



УДК 616.12-008.64-036.1-005.4-092

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса у больных на хроническую сердечную недостаточность ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: *серцева недостаточність, біомаркери, фіброз.*

З метою виявлення особливостей, взаємозв'язків між параметрами екстрацеллюлярного матриксу та ниркової функції у 110 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу за допомогою імуноферментного аналізу й ехокардіографії вивчили активність маркерів колагенового обміну (ММП-9, ТІМП-1, РІСР), цистатину С, структурно-функціональні параметри серця. Встановили, що при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка дисбаланс у системі ММП/ТІМП призводить до порушення структурної повноцінності екстрацеллюлярного матриксу міокарда, посилює його функціональну неспроможність та асоціюється з порушенням ниркової функції. Протягом кореляційного аналізу встановили значущі взаємозв'язки між параметрами системи ММП/ТІМП і ШКФ, цистатином С, що свідчить про роль порушення балансу екстрацеллюлярного матриксу в розвитку дисфункції нирок у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу.

Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

С целью установления особенностей, взаимосвязей между параметрами экстрацеллюлярного матрикса и почечной функции у 110 больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с помощью иммуноферментного анализа, эхокардиографии изучена активность маркеров коллагенового обмена (ММП-9, ТИМП-1, РІСР), цистатина С, структурно-функциональные параметры сердца. Установлено, что при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка дисбаланс в системе ММП/ТИМП ведет к нарушению структурной полноценности экстрацеллюлярного матрикса миокарда, усиливает его функциональную несостоятельность и ассоциируется с нарушением функции почек. При корреляционном анализе установлены значимые взаимосвязи между параметрами системы ММП/ТИМП и СКФ, цистатином С, что свидетельствует о роли нарушения баланса экстрацеллюлярного матрикса в развитии дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

Ключевые слова: *сердечная недостаточность, биомаркеры, фиброз.*

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №2 (89). – С. 10–14

Extracellular matrix remodeling in patients with ischemic chronic heart failure with preserved ejection fraction

V. D. Syvolap, D. A. Lashkul

Aim. To identify features, relationships between parameters of the extracellular matrix and renal function in 110 patients with ischemic chronic heart failure the activity of collagen metabolism markers (MMP-9, TIMP-1, PICP), cystatin C, structural and functional parameters of the heart were studied using ELISA, echocardiography.

Results. It was established that imbalance in the system MMP/TIMP in ischemic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction leads to disruption of the extracellular matrix structural functional sufficiency, increases functional failure and is associated with impaired renal function.

Conclusion. Correlation analysis showed significant relationships between MMP/TIMP and GFR, cystatin C, indicating that the significant role of extracellular matrix imbalance in the development of renal dysfunction in patients with ischemic chronic heart failure.

Key words: *Heart Failure, Biomarkers, Fibrosis.*

Zaporozhye medical journal 2015; №2 (89): 10–14

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з актуальних медико-соціальних проблем у багатьох країнах світу. Тривалий час предметом досліджень були механізми систолічної дисфункції міокарда, яку традиційно асоціювали з тяжкістю ХСН. Однак останніми десятиліттями лікарі звернули увагу на велику кількість хворих з ознаками та симптомами ХСН, але без порушень чи з мінімальними порушеннями насосної функції лівого шлуночка, що розцінюють як ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСНзФВ). Аналіз популяційних досліджень вказує, що поширеність ХСНзФВ становить від 40% до 70% [1], а прогноз може бути зіставний із ХСН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) [2]. Важливою ланкою патогенезу ХСНзФВ є зміна структури екстрацеллюлярного матриксу (ЕЦМ). Участь цитокінів у цьому процесі пов'язана з по-

рушенням регуляції деструктивних ферментів, матриксних металопротеїназ (ММП), а також багатофункціональних ендогенних інгібіторів, тканинних інгібіторів ММП (ТІМП), що викликає дисбаланс між синтезом і деградацією ЕЦМ [3]. Підвищена експресія ТІМП знижує активність ММП [4], що призводить до надмірного відкладення колагену в екстрацеллюлярному матриксі.

Одним зі станів, які поглиблюють тяжкість серцевої недостатності, є хронічна хвороба нирок (ХХН). Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) є найважливішим предиктором несприятливого прогнозу у хворих на ХСН, навіть більш значущим, ніж тяжкість ХСН і фракція викиду лівого шлуночка [5]. Дослідження ролі матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у патогенезі ХСН зі збереженою ФВ поодинокі, а решта результатів украй суперечливі [6].



Дотепер відсутня переконлива доказова база щодо зниження смертності хворих на ХСНЗФВ при використанні лікарських засобів, що зарекомендували себе при зниженій систолічній функції. Це спонукає до активного пошуку нових біологічних маркерів порушення діастолічної функції серця, котрі можуть слугувати основою для розробки сучасної лікарської стратегії у хворих на ХСНЗФВ.

Мета роботи

Виявити особливості та взаємозв'язки між показниками екстрацелюлярного матриксу та нирковою функцією у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу залежно від скоротливої здатності лівого шлуночка.

Пацієнти і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі відділення аритмій та серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Виконали його відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. До залучення в дослідження всі учасники дали письмову інформовану згоду. Обстежили 110 (92 чоловіки і 18 жінок) осіб, які хворі на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, середній вік – 60,1±9,6 року. ХСН діагностували й оцінювали згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [7]. Залежно від фракції викиду лівого шлуночка хворих поділили на 2 групи: 57 хворих на ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ ($\leq 45\%$) і 53 хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ ($> 45\%$). Етіологією ХСН у 93 (84,5%) хворих було поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічної хвороби (ГХ), у 17 (15,5%) – ІХС. Хронічну серцеву недостатність II функціонального класу (ФК) діагностували у 30 (27,3%), III ФК – у 70 (63,6%), IV ФК – у 10 (9,1%) пацієнтів. Інфаркт міокарда в анамнезі виявили у 82 (74,5%), цукровий діабет – у 23 (20,9%) хворих. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Допплер-ехокардіографічне дослідження здійснили на апараті «VIVID 3 Expert» («General Electric», США) за стандартною методикою. Визначили передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), індекс об'єму лівого передсердя (ЮЛП), передньо-задній розмір лівого шлуночка (ЛШ) у систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу, розраховували ФВ ЛШ, масу міокарда (ММ) ЛШ, а також індекс ММ (ІММ) ЛШ як співвідношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла. Обчислювали відносну товщину стінок (ВТС) міокарда ЛШ за формулою: $VTC = (TMSP + TZS) / KDR$.

В імпульсному доплерівському режимі вивчили показники трансмітрального потоку: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (Е) і максимальну швидкість (А) наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя (см/с), їх відношення (Е/А). Співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення

до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (E/E_{ann}) – за даними тканинної доплерографії.

Зразки крові для визначення рівнів N-кінцевого фрагмента натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), цистатину С (ЦисС), матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1), С-термінального проколагену пропептиду I типу (PіСР) відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу, центрифугували, а потім заморожували та зберігали при 70°C, до завершення виконання аналізів. Вміст NT-proBNP, ЦисС вимірювали за допомогою техніки ELISA (імуноферментний аналіз) із використанням наборів фірми «Biomedica Slovakia s.r.o.» (Братислава, Словацька Республіка), «BioVendor» (Брно, Чеська Республіка), «Bender MedSystems» (Відень, Австрія), «Uscn Life Science Inc.» (Ухань, Китайська Народна Республіка) в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник – професор А.В. Абрамов). Калібрування виконали відповідно до заводських рекомендацій і нормалізували за стандартною кривою. Рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначили ферментним методом, а рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) розраховували за формулою Фрідевальд (1972):

$$XC\ ЛПНЩ = 3 - (XC\ ЛПВЩ + ТГ / 2,2).$$

Статистично результати опрацювали за допомогою пакета ліцензійної програми «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі дані наведені у вигляді середнього значення (М), стандартного відхилення ($\pm SD$), медіани (Me), міжквартильного інтервалу (МКІ). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро – Уїлка. Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала – Уолліса (Kruskal – Wallis ANOVA), з попарним зіставленням за критерієм Манна – Уїтні (Mann – Whitney U Test). Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували двосторонній точний критерій Фішера або χ^2 тест. Для аналізу спрямованості й сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів Спірмена. Відмінності вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз демографічних, клініко-лабораторних і структурно-функціональних змін у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу наведений у таблиці 1. Групи зіставні за віком, статтю, наявністю артеріальної гіпертензії та інфаркту міокарда в анамнезі. Переважну більшість хворих на ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СД ЛШ) становили особи із III і IV ФК ($p=0,005$).

У хворих на ХСН ішемічного генезу із СД ЛШ у порівнянні з групою пацієнтів із ХСНЗФВ виявили вищий рівень цистатину С (на 16,9%, $p=0,01$) та нижчий рівень ШКФ (на 6,5%, $p=0,09$).

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих

Показники, одиниці вимірювання	ХСН із СД ЛШ (n=57)	ХСНзФВ ЛШ (n=53)	p
Демографічні та анамнестичні дані			
Вік, роки	61,8±9,3	58,3±9,7	0,59
Чоловіки, n (%)	45 (78,9)	47 (88,7)	0,17
АГ, (%)	47 (82,5)	46 (86,8)	0,53
ІМ в анамнезі, n (%)	42 (73,7)	40 (75,5)	0,83
Клініко-лабораторні дані			
СН I-II ФК, n (%)	9 (15,8)	21 (39,6)	0,005
СН III-IV ФК, n (%)	48 (84,2)	32 (60,4)	0,005
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	74,6±14,5	79,8±18,3	0,09
Креатинін, ммоль/л	97,6±16,8	93,7±17,1	0,23
Цистатин С, нг/мл	1367 [1128–1780]	1136 [925–1386]	0,005
NT-proBNP, нг/мл	629,9±574,3	208,5±271,6	0,0001
ММП-9, нг/мл	8,5 [7,1–9,6]	9,5 [7,9–11,1]	0,04
ТІМП-1, пг/мл	347 [241–555]	284 [198–347]	0,02
РІСР, пг/мл	0,48 [0,42–0,58]	0,43 [0,39–0,49]	0,03
Гемодинамічні показники			
ЮЛП, см ³ /м ²	18,8 [14,4–24,1]	12,7 [10,2–15,8]	0,001
ФВ, %	33,8 [27,9–37,7]	52,6 [47,1–60,4]	<0,001
Е/Е _{анн}	9,6 [5,6–11,1]	6,8 [5,5–9,4]	0,21
ТЛАСист., мм рт.ст.	46,9 [33,1–55,9]	30,8 [24,1–36,5]	<0,001

Встановили, що рівень ММП-9 (рис. 1) вище при ХСНзФВ (на 10,5%, p=0,05), а ТІМП-1 (рис. 2) і РІСР – при ХСН із СД ЛШ (на 18,2%, p=0,05 та 10,4%, p=0,03 відповідно). В обох групах виявили підвищення рівня NT-proBNP, але при СД ЛШ на 66,9% (p=0,0001) вище, ніж у групі ХСНзФВ.

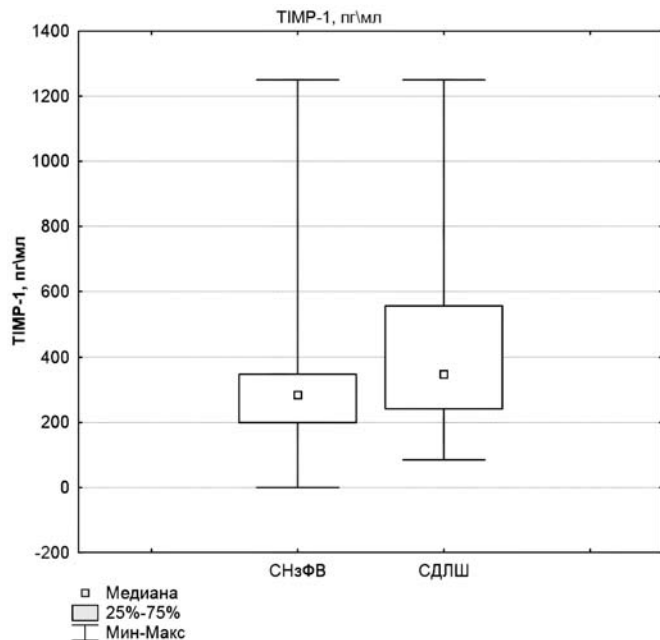


Рис. 1. Рівень ТІМП-1 залежно від фракції викиду ЛШ.

У хворих на ХСНзФВ, порівнюючи з групою СД ЛШ, встановили менший ЮЛП (на 32,5%, p=0,001), систолічний ТЛА (на 34,3%, p<0,001), співвідношення Е/Е_{анн} (на 29,2%, p=0,38) та вищу ФВ ЛШ (на 35,7%, p<0,001).

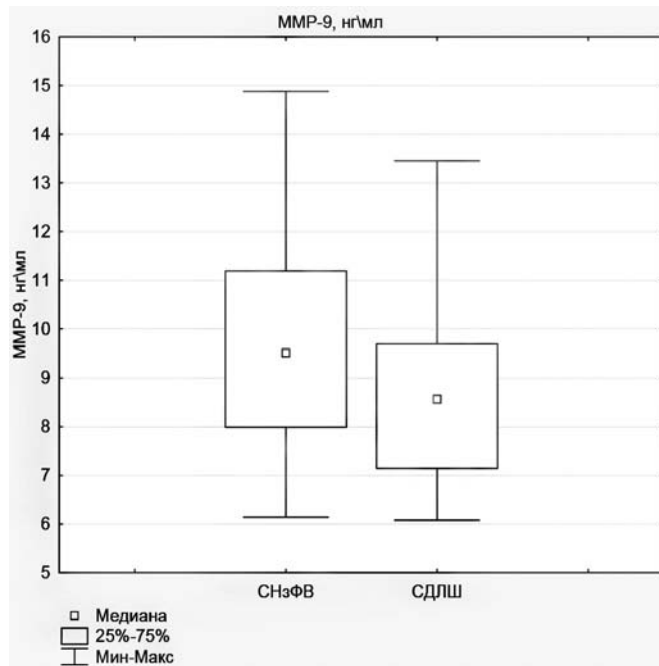


Рис. 2. Рівень ММП-9 залежно від фракції викиду ЛШ.

Кореляційний аналіз у групі хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ встановив наявність зв'язків РІСР із цистатином С (r=0,33; p=0,02), ММП-9 (r=-0,33; p=0,03).

У групі хворих на ХСН ішемічного генезу із СД ЛШ визначили взаємозв'язки ММП-9 із віком (r=-0,35; p=0,03), ФК СН (r=-0,42; p=0,009), Е/Е_{анн} (r=-0,88; p=0,01), ДАТ (r=0,83; p=0,01), ІМТ (r=0,43; p=0,02), ТІМП-1 – із цистатином С (r=0,67; p=0,001), ШКФ (r=0,32; p=0,04) (рис. 3), ІМТ (r=-0,36; p=0,03), ТЛАСист. (r=0,47; p=0,01), 3Х (r=0,52; p=0,001), NT-proBNP (r=0,71; p=0,0001).

Враховуючи біологічну функцію системи ММП/ТІМР, а також факт, що ММП-9 і ТІМР-1 експресуються в міокарді, можна припустити: дисбаланс у цій системі призводить до порушення структурної повноцінності ЕЦМ міокарда і по-

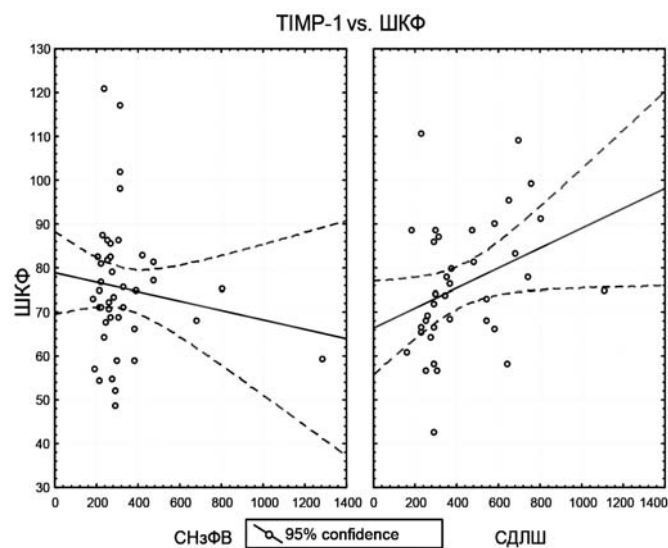


Рис. 3. Взаємозв'язки між ТІМП-1 і ШКФ у хворих на ХСН ішемічного генезу.



силює його функціональну неспроможність. Отже, результати дослідження свідчать, що для хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ характерне переважання процесів синтезу над деградацією колагену, а у випадку погіршення скоротливої здатності міокарда зниження обмінних процесів може призводити до розвитку дисбалансу у процесах обміну колагену ЕЦМ і прогресування хронічної серцевої недостатності.

Гомеостаз ЕЦМ є важливим фактором для нормальної структури і функції серця. Якщо синтез колагену регулюється різними факторами, то розвиток фіброзу залежить від балансу між ММП та їх тканинними інгібіторами [8]. Інформації про вплив ММП і ТІМП на морфологічні процеси ремоделювання міокарда і збільшення вмісту в міокарді колагену і фіброзної тканини надзвичайно мало, і вона має суперечливий характер. Протягом Framingham Heart Study виявили, що плазмовий рівень ММП-9 пов'язаний зі збільшенням кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка і збільшенням товщини стінки, а це вказує на потенційну роль ММП-9 як маркера деградації ЕЦМ і ремоделювання лівого шлуночка [9]. Radauceanu A. та ін. досліджували рівні аміно-термінального пропептиду колагену III типу, MMP-1, тканинного інгібітора металопротеїнази-1 та інтерлейкінів у 1009 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні RECOVER [10]. Позитивну кореляцію виявили між 2 класами маркерів (аміно-термінальним пропептидом колагену III типу з інтерлейкіном-18, ТІМП-1 з інтерлейкіном-18 і ММП-1 з інтерлейкіном-10). У скоригованій багатфакторній моделі, що поєднувала всі біомаркери, аміно-термінальний пропептид колагену III типу і ММП-1 були незалежними предикторами тесту з 6-хвилинною ходою. Серед біомаркерів тільки аміно-термінальний пропептид колагену III типу був незалежно пов'язаний зі смертністю та госпіталізацією внаслідок серцевої недостатності. Ці дані свідчать, що надмірний обмін позаклітинного матриксу асоціюється з ремоделюванням серця, погіршенням функціонального потенціалу та несприятливим прогнозом при серцевій недостатності [10]. Ці приклади підтверджують прогностичне значення плазмового вмісту ММП, ТІМП як показників наявності фіброзу на різних стадіях розвитку ХСН.

Обговорюється роль посиленого протеолізу й загибелі тубулярних клітин у механізмах розвитку ішемічної ниркової недостатності. На підставі досліджень останніх років визнана важлива роль ММП у розвитку ендотеліального ушкодження при гострій ішемії нирки. Зокрема, на моделі «ішемія-реперфузія» нирки у щурів показано, що підвищена активність ММП-9 супроводжується деградацією білка оклюдина в ендотеліальних клітинах, і це призводить до

посиленої проникності ендотелію [11].

Результати нашого дослідження показали, що у пацієнтів із ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ концентрація ММП-9 у сироватці крові була вище на 10,5% у порівнянні з групою хворих на ХСН із СДЛШ, що супроводжувалося значним зниженням вмісту ТІМП-1. Можна припустити, що підвищення активності ММП-9 і зниження ТІМП-1 при збереженій ФВ ЛШ є ознакою активації колагенолітичних процесів і свідчить про руйнування колагенової мережі. У результаті дезорганізації колагену I типу у хворих відбувається зміна співвідношення колагену в бік збільшення колагену III типу, що має високу еластичність, сприяє поліпшенню розтяжності міокарда й, імовірно, на початковій стадії ХСН є адаптивним механізмом. Зниження співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у хворих на ХСН призводить до розвитку фіброзу, який супроводжується порушенням систолічної та діастолічної функцій. Отже, фіброз із чинника компенсації на початкових стадіях стає важливим фактором патогенезу ХСН ішемічного генезу, що поступово прогресує, зі зниженням ФВ. Крім того, ми встановили взаємозв'язок між порушенням балансу ЕЦМ і маркерами ниркової дисфункції, що, напевно, пов'язано з розвитком фіброзу та тубулоінтерстиціального гломерулосклерозу і зумовлює розвиток кардіо-ренального синдрому.

Отже, останніми роками отримали підтвердження важливої ролі системи протеолізу у процесах формування фіброзу в серці та нирках, яке обґрунтовує нові підходи до кардіо-нефропротекції, включаючи цілеспрямований вплив на матриксні металопротеїнази та їх інгібітори.

Висновки

У хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка виявили дисбаланс у системі ММП/ТІМП, що призводить до порушення структурної повноцінності екстрацелюлярного матриксу міокарда, посилює його функціональну неспроможність та асоціюється з порушенням ниркової функції. Протягом кореляційного аналізу встановили значущі взаємозв'язки між параметрами системи ММП/ТІМП і ШКФ, цистатином С, що свідчить про роль порушення балансу ЕЦМ у розвитку дисфункції нирок у пацієнтів із ХСН ішемічного генезу.

Перспективи подальшого дослідження пов'язані з вивченням ланок регуляції стану екстрацелюлярного матриксу, а це дає змогу визначити прогностичні маркери, нові «мішені» фармакологічного впливу, розробити сучасну стратегію лікування захворювань серцево-судинної системи для профілактики та уповільнення розвитку хронічної серцевої недостатності.

Список літератури

1. Pellicori P. Heart failure with preserved ejection fraction / P. Pellicori, J. Cleland // *Clinical Medicine*. – 2014. – Vol. 14. – Suppl 6. – s22-s28.
2. Andersen M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Current Understandings and Challenges / M. Andersen, B. Borlaug // *Curr Cardiol Rep*. – 2014. – Vol. 16(7).
3. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective / W. Bradham, B. Bozkurt, H. Gunasinghe, et al. // *Cardiovasc Res*. – 2002. – Vol. 53. – P. 822–830.
4. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor / N. Sivasubramanian, M. Coker, K. Kurrelmeyer, et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 826–831.
5. Hamer R.A. The burden of chronic kidney disease / R.A. Hamer, A.M. El Nahas // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332. – P. 563–564.
6. Yang D.C. Imbalance of matrix metalloproteinases/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of fibronectin expression in



- patients with congestive heart failure / D.C. Yang, S.T. Ma, Y. Tan, et al. // *Cardiology*. – 2009. – Vol. 116. – №2. – P. 133–141.
7. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий та ін. // *Серцева недостатність*. – 2012. – №3. – С. 60–96.
 8. Inflammation and extracellular matrix protein metabolism: two sides of myocardial remodelling / M. Pauschinger, K. Chandrasekharan, J. Li, et al. // *Eur Heart J*. – 2002. – Vol. 4. – Suppl 1. – P. 49–53.
 9. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study / J. Sundström, J.C. Evans, E.J. Benjamin, et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2850–2856.
 10. Extracellular matrix turnover and inflammatory markers independently predict functional status and outcome in chronic heart failure / A. Radauceanu, C. Ducki, J.M. Virion, et al. // *J Card Fail*. – 2008. – Vol. 14. – P. 467–474.
 11. Ischemia injury alters endothelial cell properties of kidney cortex: stimulation of MMP-9 / A. Caron, R.R. Desrosiers, R. Béliveau, et al. // *Exp Cell Res*. – 2005. – Vol. 310. – P. 105–116.
- Remodeling in Transgenic Mice With Cardiac Restricted Overexpression of Tumor Necrosis Factor.** *Circulation*, 104(7), 826–831. doi:10.1161/hc3401.093154.
5. Hamer, R. (2006). The burden of chronic kidney disease. *BMJ*, 332(7541), 563–564. doi:10.1136/bmj.332.7541.563.
 6. Yang, D., Ma, S., Tan, Y., Chen, Y., Li, D., & Tang, B. et al. (2010). Imbalance of Matrix Metalloproteinases/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Loss of Fibronectin Expression in Patients with Congestive Heart Failure. *Cardiology*, 116(2), 133–141. doi:10.1159/000317245.
 7. Voronkov, L. G., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, H. V., Diadyk, O. I., Zharinov, O. Y., et al. (2012) Rekomendatsii z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostatnist*, 3, 60–96 [in Ukrainian].
 8. Pauschinger, M., Chandrasekharan, K., Li, J., Poller, W., Noutsias, M., & Tschope, C., et al. (2002). Inflammation and extracellular matrix protein metabolism: two sides of myocardial remodelling. *Eur Heart J*, 4(1), 49–53.
 9. Sundstrom, J. (2004). Relations of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 to Clinical Cardiovascular Risk Factors and Echocardiographic Left Ventricular Measures: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 109(23), 2850–2856. doi:10.1161/01.cir.0000129318.79570.84.
 10. Radauceanu, A., Ducki, C., Virion, J., Rossignol, P., Mallat, Z., & McMurray, J., et al. (2008). Extracellular Matrix Turnover and Inflammatory Markers Independently Predict Functional Status and Outcome in Chronic Heart Failure. *Journal Of Cardiac Failure*, 14(6), 467–474. doi:10.1016/j.cardfail.2008.02.014.
 11. Caron, A., Desrosiers, R., & Béliveau, R. (2005). Ischemia injury alters endothelial cell properties of kidney cortex: Stimulation of MMP-9. *Experimental Cell Research*, 310(1), 105–116. doi:10.1016/j.yexcr.2005.07.004.

References

1. Pellicori, P., & Cleland, J. (2014). Heart failure with preserved ejection fraction. *Clinical Medicine*, 14(6), s22-s28. doi:10.7861/clinmedicine.14-6-s22.
2. Andersen, M., & Borlaug, B. (2014). Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Current Understandings and Challenges. *Curr Cardiol Rep*, 16(7). doi:10.1007/s11886-014-0501-8.
3. Bradham, W. (2002). Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective. *Cardiovascular Research*, 53(4), 822–830. doi:10.1016/s0008-6363(01)00503-x.
4. Sivasubramanian, N., Coker, M., Kurrelmeyer, K., MacLellan, W., DeMayo, F., Spinale, F., & Mann, D. (2001). Left Ventricular

Відомості про авторів:

Сиволап В.Д., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет.
Лашкул Д.А., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: lashkul79@mail.ru.

Сведения об авторах:

Сиволап В.Д., д. мед. н., профессор, зав. каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.
Лашкул Д.А., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: lashkul79@mail.ru.

Information about authors:

Syvolap V.D., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University.
Lashkul D.A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: lashkul79@mail.ru.

Поступила в редакцию 18.02.2015 г.