

Роль біомаркерів фіброзу у прогнозуванні розвитку електричної нестабільності міокарда (огляд літератури)

В. П. Іванов*^{1,A,E,F}, Ю. Ю. Шушковська^{1,B,C,D}, І. В. Данильчук^{2,B,C}, В. П. Щербак^{2,B,C},
Т. Ю. Цибрій^{2,B,C}

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – на підставі опрацювання останніх публікацій проаналізувати наукові дослідження з вивчення біомаркерів фіброзу для можливості прогнозування розвитку електричної нестабільності міокарда.

Проаналізували 101 джерело фахової літератури за останні 5 років, де висвітлено роль біомаркерів фіброзу. Аналіз показав: аритмогенний субстрат для шлуночкових аритмій – фіброз міокарда, що створює структурні та функціональні порушення електричної активності серця. Маркери фіброзу, які виявляють при серцевій патології, дають змогу визначити ризик розвитку електричної нестабільності міокарда, що є патофізіологічною передумовою раптової аритмічної смерті.

Висновки. Такі маркери фіброзу, як альдостерон, галектин-3 і трансформуючий фактор росту-β1, що виявлені під час серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби, метаболічного синдрому, інфаркту міокарда, фібриляції передсердь, гіпертрофічної кардіоміопатії, аритмогенної дисплазії правого шлуночка, дають змогу спрогнозувати розвиток електричної нестабільності міокарда. Прогнозування електричної нестабільності міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця на основі вивчення зв'язку між наявністю частоті шлуночкової екстрасистоїї та плазмовим рівнем біомаркерів фіброзу (альдостерон, галектин-3 і трансформуючий фактор росту-β1) у дослідженнях не з'ясовано.

Ключові слова:

альдостерон,
галектин-3, TGR-β1,
шлуночкова
екстрасистоля.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 2(125).
С. 293-303

*E-mail:
ivanov.vp1965@
gmail.com

The role of fibrosis biomarkers in predicting the development of myocardial electrical instability (a literature review)

V. P. Ivanov, Yu. Yu. Shushkovska, I. V. Danylchuk, V. P. Shcherbak, T. Yu. Tsybriy

The aim. To analyze scientific researches on studying the biomarkers of fibrosis based on a review of the most recent publications for the possibility to predict electrical myocardial instability development.

In total, 101 sources of literature related to the role of fibrosis biomarkers in the past 5 years were analyzed. The review of the literature has shown that myocardial fibrosis is considered to be an arrhythmogenic substrate for ventricular arrhythmias, as it provides structural and functional disorders of the cardiac electrical activity. Markers of fibrosis, which are measured in cardiac pathology, allow determining the risk of electrical myocardial instability, which is a pathophysiological mechanism underlying sudden arrhythmic death.

Conclusions. Markers of fibrosis such as aldosterone, galectin-3 and transforming growth factor-β1, which are measured in heart failure, hypertension, metabolic syndrome, myocardial infarction, atrial fibrillation, hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, have been found to predict myocardial electrical instability. Prediction of myocardial electrical instability in patients with hypertension and coronary heart disease based on studies of the association between frequent ventricular arrhythmias and plasma biomarkers of fibrosis (aldosterone, galectin-3, and transforming growth factor-β1) has not been discussed in the literature.

Key words:

aldosterone,
galectin 3, TGF-β1,
ventricular
extrasystole.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (2), 293-303

Роль биомаркеров фиброза в прогнозировании развития электрической нестабильности миокарда (обзор литературы)

В. П. Иванов, Ю. Ю. Шушковская, И. В. Данильчук, В. П. Щербак, Т. Ю. Цибрий

Цель работы – на основании обработки последних публикаций проанализировать научные исследования по изучению биомаркеров фиброза для возможности прогнозирования развития электрической нестабильности миокарда.

Проанализировали 101 источник научной литературы за последние 5 лет, в которых изучена роль биомаркеров фиброза. Анализ показал, что аритмогенный субстрат для желудочковых аритмий – фиброз миокарда, который создает структурные и функциональные нарушения электрической активности сердца. Маркеры фиброза, определяемые при сердечной патологии, позволяют установить риск развития электрической нестабильности миокарда, которая является патофизиологической причиной внезапной аритмической смерти.

Выводы. Такие маркеры фиброза, как альдостерон, галектин-3 и трансформирующий фактор роста-β1, которые определяли при сердечной недостаточности, гипертонической болезни, метаболіческом синдроме, инфаркте миокарда, мерцательной аритмии, гипертрофической кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии правого желудочка, дают возможность

Ключевые слова:

альдостерон,
галектин-3, TGF-β1,
желудочковая
экстрасистолия.

Запорожский
медический журнал.
2021. Т. 23, № 2(125).
С. 293-303

спрогнозувати розвиток електричної нестабільності міокарда. Прогнозування електричної нестабільності міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця на основі вивчення зв'язку між наявністю частотної желудочкової екстрасистоїї та плазменним рівнем біомаркерів фіброзу (альдостерон, галектин-3 та трансформуючий фактор росту- $\beta 1$) в дослідженнях не вивчено.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), перше місце з-поміж причин смерті належить серцево-судинним захворюванням (ССЗ) – понад 30 % усіх смертей у світі [95]. Перше місце у структурі ССЗ в Україні посідає ішемічна хвороба серця (ІХС), її питома вага становить 27,5 % [10,13]. Артеріальну гіпертензію (АГ) реєструють у 41,2 % дорослого населення України [9]. ІХС залишається провідною причиною виникнення раптової серцевої смерті (РСС), найчастіше спричиненої шлуночковою аритмією (ША) [49,68,76].

Відомо, що хронічне захворювання має поступовий розвиток протягом років і не має виражених клінічних і лабораторно-інструментальних проявів. Однак на початкових етапах певного захворювання починає змінюватися рівень молекулярних продуктів, які секретуються та виділяються ураженим органом, а також маркерних аутоантитіл, що нейтралізують такі продукти. Визначення цих маркерів дає змогу досліджувати основні патофізіологічні механізми, що виникають у пацієнтів із ССЗ [5,60].

Мета роботи

На підставі опрацювання останніх публікацій проаналізувати наукові дослідження з вивчення біомаркерів фіброзу для можливості прогнозування розвитку електричної нестабільності міокарда.

Активно вивчають характер і частоту підвищення біомаркерів доклінічних ознак хвороби, провадять розроблення біомаркер-контрольованої терапії. Визначення комбінації кількох біомаркерів, можливо, буде мати більше переваг під час оцінювання ризику ССЗ, а також для фармакотерапії [82].

Під впливом різних патогенних факторів на серце виникає відповідь, що лежить в основі електричної нестабільності міокарда, котра призводить до змін електрофізіологічних властивостей серцевого м'яза, надалі – до небезпечних для життя ША та РСС [75,91].

Часта шлуночкова екстрасистоїя (ШЕ) може свідчити про наявність патологічного субстрату в міокарді та є клінічним проявом електричної нестабільності міокарда [56,59]. У пацієнтів із безсимптомною ШЕ прогностично несприятливими є такі ознаки: понад 2000 ШЕ за 24 год; ШЕ високих градацій; поліморфні ШЕ; збільшення кількості ШЕ під час фізичного навантаження; розміщення ектопічних вогнищ ШЕ поза виносними трактами шлуночків; ШЕ типу «R на T»; ШЕ із ширшими комплексами QRS, які частіше пов'язані з кардіоміопатією. Все це підвищує ризик несприятливих клінічних подій, що асоційовані з ША, зокрема РСС. Однак автори консенсусного документа вважають, що при кількості ШЕ ≥ 500 за 24 год потрібно виконувати діагностичний пошук [24].

Аритмогенним субстратом для ША вважають фіброз міокарда (ФМ), який спричиняє структурні та функціональні порушення електричної активності серця. Тому виявлення ФМ допоможе визначити пацієнтів із високим ризиком РСС [25,28,30,50].

Застосування біомаркерів для ідентифікації ССЗ показано в низці досліджень [38,39,67,74].

Визначення маркерів ФМ має важливе значення для розроблення концепції прогнозування електричної нестабільності міокарда та розвитку ША, а саме ШЕ, в пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) та ІХС.

ФМ – поширена патологічна зміна на пізній стадії розвитку багатьох ССЗ, як-от інфаркт міокарда (ІМ) [37], ІХС [84], кардіоміопатія [89] тощо. ФМ – комплексний процес, що показує дисбаланс між експресією та пригніченням фібрилярного колагену, спричиняє гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ), призводячи до порушення нормальної функції серця, коронарного резерву та електричної активності [11].

ФМ – загальна характеристика серцевої недостатності (СН), але його клінічна картина залежить від етіології СН [58]. Також ФМ може проявлятися блокадами серця, дисинергією лівого шлуночка (ЛШ), фібриляцією передсердь (ФП), ША, РСС [18,27,43]. Наявність на електрокардіограмі розширення комплексу QRS, феномена фрагментації QRS, патологічного зубця Q, вираженої інверсії зубця T пов'язана з ФМ у пацієнтів із РСС [46].

Отже, стає зрозумілим інтерес дослідників до вивчення різних маркерів фіброзу. Так, чималу увагу нині приділяють вивченню таких маркерів, як альдостерон, галектин-3 (гал-3) і трансформуючий фактор росту- $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) [39].

Фіброзний процес характеризується проліферацією та диференціюванням фібробластів і міофібробластів [99], які виробляють і виділяють проколаген I типу, що бере участь у формуванні зрілого колагену, останній – основна одиниця фіброзу. Можливі маркери фіброзу при ССЗ – продукти синтезу та розпаду колагену, матричної металопротеїнази (ММП) і тканинного інгібітора металопротеїнази (ТІМП) [18,73].

Важливу роль у процесах ФМ відіграє ангіотензин II (АТ II) шляхом стимулювання та проліферації фібробластів, зміни міофібрилярного колагену, стимулювання альдостерону [11]. Альдостерон активує ФМ через механізми індукції запалення та фібриноїдного некрозу дрібних артерій, артеріол і стимуляції апоптозу кардіоміоцитів [65]. ФМ залежить від співвідношення профібротичних (TGF- $\beta 1$, гал-3) і антифібротичних (натрійуретичний пептид, передсердний натрійуретичний пептид) факторів [19].

Агресивна діяльність фібробластів [99], ММП, чинників росту, прозапальних агентів зумовлює системну продукцію та накопичення в міокарді, судинах компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), фібрину, модифікованих клітин, що призводить до порушення еластичних характеристик тканини. Проколаген III типу – маркер синтезу й секреції міокардом колагену, корелює з посиленням інтраміокардіальної продукції альдостерону [1]. Так, сироватковий вміст С-кінцевого пропептиду проколагену I типу має кореляційний зв'язок із гістологічно підтвердженим інтерстиціальним депонуванням колагену I типу в міокарді та об'ємною фракцією колагену в пацієнтів із ГХ і СН [39].

Однак є розбіжності за ступенем тяжкості ФМ залежно від статі пацієнтів. Так, у чоловіків з аортальним стенозом ФМ мав істотно вищий ступінь, що пов'язано з більшим підвищенням регуляції колагену I і III порівняно з жінками. В одному з досліджень проаналізовано ефект 17 β -естрадіолу (E2) на профібротичні гени у фіброблестах серця щурів, виділених від тварин обох статей. Показано, що E2 інгібує експресію ММП-2, а також виявлено, що E2 суттєво знижує рівні колагену I та III у фіброблестах серця самок щурів, але значно підвищує експресію колагену I і III у клітинах самців [36].

ММП – сімейство позаклітинних, залежних від цинку ендопептидаз, що можуть руйнувати всі типи білків ЕЦМ, відіграють роль у ремоделюванні тканин, ангиогенезі, проліферації, міграції та диференціації клітин, апоптозі, припиненні росту пухлин. Сімейство ММП складається з не менше ніж 26 протеолітичних ферментів (ММП-1, ММП-3, ММП-9 тощо) і 4 типів їхніх ТІМП. Вони характеризуються такими спільними властивостями: руйнують ЕЦМ, секретуються як профермент, для активації потребують протеолітичного розщеплення, активні в нейтральному середовищі. Охарактеризовані ТІМП, які блокують їхню активність, у такий спосіб беручи участь у регуляції їхнього ефекту. Товщина фіброзної капсули залежить від активності ММП, оскільки вони здатні розщеплювати білки міжклітинного матриксу при нейтральному рН. У найуразливішій ділянці атеросклеротичної бляшки встановлена найбільша активність ММП. З-поміж усіх ММП у нормальній ділянці судинної стінки можна виявити лише ММП-2, а в атеромі визначено не менше ніж 5 ферментів, які експресуються макрофагами: ММП-1, -2, -7, -9 і -12. Є дані про відмінності в експресії ММП ендотеліальними та гладком'язовими клітинами. Найбільше нестабільність атером визначається активностями ММП-1, -3 і -9. Активне вивільнення ММП макрофагами може призводити до руйнування фіброзної капсули та відриву атеросклеротичної бляшки [71].

ММП-1 – найпоширеніша з-поміж ММП, розщеплює колаген I, II та III типів [57]. Підвищення рівня ММП-1 призводить до накопичення колагену в ЕЦМ [17].

Трансформуючий фактор росту- β (ТФР- β) – цитокін, що сприяє функціонуванню клітин через регуляцію запалення, депонування позаклітинного матриксу, проліферації клітин, їхнього диференціювання та зростання [43,54]. Розрізняють три ізоформи ТФР- β : ТФР- β 1, 2 та 3. Найпоширенішою ізоформою ТФР- β є ТФР- β 1, а інші ізоформи обмежуються специфічними клітинами та тканинами [87]. Спочатку ТФР- β 1 синтезується в неактивній формі, знаходиться в позаклітинному матриксі, активується АТ II, що пояснює зв'язок АГ і ФМ [2,100]. АТ II – основний компонент ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що відіграє важливу роль у розвитку серцевого фіброзу [15,42].

У пацієнтів із ГХ і ГЛШ виявили підвищення рівнів ТФР- β 1 і N-кінцевого пептиду проколагену III типу – високочутливого маркера проліферації фіброblastів і активації ФМ [14].

Значення ТФР- β 1 у діагностиці діастолічної дисфункції ЛШ (ДДЛШ) при АГ вивчили Fumitaka Kuwahara et al. (2002) в експерименті на щурах зі штучно створеною АГ, яким уведено анти-ТФР- β 1-нейтралізуючий антитіла. Виявили, що введення нейтралізуючих

антитіл призводило до зворотного розвитку ДДЛШ унаслідок зниження міокардіального фіброзу й утворення колагену I і III типів, не впливаючи на гіпертрофію кардіоміоцитів. Результати підтверджують, що ТФР- β 1 можна використовувати в діагностиці ФМ. В експерименті, що виконали Y. Pinto et al. (2000), *in vivo* на щурах доведена роль ТФР- β 1 у розвитку ФМ шляхом вивчення впливу пригнічення експресії ТФР- β 1 у міокарді ЛШ на редукцію фіброзу та покращення прогнозу при АТ II-залежній гіпертензії. У щурів, які отримували лозартан і траніласт (неспецифічний інгібітор ТФР- β 1), спостерігали зменшення маси міокарда ЛШ. Обидва препарати також запобігали збільшенню периваскулярного фіброзу, знижували вміст гідроксипроліну – амінокислоти, що входить до складу білка колагену. Величина периваскулярного фіброзу істотно корелювала з рівнем експресії ТФР- β 1. Отже, хронічне зниження експресії ТФР- β 1 запобігало розвитку ГЛШ і фіброзу ЛШ навіть без зниження артеріального тиску. Оскільки активність ТФР- β 1 збільшується при стимуляції АТ II, знизивши рівень останнього, можна зменшити вираженість процесів фіброзу в міокарді [55,78].

Лікування людськими фіброblastами серця з ТФР- β 1 призвело до суттєвого збільшення фібрoneктину, матричного осадження та експресії міофіброblastного маркера α -актину гладеньких м'язів, що вказує на їхній перехід в активовані фіброblastи [53,61,94].

До біомаркерів, які показують фіброз і ремоделювання ЛШ, належить член сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 – стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2) [26]. У відповідь на біохімічне перенавантаження у фіброblastах і кардіоміоцитах ген ST2 стає активним, і його сироваткова концентрація збільшується. Вважають, що цей маркер – предиктор СН і смерті в пацієнтів з ІМ [77]. Шиляєва Н. В. і співавт. показали, що у хворих на СН зі збереженою фракцією викиду ЛШ, які мали ІМ і черезшкірне коронарне втручання в анамнезі, рівень ST2 $\geq 43,6$ нг/мл асоціювався з підвищенням рівнем серцево-судинних подій [22]. Розрізняють його трансмембранну й розчинну форми. Трансмембранну форму називають ST2L. Інтерлейкін-33 відіграє роль у пригніченні ФМ і гіпертрофії кардіоміоцитів через зв'язування з ST2L, а розчинна форма ST2 може зменшувати функцію інтерлейкіну-33, що призводить до ФМ і шлуночкової дисфункції [62]. Показано, що ST2 пов'язаний зі смертю серед усіх причин смертності від ССЗ [59,66]. Так, підвищені концентрації у плазмі ST2 і гал-3 свідчать про істотні фібротичні зміни в міокарді пацієнтів з мітральною регургітацією і СН [35,72].

Підвищена активність РААС призводить до проліферації фіброblastів, зменшення активності колагеназ і гіпертрофії кардіоміоцитів. Такі зміни в передсердях викликають розвиток електричного ремоделювання, появу кіл re-entry, надалі – ФП. Потім інтерстиціальний фіброз створює умови для підтримання електричного ремоделювання та розвитку СН унаслідок перебудови ЛШ і розвитку ДДЛШ [23,33].

Результати клінічних досліджень неоднозначні. Оpubліковано повідомлення про відсутність впливу блокаторів РААС на розвиток фіброзу ЛШ. Так, в експерименті на мишах, в яких фіброз індукований введенням ізопреналіну, застосування каптоприлу чи телмісартану

не ефективно. Клінічне дослідження пацієнтів з АГ і ГЛШ показало значуще зменшення вмісту колагену в міокарді під час терапії лозартаном порівняно з пацієнтами, які отримували β -блокатор атенолол [20].

Активізація мінералокортикоїдних рецепторів (МР) також прямо впливає на електричні властивості шлуночків, що може бути субстратом для аритмій і РСС. Активізація МР на рівні тканини пов'язана з втратою калію, апоптозом, фіброзом, гіпертрофією та активацією центральної симпатичної нервової системи. Посилення фіброзу міокарда пов'язане з ремоделюванням ЛШ, результатом чого може бути електрична негомогенність і порушення ритму. На клітинному рівні альдостерон бере участь у регулюванні низки іонних каналів, що пов'язані з потенціалом кардіоміоцитів, передусім із подовженням потенціалу дії. Це призводить до аритмогенезу, і ці зміни настають протягом тижня після виникнення ІМ, ще до морфологічних змін у шлуночках, а використання антагоністів МР (АМР) може запобігти цим ефектам. Отже, раннє використання еплеренону запобігає розвитку фіброзу міокарда і, відповідно, РСС. Активізація МР призводить до блокування норадреналіну, споживаного міокардом, спричиняючи збільшення норадреналіну, що циркулює, і потенціювання ША, а АМР покращують споживання норадреналіну міокардом і знижують ША. Еплеренон також поліпшує парасимпатичну активність, що підтверджується покращенням показників варіабельності ритму серця, дисперсії інтервалу QT і барорецепторної функції. Ці зміни також асоціюються зі збільшенням біодоступності оксиду азоту, внаслідок чого збільшується вивільнення норадреналіну з терміналей симпатичних нервових волокон; це взаємно пов'язано з ендотеліальною функцією та функцією тромбоцитів. Є дані, що АМР зменшують рівень інгібітора плазміногену, поліпшують фібринолізис і запобігають виникненню тромбозів. Залежно від обставин той чи інший із названих механізмів, можливо, має специфічну важливість у запобіганні РСС. Вплив еплеренону на зниження частоти виникнення РСС у ранній період після ІМ більшою мірою реалізується внаслідок впливу на електричне ремоделювання міокарда, а вплив на ремоделювання шлуночків, фіброз і гіпертрофію такий самий чи навіть більший у запобіганні РСС у віддаленому періоді [12].

АМР суттєво знижує ризик ФП, що виникла вперше, а також ФП, що рецидивує [70]. Використання еплеренону в пацієнтів із гострим коронарним синдром з елевацією ST без вираженої СН призводило до зниження аміно-термінального пропептиду проколагену III типу, коли його рівень був вищим за середню величину – 3,9 нг/мл [38].

Фактор росту сполучної тканини (англ. connective tissue growth factor, CCN2) індукується в серці після його ушкодження. CCN2 послідовно асоціюється з фіброзним ремоделюванням у різних органах, його широко використовували як маркер фіброзу [80]. TGF- β 1 та AT II – ключові регулятори виходу CCN2. Petrosino L. et al. в експериментах на мишах дослідили, що CCN2 є профілактичним, коли його експресують фіброласти, але не кардіоміоцити. Це свідчить, що CCN2 – аутокринний фактор у серці [34].

Мікрорибонуклеїнові кислоти (англ. MicroRNAs, miRNAs) – ендегенні, малі (19–25 нуклеотид) одно-

ланцюгові РНК, що пригнічують експресію мішенного гена шляхом гальмування трансляції або деградації матричної РНК його генів-мішеней [83,98]. Як важливі регулятори кардіологічної біології miRNAs можуть регулювати функції кардіоміоцитів: апоптоз, проліферацію, гіпертрофію, фіброз і метаболізм. Невідповідні miRNAs пов'язані з кількома ССЗ, включаючи ФМ. Так, miR-21 [45], miR-503 [101], miR-34a [48] та miR-125b [69] можуть спричинити серцевий фіброз, а miR-let-7i [93], miR-9, miR-29a [86] і miR-133a [81] пом'якшують фіброзування в серці. Дослідження вказують, що miRNAs – потужні регулятори серцевого фіброзу. В експерименті *in vitro* Rang an Cheng et al. показали, що надмірна експресія miR-98 зменшує диференціювання та накопичення колагену в людських фібробластих серця шляхом зменшення експресії TGF- β 1 [29,78].

Wu Y. et al. *in vitro* на фібробластих серця щурів довели, що miR-135a захищений від ФМ через канал TRPM7 (англ. transient receptor potential melastatin 7). Це дає змогу краще розуміти механізм серцевого фіброгенезу. MiR-135a (microRNA-135a) може бути терапевтичною мішенню для пом'якшення серцевого фіброзу та поліпшення серцевої функції [96].

Зниження експресії miR-29 може зумовлювати інтерстиціальний ФМ. TGF- β може знижувати експресію miR-29, що призводить до ФМ. Важливий чинник, що спричиняє ФМ, – CCN2, який регулюється miR-133 і miR-30. Надмірне вираження miR-133 і miR-30 може зменшити експресію CCN2, тим самим інгібуючи ФМ [92].

Huang X. et al. показали, що дефіцит miR-21 посилює утворення аневризми грудної аорти в мишей, яким уведено AT II, що пов'язано зі зменшенням експресії TGF- β [47].

Система нейрегуліну-1 і його рецептор-сімейства ErbB – ендотелій-контрольована паракринна система, що модулює серцеву діяльність та адаптацію. Останні дослідження показують, що нейрегулін-1 має антифібротичні ефекти у ЛШ, які пояснюються прямими діями на рівні фібробластих серця [90].

Одним із біомаркерів ФМ є гал-3, який індукує міграцію макрофагів, проліферацію фібробластих і синтез колагену [16,51], а також є профібротичною молекулою, яку вважають посередником альдостерон-індукованого фіброзу [64].

Більшість ідіопатичних аритмій походить із правого шлуночка [88]. Вивчаючи рівень гал-3 у пацієнтів з аритмогенною дисплазією правого шлуночка (АДПШ), виявили: в пацієнтів з АДПШ рівні гал-3 вищі, ніж у контрольній групі практично здорових осіб ($16,9 \pm 2,6$ нг/мл проти $11,3 \pm 1,8$ нг/мл відповідно, $p < 0,001$). У пацієнтів з АДПШ, шлуночковою тахікардією (ШТ) і фібриляцією шлуночків (ФШ) рівень гал-3 вищий порівняно з тими, в кого не зареєстровані ШТ/ФШ ($18,1 \pm 2,5$ нг/мл проти $15,3 \pm 2,1$ нг/мл, $p = 0,001$) [75]. Отже, високий рівень гал-3 дає змогу припускати наявність ША в пацієнтів з АДПШ.

Фіброз – одна з провідних гістопатологічних ознак у пацієнтів із ФП [79]. У Framingham Offspring Cohort показаний зв'язок між концентрацією гал-3, що циркулює, і підвищеним ризиком ФП [40].

В одному з досліджень визначили істотне підвищення гал-3 в пацієнтів із ФП незалежно від її типу порівняно

з контрольною групою. У разі ФП, що персистує, його рівень вірогідно вищий, ніж при пароксизмальній ФП [8,31,44,51,97]. Zhengde Tang et al. виявили істотні відмінності сироваткових рівнів гал-3 в пацієнтів із різними формами ФП. Так, пацієнти з персистуючою (16,99–5,54 нг/мл, $p < 0,01$) або постійною ФП ($19,59 \pm 6,95$ нг/мл, $p < 0,01$) мали вищі рівні гал-3, ніж пацієнти з пароксизмальною формою ($13,21 \pm 2,98$ нг/мл, $p < 0,01$). Найбільші рівні гал-3 визначили в популяції з постійною формою ФП ($p = 0,018$) [85].

Аналізуючи рівень гал-3 в пацієнтів із метаболічним синдромом (МС) і пароксизмальною, персистуючою формами ФП, виявили: при персистуючій формі ФП його рівень вищий порівняно з пацієнтами з пароксизмальною формою. Рівень гал-3 в сироватці крові хворих ФП і МС вищий, ніж у пацієнтів із МС без ФП і здорових людей. Визначили також позитивний кореляційний зв'язок між рівнем гал-3 і тривалістю ФП. У пацієнтів із частими пароксизмами ФП і, відповідно, неефективністю антиаритмічної терапії, встановили вищий рівень гал-3 порівняно з пацієнтами з ефективною антиаритмічною терапією [6]. Аналогічні дані отримали під час аналізу рівня альдостерону в цих хворих пацієнтів. Визначили, що рівень гал-3 корелює з рівнем альдостерону [7].

У дослідженні GALectin-3 in Acute heart failure (GALA study) з'ясовано, що вимірювання гал-3 показало хорошу дискримінаційну здатність для прогнозування смертності протягом 30 днів у пацієнтів із гострою СН, але не хороші прогнози на менший термін і смертність протягом 1 року [67].

Окремі дії гал-3: хіміотракція моноцитів, посилення фагоцитозу та індукція проліферації гладких клітин – можуть відігравати важливу роль в атерогенезі [63]. Abayomi O. et al., провівши дослідження Athero-sclerosis Risk in Communities (ARIC study) й оцінивши асоціацію між рівнем гал-3 і товщиною інтима-медіа сонної артерії, запропонували використовувати гал-3 як можливу мішень для втручання у профілактику або лікування атеросклерозу [74].

Гал-3, виміряний під час госпіталізації, може бути клінічно корисним для ідентифікації пацієнтів із високим рівнем ризику розвитку ремоделювання ЛШ після гострого ІМ [32].

У хворих на хронічну СН (ХСН) зареєстрована більша кількість ШЕ при збільшеному рівні гал-3 [3]. Також у пацієнтів із ХСН і наявністю епізодів нестійкої ШТ при холтеровському моніторингу кардіограми рівень гал-3 вищий, ніж в осіб, у яких епізоди ШТ не зафіксували [4].

ША виявили у 50 % пацієнтів із ГКМП, однак кореляційний зв'язок між рівнем гал-3 та кількістю ШЕ не встановили [21].

У дослідженні HF-ACTION Study (2012 р.) за участю пацієнтів із СН показано, що рівень гал-3 у концентрації понад 17,8 нг/мл впливає на розвиток фатальних ША, але під час багатоцентрового аналізу це не підтвердили [52].

У пацієнтів із ХСН і щойно імплантованим кардіовертером-дефібрилятором навіть після модифікації інших факторів ризику під час спостереження протягом двох років рівень гал-3 у плазмі крові прогнозував стійку ШТ/ФШ [41].

Висновки

За даними світової фахової літератури, вивчено багато біомаркерів фіброзу. Такі маркери фіброзу, як альдостерон, гал-3 і ТФР- β 1 визначали при СН, ГКМП, ІМ, ГХ, МС, ФП, АДГШ. Однак нині не здійснили дослідження з визначенням зв'язку між наявністю частотої ШЕ (як прояву електричної нестабільності міокарда) та показниками цих маркерів фіброзу у хворих на ГХ без/та в поєднанні з ІХС.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні питання щодо прогнозування та запобігання виникненню електричної нестабільності міокарда в пацієнтів із ГХ без/та в поєднанні з ІХС шляхом визначення зв'язку між наявністю частотої ШЕ та рівнем біомаркерів фіброзу (альдостерону, гал-3 і ТФР- β 1).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 18.07.2020

Прийнято до друку / Accepted: 07.09.2020

Відомості про авторів:

Іванов В. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 3, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Шушковська Ю. Ю., асистент каф. внутрішньої медицини № 3, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Данилюк І. В., канд. мед. наук, директор КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», Україна.

Щербак В. П., зав. кардіологічного відділення для хворих на інфаркт міокарда, КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», Україна.

Цибрий Т. Ю., кардіолог, КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», Україна.

Information about authors:

Ivanov V. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Shushkovska Yu. Yu., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine No. 3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Danylchuk I. V., MD, PhD, Director, CNE "Vinnytsia Regional Clinical Medical-Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology", Ukraine.

Shcherbak V. P., MD, Head of the Cardiology Department for Patients with Myocardial Infarction, CNE "Vinnytsia Regional Clinical Medical-Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology", Ukraine.

Tsybrii T. Yu., MD, Cardiologist, CNE "Vinnytsia Regional Clinical Medical-Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology", Ukraine.

Сведения об авторах:

Иванов В. П., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 3, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Шушковская Ю. Ю., ассистент каф. внутренней медицины № 3, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Данилюк И. В., канд. мед. наук, директор КНП «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии», Украина.

Щербак В. П., зав. кардиологическим отделением для больных инфарктом миокарда, КНП «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии», Украина.
Цибрий Т. Ю., кардиолог, КНП «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии», Украина.

Список літератури

- [1] Анікеева Т. В. Сучасні можливості оцінки структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом. *Сучасні аспекти військової медицини* : зб. наук. пр. Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. Київ, 2016. Вип. 23. С. 278-284.
- [2] Бобкова И. Н., Шестакова М. В., Щукина А. А. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология*. 2015. Т. 19. № 2. С. 33-44.
- [3] Воронков Л. Г., Войцеховська К. В., Паращенко Л. П. Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26. № 2. С. 48-56. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.4856>
- [4] Дагхар С. Диагностическое значение уровня галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. *ScienceRise: Medical science*. 2017. № 4. С. 13-18. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.99566>
- [5] Журавльова Л. В., Кулікова М. В. Біомаркери серцевої недостатності: нові можливості діагностики. *Ліки України*. 2019. № 3. С. 12-14. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.3\(229\).185077](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.3(229).185077)
- [6] Галектин-3 у пацієнтів с пароксизмальної і персистируючої формами фібриляції предсердий і метаболічним синдромом / В. А. Ионин и др. *Кардиология*. 2016. Т. 56. № 6. С. 41-45. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.6.17-22>
- [7] Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболіческим синдромом / В. А. Ионин и др. *Российский кардиологический журнал*. 2015. Т. 20. № 4. С. 79-83. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-79-83>
- [8] Іванов В. П., Данілевич Т. Д., Ковальчук О. В. Роль галектину-3 у розвитку і підтриманні фібриляції предсердь. *Acta medica Leopoliensia*. 2016. Т. 22. № 3. С. 73-78.
- [9] Первинна інвалідність внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в Україні (2015-2016 рр.) / А. В. Іпатов та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21. № 2. С. 197-202. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.2.82.1.2017.43>
- [10] Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Додаток 3. С. 5-14.
- [11] Кожухов С. М., Пархоменко О. М. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 1. С. 126-130.
- [12] Кожухов С. Н., Пархоменко А. Н. Научные доказательства эффективности эпилерона у больных с дисфункцией левого желудочка: от инфаркта миокарда к сердечной недостаточности. *Український кардіологічний журнал*. 2015 № 1. С. 105-111.
- [13] Медико-соціальна експертиза у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після ревааскуляризації міокарду / О. М. Лисунець та ін. *Український вісник медико-соціальної експертизи*. 2015. № 4. С. 17-25.
- [14] Взаимосвязь между ремоделированием линейных размеров аорты, левого предсердия и уровнем с-концевого тепептида коллагена I типа у больных хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Полунина и др. *Астраханский медицинский журнал*. 2017. Т. 12. № 2. С. 69-75.
- [15] Псарьова В. Г. Особливості активності окремих компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при гіпертонічній хворобі та супутньому ожирінні. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4. № 2. С. 168-172. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.02.168>
- [16] Галектин-3 як маркер функції міокарду у чоловіків 40-60 років без серцево-судинної патології, носіїв поліморфних генів АТ1Р / В. О. Ружанська, В. Г. Сивак, М. С. Лозинська, В. М. Жебель. *Проблеми екології та медицини*. 2018. Т. 22. № 1-2. С. 33-37.
- [17] Савич В. В. Дисбаланс метаболизма коллагена I типа в соединительнотканном матриксе миокарда как патогенетическое звено его фиброобразования при артериальной гипертонии. *Современные стратегии и технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных разного возраста, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями* : сб. матер. междунар. науч.-практ. конф. Курск, 2018. С. 251-259. URL : <http://www.conferencinova.ru/confs/vosr18/vosr18.pdf#page=251>
- [18] Сиволап В. Д., Лашкул Д. А. Маркери фіброзу міокарда та функція нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з фібриляцією передсердь. *Український медичний часопис*. 2015. № 3. С. 77-79.
- [19] Ташук В. К., Полянська О. С., Гулага О. І. Вплив альдостерону на маркери колагенування у хворих на інфаркт міокарда при нирковій дисфункції. *Запорозький медичний журнал*. 2018. Т. 20. № 4. С. 467-470. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135791>
- [20] Трисветова Е. Л. Лозартан в лечении артериальной гипертензии коморбидности: достижение нескольких целей. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2015. № 1. С. 75-86.
- [21] Целуйко В. И., Дагхар С. Уровень галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Серце і судини*. 2016. № 4. С. 47-52.
- [22] Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза в определении клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / Н. В. Шиляева, Ю. В. Шукин, Л. В. Лимарева, О. П. Данильченко. *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 23. № 1. С. 32-36. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-32-36>
- [23] Яловенко М. І., Ханюков О. О. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та фібриляцією передсердь. *Медичні перспективи*. 2018. Т. 23. № 4. С. 81-87. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4.153005>
- [24] Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS) / D. O. Arnar et al. *EP Europace*. 2019. P. euz046. <https://doi.org/10.1093/europace/euz046>
- [25] Aro A. L. Will electrocardiographic detection of myocardial fibrosis? *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 13. P. 958-959. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316646>
- [26] Outcome in German and South African peripartum cardiomyopathy cohorts associates with medical therapy and fibrosis markers / F. Azibani et al. *ESC Heart Failure*. 2020. Vol. 7. Issue 2. P. 512-522. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12553>
- [27] Bošnjak I., Selthofer-Relatić K., Včev A. Prognostic Value of Galectin-3 in Patients with Heart Failure. *Disease Markers*. 2015. Vol. 2015. P. 690205. <https://doi.org/10.1155/2015/690205>
- [28] A Novel Role of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase 10A in Pathological Cardiac Remodeling and Dysfunction / S. Chen et al. *Circulation*. 2020. Vol. 141. Issue 3. P. 217-233. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.042178>
- [29] MicroRNA-98 inhibits TGF-β1-induced differentiation and collagen production of cardiac fibroblasts by targeting TGFBR1 / R. Cheng et al. *Human Cell*. 2017. Vol. 30. Issue 3. P. 192-200. <https://doi.org/10.1007/s13577-017-0163-0>
- [30] Deficiency of MicroRNA miR-1954 Promotes Cardiac Remodeling and Fibrosis / V. Chiasson, A. Takano, R. S. Guleria, S. Gupta. *Journal of the American Heart Association*. 2019. Vol. 8. Issue 21. P. e012880. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012880>
- [31] Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications / N. Clementy et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19. Issue 4. P. 976. <https://doi.org/10.3390/ijms19040976>
- [32] Galectin-3 predicts left ventricular remodelling after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention / G. di Tano et al. *Heart*. 2016. Vol. 103. Issue 1. P. 71-77. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309673>
- [33] Díez J., González A., Kovacic J. C. Myocardial Interstitial Fibrosis in Nonischemic Heart Disease, Part 3/A. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 75. Issue 17. P. 2204-2218. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.019>
- [34] CTGF/CCN2 is an autocrine regulator of cardiac fibrosis / L. E. Dorn, J. M. Petrosino, P. Wright, F. Accornero. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018. Vol. 121. P. 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.07.130>
- [35] Galectin-3 and ST2 as predictors of therapeutic success in high-risk patients undergoing percutaneous mitral valve repair (MitraClip) / O. Dörr et al. *Clinical Cardiology*. 2018. Vol. 41. Issue 9. P. 1164-1169. <https://doi.org/10.1002/clc.22996>
- [36] Sex-specific regulation of collagen I and III expression by 17β-Estradiol in cardiac fibroblasts: role of estrogen receptors / E. Dworatzek et al. *Cardiovascular Research*. 2019. Vol. 115. Issue 2. P. 315-327. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy185>
- [37] Fedorchenko M. V., Seredyuk N. M., Petrovskiy R. V. Influence of trimetazidine and levocarnitine on clinical course, structural and functional changes and myocardial fibrosis in patients with myocardial infarction. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. Vol. 72. Issue 11. Pt. 1. P. 2094-2098.

- [38] Effect of eplerenone on extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: insights from the randomized double-blind REMINDER Study / J. P. Ferreira et al. *Clinical Research in Cardiology*. 2017. Vol. 107. Issue 1. P. 49-59. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1157-3>
- [39] Rationale of the FIBROTARGETS study designed to identify novel biomarkers of myocardial fibrosis / J. P. Ferreira et al. *ESC Heart Failure*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. 139-148. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12218>
- [40] Galectin-3 and heart failure: Prognosis, prediction & clinical utility / M. D. Filipe, W. C. Meijers, A. Rogier van der Velde, R. A. de Boer. *Clinica Chimica Acta*. 2015. Vol. 443. P. 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.009>
- [41] Osteopontin and Galectin-3 Predict the Risk of Ventricular Tachycardia and Fibrillation in Heart Failure Patients with Implantable Defibrillators / P. Francia et al. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2014. Vol. 25. Issue 6. P. 609-616. <https://doi.org/10.1111/jce.12364>
- [42] Scoparone attenuates angiotensin II-induced extracellular matrix remodeling in cardiac fibroblasts / B. Fu et al. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2018. Vol. 137. Issue 2. P. 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.jpshs.2018.05.006>
- [43] TNAP inhibition attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction through deactivating TGF- β 1/Smads and activating P53 signaling pathways / L. Gao et al. *Cell Death & Disease*. 2020. Vol. 11. Issue 1. P. 44. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2243-4>
- [44] Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / M. Gong et al. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020. Vol. 34. Issue 3. P. e23104. <https://doi.org/10.1002/jcla.23104>
- [45] miR-21 promotes fibrosis in an acute cardiac allograft transplantation model / S. K. Gupta et al. *Cardiovascular Research*. 2016. Vol. 110. Issue 2. P. 215-226. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw030>
- [46] Electrocardiographic associations with myocardial fibrosis among sudden cardiac death victims / L. Holmström et al. *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 13. P. 1001-1006. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316105>
- [47] MicroRNA-21 Knockout Exacerbates Angiotensin II-Induced Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice With Abnormal Transforming Growth Factor- β -SMAD3 Signaling / X. Huang et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018. Vol. 38. Issue 5. P. 1086-1101. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.310694>
- [48] MicroRNA-34a regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting Smad4 / Y. Huang, Y. Qi, J.-Q. Du, D. Zhang. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2014. Vol. 18. Issue 12. P. 1355-1365. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.961424>
- [49] Cardiorespiratory Fitness and Risk of Sudden Cardiac Death in Men and Women in the United States / D. Jiménez-Pavón et al. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016. Vol. 91. Issue 7. P. 849-857. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.025>
- [50] Junttila M. J. Electrocardiographic Markers of Fibrosis in Cardiomyopathy: A Beginning of a Long Journey. *Cardiology*. 2020. Vol. 145. Issue 5. P. 309-310. <https://doi.org/10.1159/000506507>
- [51] Galectin-3 in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation / Q. Kang et al. *Clinica Chimica Acta*. 2018. Vol. 478. P. 166-170. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.041>
- [52] Serum Galectin and Renal Dysfunction in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / V. Karetnikova et al. *Disease Markers*. 2016. Vol. 2016. P. 1549063. <https://doi.org/10.1155/2016/1549063>
- [53] Fibroblast growth factor 2 decreases bleomycin-induced pulmonary fibrosis and inhibits fibroblast collagen production and myofibroblast differentiation / H. Y. Koo et al. *The Journal of Pathology*. 2018. Vol. 246. Issue 1. P. 54-66. <https://doi.org/10.1002/path.5106>
- [54] Fibrosis growth factor 23 is a promoting factor for cardiac fibrosis in the presence of transforming growth factor- β 1 / K. Kuga et al. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15. Issue 4. P. e0231905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231905>
- [55] Transforming Growth Factor- β Function Blocking Prevents Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction in Pressure-Overloaded Rats / F. Kuwahara et al. *Circulation*. 2002. Vol. 106. Issue 1. P. 130-135. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020689.12472.e0>
- [56] Latchamsetty R., Bogun F. Premature Ventricular Complex Ablation in Structural Heart Disease. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2017. Vol. 9. Issue 1. P. 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2016.10.010>
- [57] Lee S. Y. Synergistic effect of maclurin on ginsenoside compound K induced inhibition of the transcriptional expression of matrix metalloproteinase-1 in HaCaT human keratinocyte cells. *Journal of Ginseng Research*. 2018. Vol. 42. Issue 2. P. 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.11.003>
- [58] Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure / T. Liu et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2017. Vol. 8. P. 238. <https://doi.org/10.3389/fphs.2017.00238>
- [59] Effects of local cardiac denervation on cardiac innervation and ventricular arrhythmia after chronic myocardial infarction / X. Liu et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 7. P. e0181322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181322>
- [60] Lubrano V., Balzan S. Role of oxidative stress-related biomarkers in heart failure: galectin 3, α 1-antitrypsin and LOX-1: new therapeutic perspective? *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2019. Vol. 464. Issue 1-2. P. 143-152. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03656-y>
- [61] Transforming growth factor β : A potential biomarker and therapeutic target of ventricular remodeling / Y. Ma et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. Issue 32. P. 53780-53790. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17255>
- [62] Magnussen C., Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *Journal of Internal Medicine*. 2018. Vol. 283. Issue 6. P. 530-543. <https://doi.org/10.1111/joim.12756>
- [63] Galectin-3 Predicts Long-Term Cardiovascular Death in High-Risk Patients With Coronary Artery Disease / G. Maiolino et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015. Vol. 35. Issue 3. P. 725-732. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.304964>
- [64] Differential Proteomics Identifies Reticulocalbin-3 as a Novel Negative Mediator of Collagen Production in Human Cardiac Fibroblasts / E. Martínez-Martínez et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 12192. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12305-7>
- [65] Galectin-3 Blockade Inhibits Cardiac Inflammation and Fibrosis in Experimental Hyperaldosteronism and Hypertension / E. Martínez-Martínez et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 66. Issue 4. P. 767-775. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05876>
- [66] McCarthy C. P., Januzzi J. L. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2018. Vol. 14. Issue 1. P. 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.005>
- [67] The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure / Ò. Miró et al. *Biomarkers*. 2017. Vol. 22. Issue 8. P. 731-739. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2017.1319421>
- [68] Motloch L. J., Akar F. G. Gene therapy to restore electrophysiological function in heart failure. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015. Vol. 15. Issue 6. P. 803-817. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1036734>
- [69] MiR-125b Is Critical for Fibroblast-to-Myofibroblast Transition and Cardiac Fibrosis / V. Nagpal et al. *Circulation*. 2016. Vol. 133. Issue 3. P. 291-301. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018174>
- [70] Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Neefs et al. *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 231. P. 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>
- [71] Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes / S. H. Nielsen et al. *Matrix Biology*. 2019. Vol. 75-76. P. 43-57. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.001>
- [72] Non-natriuretic peptide biomarkers in heart failure with preserved and reduced ejection fraction / E. Oikonomou et al. *Biomarkers in Medicine*. 2018. Vol. 12. Issue 7. P. 783-797. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0376>
- [73] Okyere A. D., Tilley D. G. Leukocyte-Dependent Regulation of Cardiac Fibrosis. *Frontiers in Physiology*. 2020. Vol. 11. P. 301. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00301>
- [74] Plasma Galectin-3 and Sonographic Measures of Carotid Atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / A. Oyenuga et al. *Angiology*. 2018. Vol. 70. Issue 1. P. 47-55. <https://doi.org/10.1177/0003319718780772>
- [75] Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators / F. Oz et al. *Acta Cardiologica*. 2017. Vol. 72. Issue 4. P. 453-459. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1335371>
- [76] Pathophysiology of Calcium Mediated Ventricular Arrhythmias and Novel Therapeutic Options with Focus on Gene Therapy / V. Paar et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Issue 21. P. 5304. <https://doi.org/10.3390/ijms20215304>
- [77] Pearson M. J., King N., Smart N. A. Effect of exercise therapy on established and emerging circulating biomarkers in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2018. Vol. 5. Issue 2. P. e000819. <https://doi.org/10.1136/openhr-2018-000819>
- [78] Reduction in Left Ventricular Messenger RNA for Transforming Growth Factor β , Attenuates Left Ventricular Fibrosis and Improves Survival Without Lowering Blood Pressure in the Hypertensive TGR(mRen2)27 Rat / Y. M. Pinto et al. *Hypertension*. 2000. Vol. 36. Issue 5. P. 747-754. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.5.747>
- [79] Atrial fibrillation and cardiac fibrosis: A review on the potential of extracellular matrix proteins as biomarkers / A. L. Reese-Petersen et al. *Matrix Biology*. 2020. Vol. 91-92. P. 188-203. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.03.005>
- [80] Rosenbloom J., Macarak E., Piera-Velazquez S., Jimenez S. A. Human Fibrotic Diseases: Current Challenges in Fibrosis Research. *Fibrosis. Methods in Molecular Biology* / ed. L. Rittié. Vol. 1627. New York : Humana Press, 2017. P. 1-23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7113-8_1

- [81] Sang H.-Q., Jiang Z.-M., Zhao Q.-P., Xin F. MicroRNA-133a improves the cardiac function and fibrosis through inhibiting Akt in heart failure rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 71. P. 185-189. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.02.030>
- [82] Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death / Z. Shomanova et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. Issue 2. P. 578. <https://doi.org/10.3390/jcm9020578>
- [83] MicroRNAs in cardiovascular disease / G. Siasos et al. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2020. Vol. 61. Issue 3. P. 165-173. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.003>
- [84] Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease / R. Stewart et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 70. Issue 14. P. 1689-1700. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.017>
- [85] Circulating Galectin-3 is Associated With Left Atrial Appendage Remodeling and Thrombus Formation in Patients With Atrial Fibrillation / Z. Tang et al. *Heart, Lung and Circulation*. 2019. Vol. 28. Issue 6. P. 923-931. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.094>
- [86] MicroRNA-29a suppresses cardiac fibroblasts proliferation via targeting VEGF-AMAPK signal pathway / H. Tao, Z.-W. Chen, J.-J. Yang, K.-H. Shi. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016. Vol. 88. P. 414-423. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.010>
- [87] Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells / E. Tarbit, I. Singh, J. N. Peart, R. B. Rose-Meyer. *Heart Failure Reviews*. 2019. Vol. 24. Issue 1. P. 1-15. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9720-1>
- [88] The use of a novel signal analysis to identify the origin of idiopathic right ventricular outflow tract ventricular tachycardia during sinus rhythm: Simultaneous amplitude frequency electrogram transformation mapping / A. L. Te et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 3. P. e0173189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173189>
- [89] Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management / P. Teekakirikul, W. Zhu, H. C. Huang, E. Fung. *Biomolecules*. 2019. Vol. 9. Issue 12. P. 878. <https://doi.org/10.3390/biom9120878>
- [90] Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung / Z. Vermeulen et al. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2017. Vol. 313. Issue 5. P. H934-H945. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00206.2017>
- [91] QT Interval Variability Index and QT Interval Duration in Different Sleep Stages: Analysis of Polysomnographic Recordings in Nonapneic Male Patients / M. Vigiamae et al. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 963028. <https://doi.org/10.1155/2015/963028>
- [92] Renal sympathetic denervation alleviates myocardial fibrosis following isoproterenol-induced heart failure / N. Wang et al. *Molecular Medicine Reports*. 2017. Vol. 16. Issue 4. P. 5091-5098. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7255>
- [93] MicroRNA Let-7i Negatively Regulates Cardiac Inflammation and Fibrosis / X. Wang et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 66. Issue 4. P. 776-785. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05548>
- [94] Cardiac fibrosis can be attenuated by blocking the activity of transglutaminase 2 using a selective small-molecule inhibitor / Z. Wang et al. *Cell Death & Disease*. 2018. Vol. 9. Issue 6. P. 613. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0573-2>
- [95] Cardiovascular diseases. *World Health Organization*. URL : https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
- [96] MicroRNA-135a inhibits cardiac fibrosis induced by isoproterenol via TRPM7 channel / Y. Wu et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 104. P. 252-260. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.157>
- [97] The Association of Serum Galectin-3 Levels with Atrial Electrical and Structural Remodeling. / M. U. Yalcin et al. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015. Vol. 26. Issue 6. P. 635-640. <https://doi.org/10.1111/jce.12637>
- [98] MiR-590-3p regulates proliferation, migration and collagen synthesis of cardiac fibroblast by targeting ZEB1 / X. Yuan et al. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020. Vol. 24. Issue 1. P. 227-237. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14704>
- [99] M2b Macrophages Regulate Cardiac Fibroblast Activation and Alleviate Cardiac Fibrosis After Reperfusion Injury / Y. Yue et al. *Circulation Journal*. 2020. Vol. 84. Issue 4. P. 626-635. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-19-0959>
- [100] Zhang S., Lu Y., Jiang C. Inhibition of histone demethylase JMJD1C attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis induced by angiotensin II. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 2020. Vol. 40. Issue 4. P. 339-347. <https://doi.org/10.1080/10799893.2020.1734819>
- [101] MicroRNA-503 promotes angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting Apelin-13 / Y. Zhou et al. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2016. Vol. 20. Issue 3. P. 495-505. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12754>
- zom [Current capability of myocardial structure and function assessment in patients with post-infarction atherosclerosis]. *Current aspects of military medicine: collection of research papers of the National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of Ukraine* (Vol. 23, pp. 278-284). [in Ukrainian].
- [2] Bobkova, I. N., Shestakova, M. V., & Shchukina, A. A. (2015). Diabeticheska nefropatiya – fokus na povrezhdenie podotsitov [Diabetic nephropathy – focus on podocytes damage]. *Nefrologiya*, 19(2), 33-44. [in Russian].
- [3] Voronkov, L. G., Voitsekhovska, K. V., & Parascheniuk, L. P. (2019). Kliniko-instrumentalna kharakterystyka patsientiv iz khronichnoi sertsevoi nedostatnosti ta znyzhenoiu fraktsiiei vykydu livoho shlunochka zalezno vid vtraty masy tila za ostanni 6 misiatsiv [Clinical and instrumental characteristics of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on weight loss within the previous 6 months]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 26(2), 48-56. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.4856> [in Ukrainian].
- [4] Daghar, S. (2017). Diagnosticheskoe znachenie urovnya galectina-3 u bol'nykh gipertroficheskoi kardiomiopatii [Diagnostic value of galectin-3 level in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *ScienceRise: Medical science*, (4), 13-18. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.99566> [in Russian].
- [5] Zhuravlyova, L. V., & Kulikova, M. V. (2019). Biomarkery sertsevoi nedostatnosti: novi mozhyvosti diahnostyky [Biomarkers of heart failure: new diagnostic possibilities]. *Liky Ukrainy*, (3), 12-14. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.3\(229\).185077](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.3(229).185077) [in Ukrainian].
- [6] Ionin, V. A., Zaslavskaya, E. L., Soboleva, A. V., Baranova, E. I., Listopad, O. V., Nifontov, S. E., Conrady, A. O., & Shlyakhto, E. V. (2016). Galectin-3 u patsientov s paroksizmal'noi i persistiruyushchei formami fibrillyatsii predserd'ia i metabolicheskim sindromom [Galectin-3 in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation and Metabolic Syndrome]. *Kardiologiya*, 56(6), 41-45. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.6.17-22> [in Russian].
- [7] Ionin, V. A., Soboleva, A. V., Listopad, O. V., Nifontov, S. E., Bazhenova, E. A., Vasileva, E. Yu., Baranova, E. I., & Shlyakhto, E. V. (2015). Galectin 3 i al'dosteron u patsientov s fibrillyatsiiei predserd'ia i metabolicheskim sindromom [Galectin 3 and aldosterone in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*, 20(4), 79-83. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-79-83> [in Russian].
- [8] Ivanov, V. P., Danilevich, T. D., & Kovalchuk, O. V. (2016). Rol halektynu-3 u rozvytku i pidtrymanni fibrillyatsii predserd'ia [The role of galectin-3 in the development and maintenance of atrial fibrillation]. *Acta medica Leopoliensia*, 22(3), 73-78. [in Ukrainian].
- [9] Ipatov, A. V., Lysunets, O. M., Khanukova, I. Ya., Tkachenko, J. V., Ovdii, M. O., Zubko, I. M., Birets, N. M., & Volkova, L. V. (2017). Perwynna invalidnist vnaslidok providnykh khvorob systemy krovoobihu v Ukraini (2015-2016 rr.) [Primary disability due to leading diseases of the cardiovascular system in Ukraine (2015-2016)]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 21(2), 197-202. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX1.2.82.1.2017.43> [in Ukrainian].
- [10] Kovalenko, V. M., & Dorogoi, A. P. (2016). Sertsevo-sudynni khvoroby: medychno-sotsialne znachennia ta stratehii rozvytku kardiologii v Ukraini [Cardiovascular disease: medical and social value and strategy of cardiology in Ukraine]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (Suppl. 3), 5-14. [in Ukrainian].
- [11] Kozhukhov, S. M., & Parkhomenko, O. M. (2016). Sertseva nedostatnist zi zberezhenoii fraktsiiei vykydu livoho shlunochka [Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Medityna neoflozhnykh sostoyanii*, (1), 126-130. [in Ukrainian].
- [12] Kozhukhov, S. M., & Parkhomenko, O. M. (2015). Nauchnye dokazatel'stva effektivnosti eplerenona u bol'nykh s disfunktsiiei levogo zheludochka: ot infarkta miokarda k serdechnoi nedostatnosti [Scientific evidence of efficiency of eplerenone in patients with left ventricular dysfunction: from myocardial infarction to heart failure]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (1), 105-111. [in Russian].
- [13] Lysunets, O. M., Khanukova, I. Ya., Tkachenko, Yu. V., Zubko, I. M., Birets, N. M., Sanina, I. V., & Volkova, L. V. (2015). Medyko-sotsialna ekspertyza u patsientiv z ishemichnoii khvoroboi sertsia pislia revaskulyaryzatsii miokarda [Medical and social examination in patients with ischemic disease heart after myocardial revascularization]. *Ukrainskyi visnyk medyko-sotsialnoi ekspertyzy*, (4), 17-25. [in Ukrainian].
- [14] Polunina, E. A., Klimchuk, D. O., Polunina, O. S., Sevost'yanova, I. V., & Voronina, L. P. (2017). Vzaimosvyaz' mezhdru remodelirovaniem lineinykh razmerov aorty, levogo predserd'ia i urovnem s-kontsevogo telopeptida kollagena I tipa u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatnost'yu [The relationship between the remodeling of the linear dimensions of the aorta, left atrium, and levels of c-terminal telopeptide of type I collagen in patients with chronic heart failure]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*, 12(2), 69-75. [in Russian].
- [15] Psarova, V. G. (2019). Osoblyvosti aktyvnosti okremykh komponentiv renin-angiotenzyn-aldosteronovoi systemy pry hipertoniichni khvorobit

References

- [1] Anikeeva, T. V. (2016). Suchasni mozhyvosti otsinky strukturno-funktsional'nogo stanu miokarda u patsientiv z psliinfarktym kardiosklero-

- suputnomu ozhyrinni [Features of the Activity of Separate Components of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Arterial Hypertension and Concomitant Obesity]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 4(2), 168-172. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.02.168> [in Ukrainian].
- [16] Ruzhanska, V. O., Sivak, V. G., Lozynska, M. S., & Zhebel, V. M. (2018). Halektyn-3 yak marker funktsii miokardu u cholovikiv 40-60 rokov bez sertsevo-sudynnoi patolohii, nosiiv polimorfnykh heniv AT1R [Galectin-3 as a marker of myocardial function in men 40-60 years without cardiovascular pathology, carriers of polymorphic genes AT1R]. *Problemy ekolohii ta medytsyny*, 22(1-2), 33-37. <http://www.conferencinnova.ru/confsvosr18/vosr18.pdf#page=251> [in Ukrainian].
- [17] Savich, V. V. (2018). Disbalans metabolizma kollagena I tipa v soedinitel'notkannom matrikse miokarda kak patogeneticheskoe zveno ego fibrozirovaniya pri arterial'noi gipertonii [The imbalance of type I collagen metabolism in the connective tissue matrix of the myocardium as a pathogenetic link of fibrosis in arterial hypertension]. *Modern strategies and technologies in prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation for patients of different ages suffering from chronic non-infectious diseases: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference*. (pp. 251-259). Kursk. [in Russian].
- [18] Syvolap, S. V., & Lashkul, D. A. (2015). Markery fibrozu miokarda ta funktsiia nyrok u khvorykh na khronichnu sertsevu nedostatnist ishemichnogo henezu z fibrylatsiieiu peredserd [Markers of myocardial fibrosis and renal function in patients with ischemic chronic heart failure and atrial fibrillation]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (3), 77-79. [in Ukrainian].
- [19] Tashchuk, V. K., Polianska, O. S., & Gulaga, O. I. (2018). Vplyv aldosteronu na markery kolahenoutvorennia u khvorykh na infarkt miokarda pry nyrkovii dysfunktsii [Effect of aldosterone on collagen formation markers in patients with myocardial infarction and renal dysfunction]. *Zaporozhye medical journal*, 20(4), 467-470. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135791> [in Ukrainian].
- [20] Trisvetova, E. L. (2015). Lozartan v lechenii arterial'noi gipertenzii komorbidnosti: dostizhenie neskol'kikh tselei [Losartan in the treatment of hypertension and comorbidity: achieving several goals]. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*, (1), 75-86. [in Russian].
- [21] Tseluyko, V. Y., & Dagher, S. (2016). Uroven' galektina-3 u bol'nykh gipertroficheskoi kardiomiopatii [Level of galectin-3 in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Sertse i sudnyy*, (4), 47-52. [in Russian].
- [22] Shilyaeva, N. V., Shchukin, Yu. V., Limareva, L. V., & Danilichenko, O. P. (2018). Biomarkery miokardial'nogo stressa i fibroza v opredelenii klinicheskikh iskhodov u patsientov s serdечноi nedostatochnost'yu, perenesshikh infarkt miokarda [Biomarkers of myocardial stress and fibrosis for clinical outcomes assessment in post myocardial infarction heart failure patients]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 23(1), 32-36. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-32-36> [in Russian].
- [23] Yalovenko, M. I., & Khaniukov, O. O. (2018). Osoblyvosti perebihu arterial'noi hipertenzii v patsientiv z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia ta fibrylatsiieiu peredserd [Features of the arterial hypertension clinical course in patients with ischemic heart disease and atrial fibrillation]. *Medychni perspektyvy*, 23(4), 81-87. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4.153005> [in Ukrainian].
- [24] Arnar, D. O., Maireesse, G. H., Boriani, G., Calkins, H., Chin, A., Coats, A., Deharo, J. C., Svendsen, J. H., Heidbüchel, H., Isa, R., Kalman, J. M., Lane, D. A., Louw, R., Lip, G., Maury, P., Potpara, T., Sacher, F., Sanders, P., Varma, N., Fauchier, L., ... ETRA Scientific Documents Committee. (2019). Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace*, Article euz046. <https://doi.org/10.1093/europace/euz046>
- [25] Aro, A. L. (2020). Will electrocardiographic detection of myocardial fibrosis work? *Heart*, 106(13), 958-959. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316646>
- [26] Azibani, F., Pfeffer, T. J., Ricke-Hoch, M., Dowling, W., Pietzsch, S., Britton, O., Baard, J., Abou Moulig, V., König, T., Berliner, D., Libhaber, E., Schlothauer, S., Anthony, J., Lichthninghagen, R., Bauersachs, J., Sliwa, K., & Hilfiker-Kleiner, D. (2020). Outcome in German and South African peripartum cardiomyopathy cohorts associates with medical therapy and fibrosis markers. *ESC Heart Failure*, 7(2), 512-522. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12553>
- [27] Bošnjak, I., Selthofer-Relatić, K., & Včev, A. (2015). Prognostic Value of Galectin-3 in Patients with Heart Failure. *Disease Markers*, 2015, Article 690205. <https://doi.org/10.1155/2015/690205>
- [28] Chen, S., Zhang, Y., Lighthouse, J. K., Mickelsen, D. M., Wu, J., Yao, P., Small, E. M., & Yan, C. (2020). A Novel Role of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase 10A in Pathological Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Circulation*, 141(3), 217-233. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.042178>
- [29] Cheng, R., Dang, R., Zhou, Y., Ding, M., & Hua, H. (2017). MicroRNA-98 inhibits TGF-β1-induced differentiation and collagen production of cardiac fibroblasts by targeting TGFBR1. *Human Cell*, 30(3), 192-200. <https://doi.org/10.1007/s13577-017-0163-0>
- [30] Chiasson, V., Takano, A., Guleria, R. S., & Gupta, S. (2019). Deficiency of MicroRNA miR-1954 Promotes Cardiac Remodeling and Fibrosis. *Journal of the American Heart Association*, 8(21), Article e012880. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012880>
- [31] Clementy, N., Piver, E., Bisson, A., Andre, C., Bernard, A., Pierre, B., Fauchier, L., & Babuty, D. (2018). Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), Article 976. <https://doi.org/10.3390/ijms19040976>
- [32] Di Tano, G., Caretta, G., De Maria, R., Parolini, M., Bassi, L., Testa, S., & Pirelli, S. (2016). Galectin-3 predicts left ventricular remodelling after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Heart*, 103(1), 71-77. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309673>
- [33] Díez, J., González, A., & Kovacic, J. C. (2020). Myocardial Interstitial Fibrosis in Nonischemic Heart Disease, Part 3/4. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(17), 2204-2218. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.019>
- [34] Dorn, L. E., Petrosino, J. M., Wright, P., & Accornero, F. (2018). CTGF/CCN2 is an autocrine regulator of cardiac fibrosis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 121, 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.07.130>
- [35] Dörr, O., Walthert, C., Liebetrau, C., Keller, T., Sommer, T., Boeder, N., Bayer, M., Bauer, P., Möllmann, H., Gaede, L., Troidel, C., Voss, S., Bauer, T., Hamm, C. W., & Nef, H. (2018). Galectin-3 and ST2 as predictors of therapeutic success in high-risk patients undergoing percutaneous mitral valve repair (MitraClip). *Clinical Cardiology*, 41(9), 1164-1169. <https://doi.org/10.1002/clc.22996>
- [36] Dworatzek, E., Mahmoodzadeh, S., Schriever, C., Kusumoto, K., Kramer, L., Santos, G., Fliegner, D., Leung, Y. K., Ho, S. M., Zimmermann, W. H., Lutz, S., & Regitz-Zagrosek, V. (2019). Sex-specific regulation of collagen I and III expression by 17β-Estradiol in cardiac fibroblasts: role of estrogen receptors. *Cardiovascular Research*, 115(2), 315-327. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy185>
- [37] Fedorchenko, M. V., Seredyuk, N. M., & Petrovskiy, R. V. (2019). Influence of trimetazidine and levocarnitine on clinical course, structural and functional changes and myocardial fibrosis in patients with myocardial infarction. *Wiadomości Lekarskie*, 72(11. Pt. 1), 2094-2098.
- [38] Ferreira, J. P., Duarte, K., Montalescot, G., Pitt, B., de Sa, E. L., Hamm, C. W., Flather, M., Verheugt, F., Shi, H., Turgonyi, E., Orri, M., Rossignol, P., Vincent, J., & Zannad, F. (2017). Effect of eplerenone on extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: insights from the randomized double-blind REMINDER Study. *Clinical Research in Cardiology*, 107(1), 49-59. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1157-3>
- [39] Ferreira, J. P., Machu, J. -L., Girerd, N., Jaissner, F., Thum, T., Butler, J., González, A., Díez, J., Heymans, S., McDonald, K., Gyöngyösi, M., Firat, H., Rossignol, P., Pizard, A., & Zannad, F. (2017). Rationale of the FIBROTARGETS study designed to identify novel biomarkers of myocardial fibrosis. *ESC Heart Failure*, 5(1), 139-148. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12218>
- [40] Filipe, M. D., Meijers, W. C., Rogier van der Velde, A., & de Boer, R. A. (2015). Galectin-3 and heart failure: Prognosis, prediction & clinical utility. *Clinica Chimica Acta*, 443, 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.009>
- [41] Francia, P., Adduci, C., Semprini, L., Borro, M., Ricotta, A., Sensini, I., Santini, D., Caprinuzzi, M., Balla, C., Simmaco, M., & Volpe, M. (2014). Osteopontin and Galectin-3 Predict the Risk of Ventricular Tachycardia and Fibrillation in Heart Failure Patients with Implantable Defibrillators. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 25(6), 609-616. <https://doi.org/10.1111/jce.12364>
- [42] Fu, B., Su, Y., Ma, X., Mu, C., & Yu, F. (2018). Scoparone attenuates angiotensin II-induced extracellular matrix remodeling in cardiac fibroblasts. *Journal of Pharmacological Sciences*, 137(2), 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.jpshs.2018.05.006>
- [43] Gao, L., Wang, L., Liu, Z., Jiang, D., Wu, S., Guo, Y., Tao, H., Sun, M., You, L., Qin, S., Cheng, X., Xie, J., Chang, G., & Zhang, D. (2020). TNAP inhibition attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction through deactivating TGF-β1/Smads and activating P53 signaling pathways. *Cell Death & Disease*, 11(1), Article 44. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2243-4>
- [44] Gong, M., Cheung, A., Wang, Q., Li, G., Goudis, C. A., Bazoukis, G., Lip, G. Y. H., Baranchuk, A., Korantzopoulos, P., Letsas, K. P., Tse, G., & Liu, T. (2020). Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(3), Article e23104. <https://doi.org/10.1002/jcla.23104>
- [45] Gupta, S. K., Itagaki, R., Zheng, X., Batkai, S., Thum, S., Ahmad, F., Van Aelst, L. N., Sharma, A., Piccoli, M. -T., Weinberger, F., Fiedler, J., Heuser, M., Heymans, S., Falk, C. S., Förster, R., Schrepfer, S., &

- Thum, T. (2016). miR-21 promotes fibrosis in an acute cardiac allograft transplantation model. *Cardiovascular Research*, 110(2), 215-226. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw030>
- [46] Holmström, L., Haukilahti, A., Vähätalo, J., Kenttä, T., Appel, H., Kiviniemi, A., Pakanen, L., Huikuri, H. V., Myerburg, R. J., & Junttila, J. (2020). Electrocardiographic associations with myocardial fibrosis among sudden cardiac death victims. *Heart*, 106(13), 1001-1006. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316105>
- [47] Huang, X., Yue, Z., Wu, J., Chen, J., Wang, S., Wu, J., Ren, L., Zhang, A., Deng, P., Wang, K., Wu, C., Ding, X., Ye, P., & Xia, J. (2018). MicroRNA-21 Knockout Exacerbates Angiotensin II-Induced Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice With Abnormal Transforming Growth Factor- β -SMAD3 Signaling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(5), 1086-1101. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.310694>
- [48] Huang, Y., Qi, Y., Du, J., -Q., & Zhang, D. (2014). MicroRNA-34a regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting Smad4. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 18(12), 1355-1365. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.961424>
- [49] Jiménez-Pavón, D., Artero, E. G., Lee, D., España-Romero, V., Sui, X., Pate, R. R., Church, T. S., Moreno, L. A., Lavie, C. J., & Blair, S. N. (2016). Cardiorespiratory Fitness and Risk of Sudden Cardiac Death in Men and Women in the United States. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(7), 849-857. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.025>
- [50] Junttila, M. J. (2020). Electrocardiographic Markers of Fibrosis in Cardiomyopathy: A Beginning of a Long Journey. *Cardiology*, 145(5), 309-310. <https://doi.org/10.1159/000506507>
- [51] Kang, Q., Li, X., Yang, M., Fernando, T., & Wan, Z. (2018). Galectin-3 in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation. *Clinica Chimica Acta*, 478, 166-170. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.041>
- [52] Karetnikova, V., Osokina, A., Gruzdeva, O., Uchasova, E., Zykov, M., Kalaeva, V., Kashtalov, V., Shafranskaya, K., Hryachkova, O., & Barbarash, O. (2016). Serum Galectin and Renal Dysfunction in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Disease Markers*, 2016, Article 1549063. <https://doi.org/10.1155/2016/1549063>
- [53] Koo, H. Y., El-Baz, L. M., House, S., Cilvik, S. N., Dorry, S. J., Shouky, N. M., Salem, M. L., Hafez, H. S., Dulin, N. O., Ormitz, D. M., & Guzy, R. D. (2018). Fibroblast growth factor 2 decreases bleomycin-induced pulmonary fibrosis and inhibits fibroblast collagen production and myofibroblast differentiation. *The Journal of Pathology*, 246(1), 54-66. <https://doi.org/10.1002/path.5106>
- [54] Kuga, K., Kusakari, Y., Uesugi, K., Semba, K., Urashima, T., Akaike, T., & Minamisawa, S. (2020). Fibrosis growth factor 23 is a promoting factor for cardiac fibrosis in the presence of transforming growth factor- β 1. *PLoS ONE*, 15(4), Article e0231905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231905>
- [55] Kuwahara, F., Kai, H., Tokuda, K., Kai, M., Takeshita, A., Egashira, K., & Imaizumi, T. (2002). Transforming Growth Factor- β Function Blocking Prevents Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction in Pressure-Overloaded Rats. *Circulation*, 106(1), 130-135. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020689.12472.e0>
- [56] Latchamsetty, R., & Bogun, F. (2017). Premature Ventricular Complex Ablation in Structural Heart Disease. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 9(1), 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.cecp.2016.10.010>
- [57] Lee, S. Y. (2018). Synergistic effect of maclurin on ginsenoside compound K induced inhibition of the transcriptional expression of matrix metalloproteinase-1 in HaCaT human keratinocyte cells. *Journal of Ginseng Research*, 42(2), 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.11.003>
- [58] Liu, T., Song, D., Dong, J., Zhu, P., Liu, J., Liu, W., Ma, X., Zhao, L., & Ling, S. (2017). Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. *Frontiers in Pharmacology*, 8, Article 238. <https://doi.org/10.3389/fphs.2017.00238>
- [59] Liu, X., Sun, L., Chen, J., Jin, Y., Liu, Q., Xia, Z., Wang, L., & Li, J. (2017). Effects of local cardiac denervation on cardiac innervation and ventricular arrhythmia after chronic myocardial infarction. *PLoS ONE*, 12(7), Article e0181322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181322>
- [60] Lubrano, V., & Balzan, S. (2019). Role of oxidative stress-related biomarkers in heart failure: galectin 3, α 1-antitrypsin and LOX-1: new therapeutic perspective? *Molecular and Cellular Biochemistry*, 464(1-2), 143-152. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03656-y>
- [61] Ma, Y., Zou, H., Zhu, X., -X., Pang, J., Xu, Q., Jin, Q., -Y., Ding, Y., -H., Zhou, B., & Huang, D., -S. (2017). Transforming growth factor β : A potential biomarker and therapeutic target of ventricular remodeling. *Oncotarget*, 8(32), 53780-53790. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17255>
- [62] Magnussen, C., & Blankenberg, S. (2018). Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *Journal of Internal Medicine*, 283(6), 530-543. <https://doi.org/10.1111/joim.12756>
- [63] Maiolino, G., Rossitto, G., Pedon, L., Cesari, M., Frigo, A. C., Azzolini, M., Plebani, M., & Rossi, G. P. (2015). Galectin-3 Predicts Long-Term Cardiovascular Death in High-Risk Patients With Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(3), 725-732. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.304964>
- [64] Martínez-Martínez, E., Ibarrola, J., Fernández-Celis, A., Santamaría, E., Fernández-Irigoyen, J., Rossignol, P., Jaisser, F., & López-Andrés, N. (2017). Differential Proteomics Identifies Reticulocalbin-3 as a Novel Negative Mediator of Collagen Production in Human Cardiac Fibroblasts. *Scientific Reports*, 7(1), Article 12192. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12305-7>
- [65] Martínez-Martínez, E., Calvier, L., Fernández-Celis, A., Rousseau, E., Jurado-López, R., Rossoni, L. V., Jaisser, F., Zannad, F., Rossignol, P., Cachofeiro, V., & López-Andrés, N. (2015). Galectin-3 Blockade Inhibits Cardiac Inflammation and Fibrosis in Experimental Hypertension and Hypertension. *Hypertension*, 66(4), 767-775. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05876>
- [66] McCarthy, C. P., & Januzzi, J. L. (2018). Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, 14(1), 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.005>
- [67] Miró, Ó., González de la Presa, B., Herrero-Puente, P., Fernández Bonifacio, R., Möckel, M., Mueller, C., Casals, G., Sandalinas, S., Llorens, P., Martín-Sánchez, F. J., Jacob, J., Bedini, J. L., & Gil, V. (2017). The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure. *Biomarkers*, 22(8), 731-739. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2017.1319421>
- [68] Motloch, L. J., & Akar, F. G. (2015). Gene therapy to restore electrophysiological function in heart failure. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 15(6), 803-817. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1036734>
- [69] Nagpal, V., Rai, R., Place, A. T., Murphy, S. B., Verma, S. K., Ghosh, A. K., & Vaughan, D. E. (2016). MiR-125b Is Critical for Fibroblast-to-Myofibroblast Transition and Cardiac Fibrosis. *Circulation*, 133(3), 291-301. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018174>
- [70] Neefs, J., van den Berg, N. W. E., Limpens, J., Berger, W. R., Boekholdt, S. M., Sanders, P., & de Groot, J. R. (2017). Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Cardiology*, 231, 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>
- [71] Nielsen, S. H., Mouton, A. J., DeLeon-Pennell, K. Y., Genovese, F., Karsdal, M., & Lindsey, M. L. (2019). Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes. *Matrix Biology*, 75-76, 43-57. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.001>
- [72] Oikonomou, E., Vogiatzi, G., Tsalamandris, S., Mourouzis, K., Siasos, G., Lazaros, G., Skotsimara, G., Marinou, G., Vavuranakis, M., & Tousoulis, D. (2018). Non-natriuretic peptide biomarkers in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Biomarkers in Medicine*, 12(7), 783-797. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0376>
- [73] Okyere, A. D., & Tilley, D. G. (2020). Leukocyte-Dependent Regulation of Cardiac Fibrosis. *Frontiers in Physiology*, 11, Article 301. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00301>
- [74] Oyenuga, A., Folsom, A. R., Fashanu, O., Aguilar, D., & Ballantyne, C. M. (2018). Plasma Galectin-3 and Sonographic Measures of Carotid Atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Angiology*, 70(1), 47-55. <https://doi.org/10.1177/000319718780772>
- [75] Oz, F., Onur, I., Elitok, A., Ademoglu, E., Altun, I., Bilge, A. K., & Adalet, K. (2017). Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators. *Acta Cardiologica*, 72(4), 453-459. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1335371>
- [76] Paar, V., Jirak, P., Larbig, R., Zagidullin, N. S., Brandt, M. C., Lichtenauer, M., Hoppe, U. C., & Motloch, L. J. (2019). Pathophysiology of Calcium Mediated Ventricular Arrhythmias and Novel Therapeutic Options with Focus on Gene Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), Article 5304. <https://doi.org/10.3390/ijms20215304>
- [77] Pearson, M. J., King, N., & Smart, N. A. (2018). Effect of exercise therapy on established and emerging circulating biomarkers in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*, 5(2), Article e000819. <https://doi.org/10.1136/openhr-2018-000819>
- [78] Pinto, Y. M., Pinto-Sietsma, S. -J., Philipp, T., Engler, S., Köfmehl, P., Hoher, B., Marquardt, H., Sethmann, S., Lauster, R., Merker, H. -J., & Paul, M. (2000). Reduction in Left Ventricular Messenger RNA for Transforming Growth Factor β , Attenuates Left Ventricular Fibrosis and Improves Survival Without Lowering Blood Pressure in the Hypertensive TGR(mRen)27 Rat. *Hypertension*, 36(5), 747-754. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.5.747>
- [79] Reese-Petersen, A. L., Olesen, M. S., Karsdal, M. A., Svendsen, J. H., & Genovese, F. (2020). Atrial fibrillation and cardiac fibrosis: A review on the potential of extracellular matrix proteins as biomarkers. *Matrix Biology*, 91-92, 188-203. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.03.005>
- [80] Rosenbloom, J., Macarak, E., Píera-Velázquez, S., & Jimenez, S. A. (2017). Human Fibrotic Diseases: Current Challenges in Fibrosis Research. In L. Rittié (Ed.) *Fibrosis. Methods in Molecular Biology* (Vol. 1627, pp. 1-23). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7113-8_1

- [81] Sang, H. -Q., Jiang, Z. -M., Zhao, Q. -P., & Xin, F. (2015). MicroRNA-133a improves the cardiac function and fibrosis through inhibiting Akt in heart failure rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 71, 185-189. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.02.030>
- [82] Shomanova, Z., Ohnwein, B., Schernthaner, C., Höfer, K., Pogoda, C. A., Frommeyer, G., Wernly, B., Brandt, M. C., Dieplinger, A. -M., Reinecke, H., Hoppe, U. C., Strohmer, B., Pistulli, R., & Motloch, L. J. (2020). Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), Article 578. <https://doi.org/10.3390/jcm9020578>
- [83] Siasos, G., Bletsas, E., Stampoulouglou, P. K., Oikonomou, E., Tsigkou, V., Paschou, S. A., Vlasis, K., Marinou, G., Vavuranakis, M., Stefanadis, C., & Tousoulis, D. (2020). MicroRNAs in cardiovascular disease. *Hellenic Journal of Cardiology*, 61(3), 165-173. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.003>
- [84] Stewart, R., Held, C., Hadziosmanovic, N., Armstrong, P. W., Cannon, C. P., Granger, C. B., Hagström, E., Hochman, J. S., Koenig, W., Lonn, E., Nicolau, J. C., Steg, P. G., Vedin, O., Wallentin, L., White, H. D., & STABILITY Investigators. (2017). Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(14), 1689-1700. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.017>
- [85] Tang, Z., Zeng, L., Lin, Y., Han, Z., Gu, J., Wang, C., & Zhang, H. (2019). Circulating Galectin-3 is Associated With Left Atrial Appendage Remodelling and Thrombus Formation in Patients With Atrial Fibrillation. *Heart, Lung and Circulation*, 28(6), 923-931. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.094>
- [86] Tao, H., Chen, Z. -W., Yang, J. -J., & Shi, K. -H. (2016). MicroRNA-29a suppresses cardiac fibroblasts proliferation via targeting VEGF-A/MAPK signal pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*, 88, 414-423. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.010>
- [87] Tarbit, E., Singh, I., Peart, J. N., & Rose Meyer, R. B. (2019). Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells. *Heart Failure Reviews*, 24(1), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9720-1>
- [88] Te, A. L., Higa, S., Chung, F. P., Lin, C. Y., Lo, M. T., Liu, C. A., Lin, C., Chang, Y. C., Chang, S. L., Lo, L. W., Hu, Y. F., Tuan, T. C., Chao, T. F., Liao, J., Chang, Y. T., Lin, C. H., Hung, Y., Yamada, S., Pan, K. L., Lin, Y. J., ... Chen, S. A. (2017). The use of a novel signal analysis to identify the origin of idiopathic right ventricular outflow tract ventricular tachycardia during sinus rhythm: Simultaneous amplitude frequency electrogram transformation mapping. *PLOS ONE*, 12(3), Article e0173189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173189>
- [89] Teekakirikul, P., Zhu, W., Huang, H. C., & Fung, E. (2019). Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules*, 9(12), Article 878. <https://doi.org/10.3390/biom9120878>
- [90] Vermeulen, Z., Hervent, A. -S., Dugaucquier, L., Vandekerckhove, L., Rombouts, M., Beyens, M., Schrijvers, D. M., De Meyer, G. R. Y., Maudsley, S., De Keulenaer, G. W., & Segers, V. F. M. (2017). Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 313(5), H934-H945. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00206.2017>
- [91] Viigimae, M., Karai, D., Pirm, P., Pilt, K., Meigas, K., & Kaik, J. (2015). QT Interval Variability Index and QT Interval Duration in Different Sleep Stages: Analysis of Polysomnographic Recordings in Nonapneic Male Patients. *BioMed Research International*, 2015, Article 963028. <https://doi.org/10.1155/2015/963028>
- [92] Wang, N., Zheng, X., Qian, J., Yao, W., Bai, L., Hou, G., Qiu, X., Li, X., & Jiang, X. (2017). Renal sympathetic denervation alleviates myocardial fibrosis following isoproterenol-induced heart failure. *Molecular Medicine Reports*, 16(4), 5091-5098. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7255>
- [93] Wang, X., Wang, H. -X., Li, Y. -L., Zhang, C. -C., Zhou, C. -Y., Wang, L., Xia, Y. -L., Du, J., & Li, H. -H. (2015). MicroRNA Let-7i Negatively Regulates Cardiac Inflammation and Fibrosis. *Hypertension*, 66(4), 776-785. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05548>
- [94] Wang, Z., Stuckey, D. J., Murdoch, C. E., Camelliti, P., Lip, G. Y. H., & Griffin, M. (2018). Cardiac fibrosis can be attenuated by blocking the activity of transglutaminase 2 using a selective small-molecule inhibitor. *Cell Death & Disease*, 9(6), Article 613. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0573-2>
- [95] World Health Organization. (n.d.). Cardiovascular diseases. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
- [96] Wu, Y., Liu, Y., Pan, Y., Lu, C., Xu, H., Wang, X., Liu, T., Feng, K., & Tang, Y. (2018). MicroRNA-135a inhibits cardiac fibrosis induced by isoproterenol via TRPM7 channel. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 104, 252-260. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.157>
- [97] Yalcin, M. U., Gurses, K. M., Kocuyigit, D., Canpinar, H., Canpolat, U., Evranos, B., Yorgun, H., Sahiner, M. L., Kaya, E. B., Hazirolan, T., Tokgozoglu, L., Oto, M. A., Ozer, N., Guc, D., & Aytemir, K. (2015). The Association of Serum Galectin-3 Levels with Atrial Electrical and Structural Remodeling. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 26(6), 635-640. <https://doi.org/10.1111/jce.12637>
- [98] Yuan, X., Pan, J., Wen, L., Gong, B., Li, J., Gao, H., Tan, W., Liang, S., Zhang, H., & Wang, X. (2020). MiR-590-3p regulates proliferation, migration and collagen synthesis of cardiac fibroblast by targeting ZEB1. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(1), 227-237. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14704>
- [99] Yue, Y., Huang, S., Wang, L., Wu, Z., Liang, M., Li, H., Lv, L., Li, W., & Wu, Z. (2020). M2b Macrophages Regulate Cardiac Fibroblast Activation and Alleviate Cardiac Fibrosis After Reperfusion Injury. *Circulation Journal*, 84(4), 626-635. <https://doi.org/10.1253/circj.19-0959>
- [100] Zhang, S., Lu, Y., & Jiang, C. (2020). Inhibition of histone demethylase JMJD1C attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis induced by angiotensin II. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 40(4), 339-347. <https://doi.org/10.1080/10799893.2020.1734819>
- [101] Zhou, Y., Deng, L., Zhao, D., Chen, L., Yao, Z., Guo, X., Liu, X., Lv, L., Leng, B., Xu, W., Qiao, G., & Shan, H. (2016). MicroRNA-503 promotes angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting Apelin-13. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 20(3), 495-505. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12754>