

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(47\).2020.1](https://doi.org/10.34287/MMT.4(47).2020.1)**М. Я. Доценко, Л. В. Герасименко, С. С. Боев, І. О. Шехунова, О. В. Молодан, О. Я. Малиновська, О. В. Яценко***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна
Запорізький державний медичний університет
Запоріжжя, Україна***N. Ya. Dotsenko, L. V. Gerasimenko, S. S. Boev, I. A. Shekhunova, A. V. Molodan, A. Ya. Malinovskaya, O. V. Yatsenko***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine
Zaporozhye State Medical University
Zaporizhzhia, Ukraine*

БИОМАРКЕРИ СЕРЦЕВОГО ФІБРОЗУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Biomarkers of cardiac fibrosis in arterial hypertension

Резюме

У статті представлений огляд літератури, присвячений ролі міокардіального фіброзу в розвитку ремоделювання міокарду у хворих на артеріальну гіпертензію. Узагальнено інформацію про стан структури і функції позаклітинного матриксу в нормі і при патології. Відображено особливості виявлення біомаркерів фіброзу міокарду, доступних для визначення в циркулюючій крові.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, міокардіальний фіброз, позаклітинний матрикс, колаген, біомаркери.

Abstract

The article presents a review of the literature on the role of myocardial fibrosis in the development of myocardial remodeling in patients with arterial hypertension. Information about the state of the structure and function of the extracellular matrix in health and disease is generalized. The characteristics of myocardial fibrosis biomarkers detection in the circulating blood are reflected.

Keywords: arterial hypertension, myocardial fibrosis, extracellular matrix, collagen, biomarkers.

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) в даний час вважається неінфекційною пандемією, яка визначає структуру серцево-судинної захворюваності і смертності в світі [1, 2]. АГ індукує різні структурно-функціональні зміни серця, такі як ремоделювання міокарду, що включає гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ) і дилатацію, порушення систолічної та діастолічної функції, а також розширення кореня аорти, порушення коронарного резерву [3]. Однак мінімальні зміни в структурі серця можуть спостерігатися вже на ранніх етапах розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ), обумовлені збільшенням вмісту в міокарді фіброзної тканини, накопиченням колагену і порушенням транспорту іонів кальцію [4, 5]. Зокрема, порушення діастолічної функції ЛШ є раннім передвісником гіпертрофії ЛШ, що асоціюється

з міокардіальним фіброзом у хворих ГХ [6]. Підтвердженням цього може служити проведена як посмертна, так і прижиттєва біопсія міокарду, яка показала, що поряд з нерівномірним підвищенням маси міокарду відбувається підвищення об'ємної фракції інтерстиціального колагену міокарду у пацієнтів з початковою гіпертензією в порівнянні з нормотензивними пацієнтами [7].

Наявність діастолічної дисфункції згодом призводить до розвитку діастолічної серцевої недостатності (СН), що супроводжується зниженням розтяжності шлуночків при заповненні їх кров'ю в діастолу, підвищенням скоротливості передсердь, переважанню їх об'ємом [6]. Доведено, що саме прогресуюче розростання сполучної тканини в інтерстиції міокарду визначає перехід від безсимптомної діастолічної дисфункції до діастолічної СН, а регрес фіброзу може зменшити жорсткість міокарду [8].

На сьогоднішній день значно розширено уявлення про розвиток фіброзу і ролі міжклітинного (інтерстиціального) простору, пізніше названого екстрацелюлярним матриксом (ЕЦМ) в цьому процесі [9]. Виразність процесу фіброзоутворення міокарду важко досліджувати в умовах клінічної практики, оскільки потрібна морфологічна верифікація. Золотим стандартом виявлення інтерстиціального фіброзу міокарду є ендоміокардіальна біопсія з гістологічним дослідженням. Однак, виконання прижиттєвої біопсії пов'язане з високим ризиком ускладнень, в зв'язку з чим різко обмежена в умовах клінічної практики [10]. Альтернативою морфологічному дослідженню є визначення циркулюючих біохімічних маркерів синтезу і деградації колагену в периферичній крові.

Дослідження біомаркерів міокардіального фіброзу дозволяє дати непряму оцінку структурної реконструкції ЕЦМ на ранніх етапах АГ, а також використовується для скринінгу, діагностики, прогнозування перебігу хвороби; та в даний час є актуальним напрямком в кардіології.

Структура і функція позаклітинного матриксу міокарду в нормі.

У нормі міокард здорової людини складається з кількох типів клітин: кардіоміоцитів, фібробластів, ендотеліальних клітин і клітин гладкої мускулатури. Переважна більшість клітин сполучно-тканинного компоненту міокарду представлено фібробластами – 90–95% [11]. Функція серцевих фібробластів полягає в продукції макромолекул матриксу, включаючи колаген і головні структурні білки, а також ряд цитокінів і ферментів, в тому числі матриксних металопротеїназ (ММП) і їх тканинного інгібітору (ТІМП), які впливають на оборот ЕЦМ [12]. Позаклітинний матрикс являє собою складну сітчасту структуру, що складається переважно з білків і вуглеводів, і розглядається в даний час як ключовий регулятор організації тканин і гомеостазу [13]. Колаген – основний структурний фібрилярний білок ЕЦМ, який визначає механічну міцність тканини. Відомо понад 25 різних колагенових α -ланцюгів, кожний з яких кодується своїми генами [14, 15].

ЕЦМ міокарду переважно представлений колагеном I типу (близько 85%), який визначає його жорсткість, пружність, і колагеном III типу, який визначає еластичність. Решта типів колагену (II, IV – VI) в нормі в серцевому м'язі представлені в незначній кількості. Колагени I і III типу синтезуються в активованих фібробластах і ендотеліоцитах, а їх співвідношення в фізіологічних умовах досить стабільно.

Іншим структурним білком є еластин – гідрофільний білок, що синтезується фібробластами і гладком'язовими клітинами, що відповідає за здатність тканини до розтягування і її еластичності.

У структуру ЕЦМ ще входять глікопротеїни – фибронектин і ламінін, які обумовлюють адгезію, міграцію, ріст і диференціювання клітин і забезпечують їх зв'язок з матриксом [16]. Волокна і клітини позаклітинного матриксу укладені в гелеобразну субстанцію – основна речовина, що представляє собою метаболічну, інтегративно-буферне багатокомпонентне середовище, що дозволяє позаклітинному матриксу бути зоною трансмісії – передачі інформації (сигналів) від регуляторних систем організму до клітин [14].

Маркери балансу колагену діляться на: маркери утворення (синтезу) і розпаду (деградації). Відомо, що в нормі продукція колагену фібробластами відбувається активніше, ніж його деградація.

Колаген I типу являє собою триспиральний білок, що синтезується у вигляді попередника – проколагену, в ході утворення якого відбувається ферментативне відщеплення N- і C-термінальних пропептид (PINP і PICP). Сформована молекула колагену I типу приєднується до зростаючої колагенової фібрили, а PICP і PINP залишаються в позаклітинній рідині. Співвідношення між кількістю колагену, що накопичується в ЕЦМ і кількістю PICP або PINP, що надходять в системний кровоток, теоретично дорівнює 1, тому за рівнем пропептид можна судити про здатність фібробластів синтезувати колаген I типу в нормі і при патології. PICP характеризується переважно кардіальним походженням і має високий кореляційний зв'язок з морфологічними методами визначення фіброзу міокарду [14]. Метаболізм продуктів синтезу колагену відбувається в печінці: на клітинах печінкових синусоїдів є специфічні рецептори, за допомогою яких здійснюється елімінація PICP і PINP з кровотоку.

ММП представляють собою сімейство позаклітинних цинк-залежних протеолітичних ферментів (ендопептидаз), які беруть участь в процесах розщеплення різних компонентів ЕЦМ. Ці білки експресуються ендотеліальними, гладком'язовими клітинами і клітинами фібробластичного ряду практично у всіх тканинах. Вони секретуються в міжклітинний простір у вигляді неактивного проферменту, потім активуються під дією інших протеаз і функціонують в фізіологічних умовах тканинної перебудови. Колагенолітична активність ММП вперше була виявлена в 1962 році. На сьогоднішній день відомо більше 30 ММП, які в залежності від структури і/або субстратної специфічності розділені на п'ять підгруп: колагенази (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18), желатинази (ММП-2 і ММП-9), стромолізіну (ММП-3, ММП-10, ММП-11), металоеластази (ММП-12) і мембранозв'язані ММП (МТ1-ММП\ММП-14). Металопротеїнази функціонально протидіють ТІМП, які, необоротно зв'язуючи активні ділянки на молекулах металопротеїназ, перешкоджають

їх взаємодії з колагеном [17, 18].

Сімейство ТІМП складається з 4 ферментів, що представляють собою білки, які пригнічують активність ММП, зв'язуючись з ними в співвідношеннях 1:1. У структурі ТІМП виділяють N- і C-кінцеві домени. ТІМП інгібують протеолітичні ферменти шляхом взаємодії з активним центром ММП, за це відповідає амінокислотна послідовність N-кінцевого домену інгібітору. Чітко вираженої специфічності ТІМП для певної ММП немає, проте ТІМП-2 виражає деяку ступінь спорідненості до ММП-2, а ТІМП-1 для ММП-9 [19, 20].

Синтезу колагену сприяють профіброгенні фактори росту, в тому числі трансформуючий фактор росту- β 1 (ТФР- β 1), а деградація колагену здійснюється членами сімейства ММП [21]. Представники сімейства трансформуючих ростових факторів – бета були виділені з тромбоцитів і охарактеризовані більше 20 років тому. Цей ростовий фактор представлений у вигляді п'яти ізоформ [22]. Представники цього сімейства впливають на значну кількість видів клітин і беруть участь в регуляції росту клітин, їх диференціювання і апоптозу, а також в модуляції імунної системи. Джерелами ТФР- β вважаються в основному макрофаги і моноцити, які містять його постійно, але секретують тільки при активації [21]. ТФР- β також можуть продукувати і інші види клітин, наприклад тучні клітини, нейтрофіли, фібробласти, ендотеліоцити, еозинофіли, а також клітини багатьох видів злоякісних пухлин [23]. У серці найбільш поширений ТФР- β 1. Основними кардіальними ефектами ТФР- β 1 є гіпертрофія, фіброз і апоптоз, також даний цитокін контролює виробництво і склад ЕЦМ. Значущим механізмом регуляції синтезу ТФР- β вважається зміна його форми з латентної в активну. Активація гена ТФР- β 1 відбувається у відповідь на пошкодження тканин [21]. ТФР- β надає свій біологічний ефект при зв'язуванні з рецепторами на мембрані клітини.

Таким чином, ЕЦМ є активною структурою, в якій постійно відбуваються процеси синтезу *de novo* її структурних компонентів і паралельно – їх деградації, що здійснюється переважно за участю ферментів, що знаходиться під складним регуляторним впливом різних медіаторів і цитокінів, метаболічних впливів.

Структура і функція позаклітинного матриксу міокарду при патології.

В даний час активно вивчаються маркери і механізми міокардіального фіброзу, ремоделювання міокарду, які вважаються одними з провідних механізмів в патогенезі розвитку і прогресуванні діастолічної недостатності у пацієнтів з АГ [3, 15]. Під фіброзом міокарду розуміють патологічний стан, який супроводжується надмірним відкладенням колагену в міокарді за рахунок переважання процесів його синтезу над розпадом [6, 9, 24, 25].

Основним наслідком фіброзу є зниження податливості шлуночків за рахунок збільшення числа волокон колагену, і порушення його властивостей. У гіпертрофованому міокарді зменшується вміст «еластичного» колагену III типу і збільшується вміст «жорсткого» колагену I типу.

У ремоделюванні позаклітинного простору головну роль відіграють гуморальнозалежні фактори, серед яких центральне значення мають ангіотензин II (АТІІ), ендотелін-I і альдостерон [8]. Ангіотензин II стимулює зростання фіброзу як безпосередньо, так і опосередковано, через вплив на рівень профіброгенних пептидних факторів росту, таких як інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) і ТФР- β 1. Активація цих гуморальних факторів сприяє проліферації фібробластів, впливає на синтез інгібіторів протеаз, які пригнічують активність ТІМП і формування дисбалансу в процесі продукції і деградації колагену з його надмірним накопиченням в інтерстиціальному просторі [9, 26]. Ангіотензин II блокує активність ММП, головним чином, за рахунок збільшення вироблення фібробластами інгібітору активатора плазміногену-1, а клітинами ендотелію – тканинного інгібітору ММП-1 [27].

Також одним з головних чинників фіброгенезу є альдостерон. Альдостерон, як і ангіотензин II посилює ріст і проліферацію фібробластів, а також синтез фібробластами колагену I і III типів. Крім того, альдостерон збільшує вироблення ендотеліальними клітинами ТІМП-1, а фібробластами – інгібітору активатора плазміногену-1 і трансформуючого ростового фактору- β як потужних стимуляторів синтезу колагену і блокує активності металопротеїнази [22, 27].

Розвитку фіброзу – зростанню білків ЕЦМ сприяють ММП-1, активність яких скоординована їх взаємодією з ТІМП. Активація ММП представляє початковий етап ремоделювання міокарду при адаптивних відповідях на зміни навантаження. Це, найчастіше поєднується зі зменшенням концентрації ТІМП і веде до руйнування частини взаємозв'язків колагену і зростанню продукції колагену I і III типів [25, 28].

Таким чином, інтерстиціальний фіброз проявляється порушенням концентрації сироваткових біомаркерів фіброзу міокарду при АГ, що дає можливість побічно оцінити структурну реконструкцію ЕЦМ в таких пацієнтів.

Біомаркери фіброзу міокарду в діагностиці і прогнозі артеріальної гіпертензії в сучасних дослідженнях.

У літературі широко представлені дані досліджень, присвячених вивченню інформативності визначення сироваткових маркерів порушення обміну колагену в діагностиці міокардіального фіброзу.

В даний час накопичено чимало даних про роль ММП і їх інгібіторів у розвитку нефрологічних, серцево-судинних захворювань (ішемічної

хвороби серця, кардіоміопатії, хронічної СН, інсульту, аневризми аорти), у хворих на цукровий діабет II типу [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37].

Найбільша кількість робіт присвячена зв'язкам ММП і їх інгібіторів з виразністю процесів ремоделювання міокарду та ураженням органів-мішеней у хворих АГ. В результаті цих досліджень встановлено, що у пацієнтів з АГ і гіпертрофією ЛШ підвищений рівень ТІМР і знижений рівень ММР відносно здорових осіб [12, 38, 39]. Тобто на тлі підвищеної продукції колагену у хворих АГ не відбувається адекватної його позаклітинної утилізації, що призводить, відповідно, до формування міокардіального фіброзу і відповідній клінічній картині захворювання.

У дослідженні Valente F.M. і співавт. було показано значне підвищення концентрації ММР-9 в плазмі при гострих судинних змінах внаслідок гіпертонічного кризу в порівнянні з контрольною групою [40].

Аналогічні результати були отримані в роботах Appel G. B. і співавт. і Brower G. L. в яких також підтверджувався дисбаланс змісту ММП-1 і ТІМР-1 у пацієнтів з АГ [41, 42]. У дослідженні Lindsay M.M. і співавт. найбільш значний спад утилізації колагену визначався у пацієнтів з АГ і ГЛШ на відміну від пацієнтів з АГ без ГЛШ. За даними цих авторів встановлено прямі значущі взаємозв'язки рівня ТІМР-1 з доплерографічними показниками діастолічної дисфункції ЛШ [12]. За результатами багатьох досліджень встановлено, що ТІМР-1 відіграє істотну роль в регулюванні структури і функції ЛШ і, отже, є маркером фіброзу і ремоделювання серця [12, 43]. За результатами епідеміологічного дослідження Framingham Heart Study встановлено позитивні кореляційні взаємозв'язки вмісту ТІМР-1 з параметрами гіпертрофії ЛШ і зворотні взаємозв'язки активності ТІМР-1 з систолічною функцією ЛШ [44]. Аналогічні результати були отримані в дослідженні Wang Zuo Lei, де знайдені зворотні кореляції між рівнем ТІМР-1 і фракцією викиду ЛШ, при цьому хворі з меншою фракцією викиду і більшою тривалістю фібриляції передсердь мали більш високі значення ММП-9 [45]. У дослідженні Ahmed S. H. і співавт. було встановлено, що збільшення ТІМР-1 має високу чутливість і специфічність для прогнозування діастолічної дисфункції у пацієнтів з АГ [46].

У проекті ASCOT встановлено, що вміст циркулюючих ММП-1 і ТІМР-1 в крові хворих АГ з ГЛШ суттєво відрізнялося від контролю, що дозволило авторам запропонувати використання досліджуваних біомаркерів як сурогатних точок у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком [47]. У своєму дослідженні Horps E. і співавт. встановили, що у пацієнтів з АГ при розвитку концентричної гіпертрофії рівень ТІМР-1 корелює з масою ЛШ і ступенем діастолічної

дисфункції, з підвищенням артеріальної жорсткості [48]. Однак в літературі також є дані про роботи, які не отримали подібних результатів [49]. У дослідженні Gai X., присвяченому вивченню показників фіброзу міокарду у 881 хворого АГ, показано, що ММР-9 грає важливу роль в патогенезі аритмії при ремоделюванні серця при АГ і у пацієнтів з підвищеним рівнем ММП-9 ризик фібриляції передсердь був значно вище [50]. В роботі Li M. рівень ММП-9 оцінювався в залежності від значень при різних стадіях фібриляції передсердь при АГ [51]. У всіх групах з фібриляцією рівень ММП-9 був вище, причому превалювала група з ідіопатичною ФП.

На сьогоднішній день у багатьох дослідженнях показана значна роль ТФР- β 1 у формуванні ремоделювання міокарду ЛШ при АГ фактами про його потужні гіпертрофічні і профіброгенні ефекти. З дією ТФР- β 1 пов'язують формування інтерстиціального фіброзу і зниження еластичних властивостей міокарду та судин при АГ [52, 53]. У своєму дослідженні Lopezrena I.L. і співавт. визначили, що ТФР- β 1 тісно корелював з прогресуванням гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з АГ і здатний регулювати активність ТІМР-1 [54].

У дослідженні Fukuda N. визначена активація синтезу ТФР- β 1 на зростання артеріального тиску [55]. Відомо, що ТФР- β 1 зростає більш ніж в 3 рази у пацієнтів з АГ на відміну від здорових осіб. Також, у пацієнтів з АГ виявлено збільшення концентрації ТФР- β 1, що корелює з маркером активності продукції колагену типу I [56].

Значення ТФР- β 1 в діагностиці діастолічної дисфункції ЛШ при АГ було вивчено Fumitaka Kuwahara et al. в 2002 р. в експерименті на щурах з штучно створеної АГ, яким були введені анти-ТФР- β 1 нейтралізуючі антитіла. Було встановлено, що введення нейтралізуючих антитіл призводило до зворотного розвитку діастолічної дисфункції за рахунок зниження міокардіального фіброзу і утворення колагену I і III типів, в той же час, не впливаючи на гіпертрофію кардіомиоцитів. Отримані дані в цьому дослідженні підтверджують, що ТФР- β 1 може використовуватися в діагностиці міокардіального фіброзу [53].

У дослідженні Ramon Querejeta et al. встановлено сильний кореляційний зв'язок між міокардіальним фіброзом, гістологічно оціненим при біопсії міокарду і сироватковим рівнем P1CP у пацієнтів з АГ, причому визначення останнього було більш інформативним в диференційній діагностиці ступеня вираженості міокардіального фіброзу в порівнянні з ехокардіографічним методом [57]. Аналогічні результати були отримані в дослідженні P. Collier et al., де встановлено, що при АГ рівень P1CP достовірно вище, ніж у нормотензивних пацієнтів [58].

У дослідженні Mesut Demir et al. встановили, що визначення концентрації P1CP в периферичній крові може служити діагностичним мар-

кером наявності гіпертрофії і діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з АГ [59]. У дослідженні Macías-Blanco C. et. al., було виявлено прямий кореляційний зв'язок високого ступеня між циркулюючим біомаркером метаболізму колагену P1CP в сироватці крові і індексом маси міокарду ЛШ ($r = 0,631$, $p < 0,0001$) і між P1CP і діастолічною дисфункцією у пацієнтів з АГ [60]. У той же час, в дослідженні SILVHIA було показано, що рівень маркера P1CP не залежав від ступеня гіпертрофії ЛШ [61]. В інших дослідженнях відзначено, що більш вагомим фактором за рівнем концентрації P1CP в плазмі є наявність діастолічної дисфункції ЛШ [62, 63]. У пацієнтів з цукровим діабетом II типу наявність діастолічної дисфункції ЛШ також супроводжувалася елевацією рівня P1CP [64].

У науковій роботі Колесника М. Ю. було показано, що у чоловіків з АГ в порівнянні з практично здоровими чоловіками реєструвався достовірно вищий рівень С термінального фрагмента проколагену I типу, що мав прогностичну цінність на етапі виявлення доклінічної СН у таких пацієнтів [65]. За підсумками клінічного дослідження рівень P1CP, ТІМП-1 мав предикторну цінність щодо ризику прогресування фібриляції передсердь у пацієнтів з АГ. Так, ризик переходу аритмії в хронічну форму збільшувався при концентрації P1CP понад 128–133 нг/мл (Se 70–73%

і Sp 62–75%), при концентрації ТІМП-1 менш 490 нг/мл (Se 67–78%, Sp 69–75%).

Ряд проведених досліджень показує збільшення концентрації P1CP в сироватці крові хворих хронічною СН з переважно систолічною дисфункцією. Причому рівень P1CP корелював з розмірами ЛШ, часом ізволемічного розслаблення і товщиною стінок [66].

Таким чином, визначення сироваткових маркерів процесів колагенування дозволяє з високою достовірністю судити про ступінь вираженості міокардіального фіброзу у пацієнтів з АГ.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

На сьогоднішній час доведено, що структурна перебудова екстрацелюлярного матриксу міокарду відіграє найважливішу роль в патогенезі ремоделювання міокарду у пацієнтів на артеріальну гіпертензію. Вивчення рівня біомаркерів обміну колагену і фіброзоутворення є одним з найбільш доступних та інформативних методів визначення порушення дисбалансу в синтезі і розпаді колагену, що дозволить оптимізувати ранню діагностику і визначити тактику ведення цих пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

REFERENCES

1. Marchal S, Arnoud WJ van't Hof, Hollander M The new European guideline on cardiovascular disease prevention; how to make progress in general practice? *Eur. J. Gen. Pract.* 2018; 24 (1): 57–59. DOI: 10.1080/13814788.2017.1401063.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380 (9859): 2224–260. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8).
3. Ketepe-Arachi T, Sharma S Cardiac Fibrosis in Hypertension. *J. Hypertens. Manag.* 2017; 3 (1): 3: 023. DOI:10.23937/2474-3690/1510023.
4. Kalyuzhin VV, Teplyakov AT, Solovtsov MA et al. Left ventricular remodeling: one or more scenarios? *Bulleten' sibirskoj mediciny.* 2016; 15 (4): 120–139. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-4-120–139.
5. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol. Aspects. Med.* 2019; 65: 70–99. DOI: 10.1016/j.mam.2018.07.001.
6. Miklishanskaya SV, Mazur NA, Shestakova NV Mechanisms of myocardial fibrosis formation. *Medicinskij sovet.* 2017; 12: 75–81. DOI: [org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81).
7. Ciulla M, Paliotti R, Hess D Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: Endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 1997; 10 (6): 1–11.
8. Ovchinnikov AG, Ozhereleva MG, Ageev FT Left ventricular fibrosis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Neotlozhnaja kardiologija.* 2015; 4: 11–26.
9. Ma ZG, Yuan YP, Wu HM et al. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis. *Int. J. Biol. Sci.* 2018; 14: 1645–57. DOI: 10.7150/ijbs.28103.
10. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *J Circulation.* 2010; 122: 900-909. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924167.
11. Travers JG, Kamal FA, Jeffrey Robbins et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ. Res.* 2016; 118: 1021–104 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
12. Lindsay MM, Maxwell P, Dinn FG TIMP-1: marker of left ventricular diastolic dysfunction

- and fibrosis in hypertension. *Hypertension*. 2002; 40 (2): 136–41. DOI: 10.1161/01.hyp.0000024573.17293.23.
13. Tush EV, Eliseeva TI, Khaletskaya OV et al. Extracellular matrix markers and methods for their study (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2019; 11 (2): 133–149, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.20>.
14. Casals G, Fernández-Varo G, Melgar Lesmes P et al. Factors Involved in Extracellular Matrix Turnover in Human Derived Cardiomyocytes Cell. *Physiol. Biochem*. 2013; 32: 1125–1136.
15. Osipova OA, Plaksina KG, Komisov AA et al. Pathogenetic mechanisms of myocardial extracellular matrix involvement in heart remodeling in patients with chronic heart failure. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*. 2015; 219 (22): 18–25.
16. Eschalier R, Fertin M, Fay R et al. Extracellular matrix turnover biomarkers predict left ventricular remodeling after myocardial infarction (insights from the REVE-2 study). *European Heart Journal*. 2013; 34 (1): 4232.
17. Lin YH, Shiao YC, Yen RF et al. The relation between myocardial cyclic variation of integrated backscatter and serum concentrations of procollagen propeptides in hypertensive patients. *Ultrasound Med. Biol*. 2004; 30 (7): 885–891.
18. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv Pharmacol*. 2018; 81: 241–330. DOI: [org/10.1016/bs.apha.2017.08.002](https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002).
19. Jacob-Ferreira AL, Schulz R. Activation of intracellular matrix metalloproteinase-2 by reactive oxygen-nitrogen species: consequences and therapeutic strategies in the heart. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2013; 540 (1–2): 82–93.
20. Papazafiropoulou A, Tentolouris N Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. *HIPPOKRATIA*. 2009; 13 (2): 76–82.
21. Tuev AV, Vasilets LM, Khlynova OV et al. Role of collagen synthesis and degradation seromarkers, structural –functional heart parameters in prognosis of atrial fibrillation among patients with premature ventricular excitation syndrome. *Perm Medical Journal*. 2016. 33 (1): 28–34. DOI: [10.17816/pmj33128-34](https://doi.org/10.17816/pmj33128-34).
22. Meng X-M, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat. Rev. Nephrol*. 2016; 12: 325–338 DOI: [10.1038/nrneph.2016.48](https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.48).
23. Leask A Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis. TGF β , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ. Res*. 2010; 106 (11): 1675–80.
24. Parichatikanond W, Luangmonkong T, Mangmool S Therapeutic targets for the treatment of Cardiac Fibrosis and Cancer: Focusing on TGF- β Signaling. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020; 7: 1–18. DOI: [org/10.3389/fcvm.2020.00034](https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00034).
25. Park S, Nguyen NB, Pezhouman A et al. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets The *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2019; 209: 121–137. DOI: [org/10.1016/j.trsl.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.03.001).
26. Potekhina Y. Collagen Structure and Function. *Rossijskij osteopaticeskij zhurnal*. 2016; (1–2): 87–99. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>.
27. Schwartzberg S, Redfi eld MM, From AM et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 59: 442–51. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.09.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.062).
28. El-Aziz TA, Mohamed RH Matrix metalloproteinase -9 polymorphism and outcome after acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol*. 2017; 15 (227): 524–528.
29. De Boer IH, Rue TC, Hall YN et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *J. Am. Med. Assoc*. 2011; 305 (24): 2532–2539. DOI: [10.1001/jama.2011.861](https://doi.org/10.1001/jama.2011.861).
30. Afkarian M, Zelnick LR, Ruzinski J Urine matrix metalloproteinase-7 and risk of kidney disease progression and mortality in type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2015; 29: 1024–1031.
31. He T, Wang J, Wang XL et al. Association between the matrix metalloproteinase-9 rs3918242 poly-morphism and ischemic stroke susceptibility: a meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2017; 26 (5): 1136–1143.
32. Mittal B, Mishra A, Srivastava A et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease. *Adv. Clin. Chem*. 2014; 64: 1–72.
33. Löfsjögård J, Kahan T, Diez J et al. Biomarkers of collagen type I metabolism are related to B-type natriuretic peptide, left ventricular size, and diastolic function in heart failure. *Cardiovascular Medicine*. 2014; 6: 463–469. DOI: [10.2459/01.JCM.0000435617.86180.0b](https://doi.org/10.2459/01.JCM.0000435617.86180.0b).
34. Morishita T, Morishita T, Uzui H et al. Association between matrix metalloproteinase 9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2017; 4: 321–30. DOI: [org/10.1002/ehf2.12137](https://doi.org/10.1002/ehf2.12137).
35. Bautista-Lopez NL, Schulz R Matrix

metalloproteinases 2 and 9 as diagnostic tools in Chagas cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2014; 177 (1): 46–47.

36. Hamed GM, Fattah MF Clinical relevance of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; 21: 705–11. DOI: org/10.1177/1076029614567309.

37. Vitlianova K, Georgieva J, Milanova M et al. Blood pressure control predicts plasma matrix metalloproteinase-9 in diabetes mellitus type II. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11 (1): 85–91. DOI: 10.5114/aoms.2015.49208.

38. Marchesi C, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J.Hypertens.* 2012; 30: 3–6. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834d249a>.

39. Moskalenko MI The involvement of matrix metalloproteinase genes in the formation of arterial hypertension and its complications (review). *Nauchnyj rezul'tat. Medicina i farmacija.* 2018; 4 (1): 53–69. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69.

40. Valente FM, de Andrade DO, Cosenso-Martin LN et al. Plasma Levels of Matrix metalloproteinase-9 Are Elevated in Individuals With Hypertensive Crisis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20 (1): 132. DOI: 10.1186/s12872-020-01412-5.

41. Appel GB Angiotensin II receptor antagonists: role in hypertension, cardiovascular disease and renoprotection. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2004; 2: 105–115.

42. Brower GL, Levick SP, Janicki JS Inhibition of matrix metalloproteinase activity by ACE inhibitors prevents left ventricular remodeling in a rat model of heart failure. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007; 292:3057-3064.

43. Timms PM, Wright A, Maxwell P et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels are elevated in essential hypertension and related to left ventricular hypertrophy. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15:269-272.

44. Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ et al. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study. *EHJ.* 2004; 25: 1509–16.

45. Wang Zuo Lei., et. al. The Correlations between Circulating Levels of Myocardial Collagen Metabolism Markers and the Pattern of Atrial Fibrillation. Anhui Medical University. – Master's thesis. – 2011;

46. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR et. al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between

changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2006; 113: 2089–2096.

47. Tayebjee MH, Nadar S, Blann AD Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypert* 2004; 17: 764–769.

48. Hopps E, Lo Presti R, Caimi G Metalloproteases in Arterial Hypertension and their Trend after Antihypertensive Treatment. *Kidney Blood Press Res.* 2017; 42: 347–357.

49. Li-Saw-Hee FL, Edmunds E, Blann AD Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension. Relationship to left ventricular mass and antihypertensive therapy. *Int. J. Cardiol.* 2003; 79: 49–52.

50. Li M, Yang G, Xie B, et al. Changes in matrix metalloproteinase-9 levels during progression of atrial fibrillation. *J Int Med Res.* 2014; 30 (2): 224.

51. Gai X, Lan X, Luo Z et al. Association of MMP-9 gene polymorphisms with atrial fibrillation in hypertensive heart disease patients. *Clin Chim Acta.* 2009; 408 (1–2): 105–109.

52. Saseen J, Turner C, Russell R What is the best regimen for newly diagnosed hypertension? *J. Fam. Pract.* 2005; 3: 281–282.

53. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K et al. Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation.* 2002; 106: 130–135.

54. Loperena IL, Gonzalez AH From left ventricular hypertrophy to heart failure in hypertensive patients. *J. Hypertension.* 2006. 24 (4): 147–153.

55. Fukuda N Molecular mechanisms of the exaggerated growth of vascular smooth muscle cells in hypertension. *J. Atheroscler. Thromb.* 1997; 4: 65–72.

56. Krauser DG, Devereux RB Ventricular hypertrophy and hypertension: prognostic elements and implications for management. *Herz.* 2006; 31: 305–316.

57. Querejeta R, Varo N, B López et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000; 101 (14): 1729–1735. DOI: 10.1161/01.cir.101.14.1729.

58. Collier P, Watson CJ, Voon V et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13 (10): 1087–1095. DOI: org/10.1093/eurjhf/hfr079
59. Demir M, Acarturc E, Inal T Procollagen type I carboxyterminal peptide shows ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Cardiovascular pathology.* 2007; 16 (2): 69–74.
60. Macías-Blanco C, Fatela-Cantillo D, Jiménez-Jiménez L et al. Left ventricular mass, diastolic function and collagen metabolism biomarkers in essential hypertension. *Med Clin (Barc).* 2011; 138 (4): 139–144. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.05.027.
61. Müller-Brunotte R, Kahan T, López B et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J. Hypertens.* 2007; 25 (9): 1958–1966.
62. Martos R., Baugh J., Ledwidge M. et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation.* 2007; 115 (7): 888–895.
63. Koh YS, Jung HO, Park MW et al. Comparison of left ventricular hypertrophy, fibrosis and dysfunction according to various disease mechanisms such as hypertension, diabetes mellitus and chronic renal ailure. *J. Cardiovasc. Ultrasound.* 2009. 17 (4): 127–134.
64. Ihm SH, Youn HJ, Shin DI et al. Serum carboxy-terminal propeptide of type I procollagen (PIP) is a marker of diastolic dysfunction in patients with early type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Cardiol.* 2007; 122 (3): 36–38.
65. Kolesnyk M.Yu. Diagnostic accuracy of C-terminal fragment of type I procollagen in detection of hidden heart failure in hypertensive males. *Medichni perspektivi.* 2015; XX (1): 35–41.
66. Grigoriadi NE Vasilets LM, Tuev AV et al. Predicting the transformation of recurrent atrial fibrillation into chronic atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2014; 2 (16): 18–22. DOI: org/10.20514/2226-6704-2014-0-2-18-22.

Стаття надійшла до редакції 25.10.2020