/10.35693/AVP681776>

■ Сведения об авторе

Трусов Юрий Александрович – врач-кардиолог Клиник СамГМУ, ассистент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6407-3880> E-mail: yu.a.trusov@samsmu.ru

■ Список сокращений

ВКМ – внеклеточный матрикс; ИМ – инфаркт миокарда; МФ – миокардиальный фиброз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; BNP – мозговой натрийуретический пептид.

Получено: 31.05.2025

Одобрено: 26.06.2025

Опубликовано: 15.08.2025

■ Аннотация

На сегодняшний день перспективным направлением определения прогноза ХСН и ее дальнейшего клинического течения является изучение предикторов, отражающих патогенез сердечной недостаточности. Эндотелиальная дисфункция является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых событий. На сегодняшний день становится более очевидным, что миокардиальный фиброз играет значительную роль в патогенезе ХСН у больных с инфарктом миокарда. Миокардиальный фиброз коррелирует с усилением аритмий, госпитализацией и смертностью при сердечной недостаточности.

Автор провел поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar и ELibrary. В обзорной статье проведен анализ прогностического значения дисфункции эндотелия и миокардиального фиброза у пациентов с ХСН, перенесших инфаркт миокарда.

Существуют две основные гистологические формы реактивного фиброза – интерстициальный и периваскулярный, которые часто сосуществуют. Интерстициальный фиброз ассоциирован с хроническими стрессорами. Периваскулярная фиброзная ткань богата воспалительным клеточным инфильтратом и более выражена при состояниях с преобладанием эндотелиального повреждения. Дифференцировать эффекты интерстициального и периваскулярного фиброза сложно, поскольку данные процессы обычно сосуществуют.

■ **Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, миокардиальный фиброз, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

IMPACT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND MYOCARDIAL FIBROSIS ON PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Yurii A. Trusov

Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

Citation: Trusov YuA. Impact of endothelial dysfunction and myocardial fibrosis on prognosis in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *Aspirantskiy vestnik Povolzhia*. 2025;25(3):22-27. DOI: <https://doi.org/10.35693/AVP681776>

■ Information about author

Yurii A. Trusov – MD, cardiologist at the SamSMU Clinics, assistant at the Department of Propaedeutic Therapy with a course in cardiology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6407-3880> E-mail: yu.a.trusov@samsmu.ru

Received: 31.05.2025

Accepted: 26.06.2025

Published: 15.08.2025

■ Abstract

Today, a promising direction for determining the prognosis of chronic heart failure (CHF) and its further clinical course is the study of predictors that reflect the pathogenesis of heart failure.

Endothelial dysfunction is an independent predictor of the risk of cardiovascular events. Today, it is becoming more obvious that myocardial fibrosis plays a significant role in the pathogenesis of CHF in patients with myocardial infarction. Myocardial fibrosis is correlated with increased arrhythmias, hospitalization, and mortality in heart failure.

The author searched for publications in the electronic databases PubMed, Web of Science, Google Scholar and ELibrary. The review article analyzes the prognostic value of endothelial dysfunction and myocardial fibrosis in patients with CHF who have had a myocardial infarction.

There are two main histological forms of reactive fibrosis, interstitial and perivascular, which often coexist. Interstitial fibrosis is associated with chronic stressors. Perivascular fibrotic tissue is rich in inflammatory cell infiltrate and is more pronounced in conditions with predominant endothelial damage. Differentiating the effects of interstitial and perivascular fibrosis is difficult because these processes usually coexist.

- **Keywords:** endothelial dysfunction, myocardial fibrosis, chronic heart failure, myocardial infarction.
- **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время является одной из основных причин смертности. По прогнозам, ее распространенность будет расти по мере старения населения. В Российской Федерации за период с 1998 по 2017 год данный показатель увеличился с 6,1 до 8,2%, а ХСН III–IV функционального класса – с 1,8 до 3,1% [1].

На сегодняшний день перспективным направлением определения прогноза ХСН и ее дальнейшего клинического течения является изучение предикторов, отражающих патогенез сердечной недостаточности. Определение очага и размеров фиброза миокарда является одним из факторов, позволяющих прогнозировать течение ХСН и определять риск развития осложнений. Эндотелиальная дисфункция также является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых событий. Между тем вопрос о взаимосвязи эндотелиальной дисфункции, миокардиального фиброза (МФ) и ХСН у больных с инфарктом миокарда (ИМ) остается малоизученным.

В связи с вышесказанным представляется актуальным выявление прогностического значения дисфункции эндотелия и МФ при ХСН.

Автором проведен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar и ELibrary. В обзорной статье проведен анализ прогностического значения дисфункции эндотелия и миокардиального фиброза у пациентов с ХСН, перенесших ИМ.

Поиск проводился с использованием следующих ключевых слов и их сочетаний: «эндотелиальная дисфункция», «миокардиальный фиброз», «хроническая сердечная недостаточность», «endothelial dysfunction», «myocardial fibrosis», «myocardial infarction», «chronic heart failure». Все работы были опубликованы в период с 2009 по 2024 год. При необходимости проводился дополнительный поиск иной релевантной литературы, касающейся прогностических значений эндотелиальной дисфункции.

На сегодняшний день становится более очевидным, что МФ играет значительную роль в патогенезе ХСН у больных с ИМ. Среди множества факторов, способствующих развитию ХСН, МФ является распространенным путем, который существует независимо от этиологии. У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью более выражена корреляция МФ с диастолической дисфункцией, чем с жесткостью кардиомиоцитов [2]. Кроме того, МФ коррелирует с усилением аритмий [3], госпитализацией и смертностью при сердечной недостаточности [4], что делает его привлекательной терапевтической мишенью.

Обратим внимание на то, что фиброзная ткань преимущественно состоит из фибриллярных коллагенов, таких как коллаген I и III типа, сильно влияющих на биомеханические свойства внеклеточного матрикса (ВКМ). Фибриллярные коллагены обладают высокой прочностью на растяжение, обеспечивая структурную поддержку миокарда, однако их избыток приводит к снижению податливости миокарда. Подтипы коллагена обладают различными эластичными свойствами, следовательно, их соотношение важно для физиологических эффектов, наблюдаемых при МФ. Коллаген I типа составляет 85–90% коллагена в здоровом сердце, а коллаген III типа – 5–10%. Доля других подтипов коллагена значительно меньше. I тип коллагена менее податлив при воздействии напряжения по сравнению с коллагеном III типа, который обладает более эластичными свойствами [5]. Высокое соотношение коллагенов I и III типа наблюдается в моделях перегрузки давлением как у животных, так и у человека [6] и коррелирует с ухудшением диастолической функции и усилением выраженности симптомов [7].

МИОКАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ

МФ можно разделить на отдельные, но не взаимоисключающие категории: замещение и реактивный фиброз. Замещающий фиброз обычно ассоциируется с ИМ, когда погибшие кардиомиоциты и потерянная мышечная масса замещаются белками внеклеточного матрикса с целью поддержания структурной целостности сердечной стенки. Данный процесс важен для укрепления области ослабленных участков миокарда, предотвращения его разрыва. Фиброзный рубец, образованный в данной области, представляет собой несократительную, неэластичную ткань, которая не способствует систолической активности. Таким образом, размер, состав и физические свойства фиброзного рубца имеют большое значение для развития ХСН.

Так называемый «реактивный фиброз» представляет собой альтернативную форму сердечного фиброза, которая возникает при отсутствии крупномасштабной гибели кардиомиоцитов. Существуют две основные гистологические формы реактивного фиброза – интерстициальный и периваскулярный, которые часто сосуществуют. Интерстициальный фиброз включает отложение богатого коллагеном ВКМ в интерстициальном пространстве между клетками и чаще всего ассоциирован с хроническими стрессорами, включающими патологические нагрузки (гипертонию, постинфарктный синдром или патологию клапана) или профибротические системные состояния. Периваскулярная фиброзная ткань богата

воспалительным клеточным инфильтратом и более выражена при состояниях с преобладанием эндотелиального повреждения, таких как гипертоническая болезнь или сахарный диабет.

Продукция ВКМ при периваскулярном фиброзе может играть большую роль в эпителиально-мезенхимальном переходе [8], фибробластной дифференцировке перитицитов [9] и инфильтрации воспалительными клетками [10]. Периваскулярный фиброз также связан с аномалиями коронарного кровотока, а увеличение диффузионного расстояния от эндотелия до кардиомиоцитов снижает степень диффузии кислорода, жирных кислот, глюкозы и сигнальных молекул, таких как оксид азота [10], который играет важную роль в патогенезе дисфункции эндотелия. Однако дифференцировать эффекты интерстициального и периваскулярного фиброза сложно, поскольку данные процессы обычно сосуществуют.

Важно отметить, что клинические проявления интерстициального МФ обычно проявляются через несколько лет после его первичного возникновения, что обуславливает актуальность ранней диагностики данного процесса. Участок фиброза постоянно ремоделируется благодаря активности фибробластов, иммунных клеток и протеолитических ферментов. Исследования на животных, в которых изучалось устранение перегрузки давлением, показали, что это приводит к положительному ремоделированию миокарда с уменьшением интерстициального коллагена [11]. Аналогичным образом исследования у пациентов с аортальным стенозом продемонстрировали постепенное уменьшение интерстициального МФ после замены аортального клапана [12]. Было показано, что замещающий МФ в отличие от реактивного фиброза не проходит после лечения аортального стеноза [12]. Это может быть обусловлено повышенным перекрестным связыванием коллагена в областях замещающего МФ, что делает ткань устойчивой к деградации, опосредованной коллагеназой. Таким образом, замещающий фиброз, ассоциированный с ИМ, в меньшей степени подвержен ремоделированию.

ДИАГНОСТИКА МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА

В связи с вышесказанным актуальным является диагностика и мониторинг МФ. «Золотым стандартом» измерения МФ является гистологический анализ образцов эндомикардиальной биопсии (ЭМБ). Однако наличие ряда ограничений делают ЭМБ непрактичной для рутинного использования. Во-первых, при ЭМБ исследуется только небольшая часть миокарда, что может привести к ошибке отбора. Во-вторых, ЭМБ является инвазивной процедурой. В-третьих, наиболее безопасным и доступным местом для ЭМБ является правая часть межжелудочковой перегородки, состояние которой может не отражать изменения в левом желудочке.

В связи с этим были разработаны маркеры для неинвазивной количественной оценки МФ и преодоления некоторых ограничений ЭМБ. Так, во время синтеза ВКМ коллаген высвобождается в виде промолекулы, требующей расщепления amino- и карбоксильных концов коллагеновой

пептидазой для образования зрелых коллагеновых фибрилл. Степень концентрации отщепленных терминальных пептидов можно измерить в сыворотке с целью выявления образовавшегося коллагена. На сегодняшний день исследования участия С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) оказались наиболее результативными. PICP связан с повышенным содержанием коллагена на ЭМБ, диастолической дисфункцией и прогнозом при сердечной недостаточности [13, 14].

Альтернативные маркеры синтеза коллагена, в том числе amino-концевые проколлагены I (PINP) и III (PIIINP), имели повышенный уровень концентрации в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофической кардиомиопатией. Тем не менее значения PINP и PIIINP не коррелируют с гистологическими изменениями сердечного коллагена, возникающими при сердечной недостаточности [13, 14].

Кроме того, С-концевой телопептид, продуцируемый во время деградации коллагена I (CITP), может быть измерен в сыворотке крови для определения степени деградации коллагена, продемонстрировавшей связь с симптомами сердечной недостаточности [15].

Однако степень, в которой вышеуказанные биомаркеры репрезентативны для изменения содержания коллагена в миокарде, неясна. Периферические измерения биомаркеров коллагена с большей долей вероятности отражают системное профибротическое или воспалительное состояние, нежели конкретно отражают уровень МФ. Однако, учитывая мультисистемный характер ХСН, вышесказанное не исключает роли данных биомаркеров в прогнозировании заболевания или назначении терапии. Следует проявлять осторожность, делая выводы о содержании сердечного коллагена в результате использования PICP, PINP, PIIINP и CITP.

Кроме того, недавно появились такие биомаркеры, как мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его N-терминальный фрагмент (NT-proBNP), которые, по-видимому, представляют собой важный инструмент для диагностики, стратификации риска и определения прогноза данной патологии [16, 17]. Однако на уровни BNP и NT-proBNP могут влиять такие факторы, как возраст, ожирение, анемия и нарушение функции почек. Кроме того, натрийуретические пептиды высвобождаются в результате стресса миоцитов, вызванного перегрузкой давлением или объемом, поэтому их отличает низкая специфичность. Также отметим, что у BNP и NT-proBNP есть «серая зона», которая мешает достоверно интерпретировать их показатели. Все это приводит к необходимости поиска новых маркеров. Сейчас активно изучаются такие вещества, как эндотелин-1, тропонины, хромофанин, адипонектин, растворимый ST2-рецептор, матриксные металлопротеиназы, остеонрогерип, белки-лектины, апелин, галектин-3 и другие.

Однако на сегодняшний день, согласно рекомендациям по сердечной недостаточности, из воспалительных биомаркеров только растворимый ST2-рецептор и галектин-3 являются рекомендованными для использования в клинических условиях [18]. Тем не менее сывороточные значения других маркеров также коррелируют с неблагоприятным течением сердечной недостаточности.

Отметим, что достижения в области магнитно-резонансной томографии (МРТ) сделали возможной неинвазивную количественную оценку МФ. МРТ имеет много потенциальных преимуществ по сравнению с оценкой на основе ЭМБ. МРТ является неинвазивной методикой, ассоциируемой с меньшим количеством ошибок при выборке, что обусловлено визуализацией всего миокарда. Также МРТ позволяет проводить серийные сканирования одного и того же пациента для отслеживания прогрессирования или разрешения МФ с течением времени.

Кроме того, недавно стало возможным МРТ-измерение интерстициального компонента МФ благодаря появлению T1-картирования. T1-картирование использует предконтрастные и постконтрастные магнитно-резонансные измерения миокарда для количественной оценки внеклеточного объема в области миокарда. Внеклеточный объем сильно коррелирует с содержанием коллагена, измеренным гистологически [19], функциональными показателями диастолической функции [20] и прогнозом при сердечной недостаточности [21].

Более выраженная степень фиброзирования миокарда, выявленная при использовании МРТ, может ассоциироваться с менее благоприятным прогнозом у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [22]. Данной группе пациентов может быть рекомендована оценка степени очагового фиброза или внеклеточного объема миокарда для стратификации риска и определения дальнейшей тактики лечения.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Ряд авторов отмечает, что эндотелиальная дисфункция тесно связана с развитием сердечной недостаточности и может являться фактором, отягощающим клинический исход, а также предиктором диастолической дисфункции и последующей сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов [23, 24]. Здоровый эндотелий высвобождает оксид азота (NO), который является ключевым гомеостатическим медиатором, воздействующим на гладкомышечные клетки сосудов, кардиомиоциты и фибробласты, и считается краеугольным камнем патофизиологии сердечной недостаточности [25]. Гипертрофия кардиомиоцитов, повышенная жесткость миокарда и сердечный фиброз связаны со снижением передачи сигналов через NO за счет угнетения продукции циклического гуанозинмонофосфата и ингибирования активности протеинкиназы G в различных типах клеток [26]. Дисфункциональные эндотелиальные клетки также экспрессируют высокие уровни молекул сосудистой адгезии, которые способствуют миграции воспалительных клеток в миокард [27].

Воспалительная инфильтрация усиливается локальным высвобождением медиаторов воспаления, включающих TNF- α , IL-1 и IL-6, в ответ на гипоксию и локальное повреждение тканей. Системные воспалительные состояния, в том числе патологии ревматологического профиля, сахарный диабет или метаболический синдром, связанные с ХСН, активируют иммунные клетки, инициируя воспалительные и фибротические реакции в ткани. Воспаление

в миокарде усиливает окислительный стресс, снижает выработку циклического гуанозинмонофосфата, повреждает эндотелий и ухудшает работу кардиомиоцитов [28]. Сохранение воспалительного процесса может быть связано с появлением профибротических макрофагов [29] и инфильтрацией T-клеток Th1 [10]. Эти клетки экспрессируют трансформирующий фактор роста β , интерферон- α , галектин-3, фактор роста соединительной ткани и ангиотензин-превращающие ферменты, которые активируют сердечные фибробласты, тем самым способствуя отложению ВКМ и возникновению фиброза.

На уровне кардиомиоцитов механическое растяжение, нейрогормональная активация и окислительный стресс приводят к гипертрофической реакции с увеличением числа саркомеров, площади кардиомиоцитов, массы миокарда и нарушением кинетики релаксации. Посттрансляционная модификация саркомерных белков, такая как фосфорилирование тайтина, происходит в ответ на воспалительные и профибротические сигналы, снижающие податливость кардиомиоцитов во время релаксации [30]. Окислительный стресс в сердце повышается при сердечной недостаточности, что особенно выражено при таких состояниях, как ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет, которые могут вызывать митохондриальную дисфункцию, разъединять цепь переноса электронов, повышать активность ферментов, продуцирующих активные формы кислорода, и снижать антиоксидантную активность [31–33]. При этом окислительный стресс приводит к повышенной жесткости миокарда, нарушению энергетического метаболизма и повышению профибротических, провоспалительных продуктов секреции клеток [23, 34].

С. Premer и соавт. (2019) [34] отмечают, что существует множество методов измерения функции эндотелия, коррелирующих с исходами сердечно-сосудистых заболеваний. Это в первую очередь внутрикoronарные артериальные инфузии в сочетании с количественной коронарной ангиографией и доплеровской визуализацией, поток-опосредованная вазодилатация, периферическая артериальная тонометрия, анализ эндотелиальных прогениторных клеток (EPC) – колониеобразующей единицы и циркулирующих EPC. Данные методы можно использовать для анализа и прогнозирования дисфункции эндотелия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция и МФ занимают одно из центральных положений в патогенезе ХСН и могут являться факторами, отягощающими клинический исход. Раннее выявление данных состояний может способствовать достижению оптимальных результатов лечения.

Было определено, что замещающий фиброз, ассоциированный с ИМ, в меньшей степени подвержен ремоделированию.

Из воспалительных биомаркеров только растворимый ST2-рецептор и галектин-3 являются рекомендованными для использования в клинических условиях, однако сывороточные значения других маркеров также коррелируют с неблагоприятным течением сердечной недостаточности. К одним из наиболее информативных методов диагностики

и прогнозирования МФ можно отнести ЭМБ, определение P1CR, а также T1-картирование, количественно оценивающие внеклеточный объем в области миокарда, сильно

коррелирующие с функциональными показателями диастолической дисфункции, содержанием коллагена и прогнозом при сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. [Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI: [10.18087/cardio.2021.4.n1628](https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628)
2. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247-59. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215)
3. Yuyun MF, Kinlay S, Singh JP, Joseph J. Are arrhythmias the drivers of sudden cardiac death in heart failure with preserved ejection fraction? A review. *ESC Heart Fail*. 2023;10(3):1555-1569. DOI: [10.1002/ehf2.14248](https://doi.org/10.1002/ehf2.14248)
4. Kanagala P, Cheng ASH, Singh A, et al. Relationship Between Focal and Diffuse Fibrosis Assessed by CMR and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11 Pt 2):2291-2301. DOI: [10.1016/j.jcmg.2018.11.031](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.031)
5. Asgari M, Latifi N, Heris HK, et al. *In vitro* fibrillogenesis of tropocollagen type III in collagen type I affects its relative fibrillar topology and mechanics. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-10. DOI: [10.1038/s41598-017-01476-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-01476-y)
6. Echegaray K, Andreu I, Lazkano A, et al. Role of Myocardial Collagen in Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction and Symptoms of Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(10):832-840. DOI: [10.1016/j.rec.2016.12.038](https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.12.038)
7. Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):977-85. DOI: [10.1016/j.jacc.2010.10.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.024)
8. Okayama K, Azuma J, Dosaka N, et al. Hepatocyte growth factor reduces cardiac fibrosis by inhibiting endothelial-mesenchymal transition. *Hypertension*. 2012;59(5):958-65. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183905](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183905)
9. Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, et al. Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis. *Cell stem cell*. 2015;16(1):51-66. DOI: [10.1016/j.stem.2014.11.004](https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.11.004)
10. Nevers T, Salvador AM, Velazquez F, et al. Th1 effector T cells selectively orchestrate cardiac fibrosis in nonischemic heart failure. *J Exp Med*. 2017;214(11):3311-3329. DOI: [10.1084/jem.20161791](https://doi.org/10.1084/jem.20161791)
11. Szardien S, Nef HM, Voss S, et al. Regression of cardiac hypertrophy by granulocyte colony-stimulating factor-stimulated interleukin-1 β synthesis. *Eur Heart J*. 2012;33(5):595-605. DOI: [10.1093/eurheartj/ehf434](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf434)
12. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, et al. Reverse myocardial remodeling following valve replacement in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(8):860-871. DOI: [10.1016/j.jacc.2017.12.035](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.035)
13. López B, González A, Querejeta R, et al. Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(4):385-92. DOI: [10.1002/ehf.246](https://doi.org/10.1002/ehf.246)
14. López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: the need for a reappraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2449-2456. DOI: [10.1016/j.jacc.2015.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.026)
15. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):191-7. DOI: [10.1093/eurjhf/hfn036](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn036)
16. Ontario Health (Quality). Use of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) as diagnostic tests in adults with suspected heart failure: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021;21(2):1-125. PMID: [PMC8129637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38129637/)
17. Hendricks S, Dykun I, Balcer B, et al. Higher BNP/NT-pro BNP levels stratify prognosis equally well in patients with and without heart failure: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2022;9(5):3198-3209. DOI: [10.1002/ehf2.14019](https://doi.org/10.1002/ehf2.14019)
18. Chaikijurajai T, Tang WH. Reappraisal of inflammatory biomarkers in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17(1):9-19. DOI: [10.1007/s11897-019-00450-1](https://doi.org/10.1007/s11897-019-00450-1)
19. Diao K. Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;18(1):1-11. DOI: [10.1186/s12968-016-0313-7](https://doi.org/10.1186/s12968-016-0313-7)
20. Rommel KP, Von Roeder M, Latuscynski K, et al. Extracellular volume fraction for characterization of patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(15):1815-1825. DOI: [10.1016/j.jacc.2016.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.018)
21. Schelbert EB, Fridman Y, Wong TC, et al. Temporal Relation Between Myocardial Fibrosis and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Baseline Disease Severity and Subsequent Outcome. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):995-1006. DOI: [10.1001/jamacardio.2017.2511](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2511)
22. Zhang X, Yang S, Hao S, et al. Myocardial fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Eur Radiol*. 2024;34(3):1854-1862. DOI: [10.1007/s00330-023-10218-w](https://doi.org/10.1007/s00330-023-10218-w)
23. Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, et al. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):432-441. DOI: [10.1002/ehf.1671](https://doi.org/10.1002/ehf.1671)
24. Lin X, Wu G, Wang S, Huang J. The prevalence of coronary microvascular dysfunction (CMD) in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2024;29(2):405-416. DOI: [10.1007/s10741-023-10362-x](https://doi.org/10.1007/s10741-023-10362-x)
25. Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Mol Med*. 2020;12(10):e10865. DOI: [10.15252/emmm.201910865](https://doi.org/10.15252/emmm.201910865)
26. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. DOI: [10.1016/j.jacc.2013.02.092](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092)
27. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):44-52. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451)
28. Waddingham MT, Sonobe T, Tsuchimochi H, et al. Diastolic dysfunction is initiated by cardiomyocyte impairment ahead of endothelial dysfunction due to increased oxidative stress and inflammation in an experimental prediabetes model. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;137:119-131. DOI: [10.1016/j.yjmcc.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.10.005)

29. Peet C, Ivetic A, Bromage DI, Shah AM. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1101-1112. DOI: [10.1093/cvr/cvz336](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz336)
30. Krüger M, Kötter S, Grützner A, et al. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res.* 2009;104(1):87-94. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.108.184408](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.184408)
31. Vitiello D, Harel F, Touyz RM, et al. Changes in cardiopulmonary reserve and peripheral arterial function concomitantly with subclinical inflammation and oxidative stress in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Vasc Med.* 2014;2014:917271. DOI: [10.1155/2014/917271](https://doi.org/10.1155/2014/917271)
32. Klimczak-Tomaniak D, Haponiuk-Skwarlińska J, Kuch M, Pączek L. Crosstalk between microRNA and Oxidative Stress in Heart Failure: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15013. DOI: [10.3390/ijms232315013](https://doi.org/10.3390/ijms232315013)
33. Anusriti A, Xuan Y, Gao X, et al. Factors associated with high oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohort studies. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e000933. DOI: [10.1136/bmjdr-2019-000933](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000933)
34. Premer C, Kanelidis AJ, Hare JM, Schulman IH. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes.* 2019;3(1):1-13. DOI: [10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006](https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the author's initiative without external funding.
Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the content of this article.