

Типы гипертрофии миокарда левого желудочка и система матриксных металлопротеиназ у пациентов с клапанными пороками

¹Н.С. Гончарова, ¹О.М. Моисеева, ²Г.М. Алешина, ¹Е.В. Шляхто

¹ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологии», Санкт-Петербург

²ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Резюме

Работа посвящена исследованию содержания матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и ее ингибитора (ТИМП-1) в сыворотке крови больных с аортальным стенозом и митральной или аортальной недостаточностью, а также анализу связи типа гипертрофии миокарда левого желудочка с изменениями в системе ММП/ТИМП. Показано, что у пациентов с объемной перегрузкой левого желудочка (митральная или аортальная недостаточность) соотношение ММП/ТИМП в сыворотке крови было высоким за счет преобладания ММП-9. Увеличение индекса ММП-9/ТИМП-1 было тесно связано с нарастанием конечно-диастолического размера левого желудочка. Наиболее ярко дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ был выражен при мезенхимальной дисплазии. У пациентов с гипертрофией миокарда, вызванной нагрузкой давлением (аортальный стеноз), баланс в системе ММП/ТИМП в сыворотке крови смещен в сторону блокады ММП, что может свидетельствовать о потере контроля над избыточным образованием стромы. Кроме того, повышение сывороточного уровня ТИМП-1 при аортальном стенозе было ассоциировано со снижением сократительной способности левого желудочка.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, гипертрофия левого желудочка, клапанная патология.

Type of left ventricular hypertrophy and matrix metalloproteinase in patient with valvular disease

N.S. Goncharova, O.M. Moiseeva, G.M. Aleshina, E.V. Shlyakhto

Resume

The study objective was to investigate serum concentrations of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitor (TIMP-1) in patients with aortic stenosis and mitral or aortic regurgitation. It was revealed that serum MMP-9 and TIMP-1 levels correlated with type of left ventricular hypertrophy. In patient with mitral or aortic regurgitation (volume load) MMP/TIMP ratio was increased due to prevalence of MMP-9. Increased serum MMP-9/TIMP-1 index was related to enlargement of left ventricular end-diastolic volume. The greatest disbalance in matrix metalloproteinase system was observed in patients with inherent connective tissue disease. In patients with pressure load hypertrophy (aortic stenosis) serum MMP blockade prevalence was observed, which promoted heart fibrosis development. Furthermore, increased serum TIMP-1 level was associated with decreased left ventricular ejection fraction in patients with aortic stenosis.

Key words: matrix metalloproteinase, left ventricular hypertrophy, valvular disease.

Статья поступила в редакцию: 15.11.07. и принята к печати: 16.12.07.

Ежегодно в стационарах европейских стран умирает от 10 до 20% пациентов с клиникой умеренной и около 40% больных с клиникой тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Наиболее значимым предиктором развития ХСН является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). При этом концентрический тип ремоделирования миокарда является наиболее прогностически неблагоприятным в отношении частоты развития сердечно-сосудистых событий: 3,53 случая на 100 пациентов в год против 2,56 при эксцентрическом варианте ГЛЖ [2]. Развитие ГЛЖ является естественной компенсаторной реакцией, возникающей в ответ на увеличение нагрузки давлением или объемом. Физиологический смысл развития гипертрофии кардиомиоцитов — обеспечение наиболее экономичного режима функционирования за счет увеличения сократительного

потенциала существующих клеток. Кроме того, в соответствии с законом Лапласа гипертрофия миокарда призвана уменьшить гемодинамический стресс на стенку левого желудочка при перегрузке давлением. На клеточном уровне гипертрофия кардиомиоцитов тесно связана с изменением стромального компонента сердца, так как повышение жесткости миокарда служит дополнительным механизмом, направленным на уменьшение растяжения миокарда и предупреждение его дилатации [3]. Однако развитие сердечного фиброза определяется не только активным синтезом коллагена в миокарде, но и нарушением процессов его деградации. Разрушение коллагена происходит с участием эндогенных протеиназ, среди которых основное значение имеют матриксные металлопротеиназы (ММП) [4]. Большинство исследований, посвященных изучению роли ММП и их инги-

биторов в процессах ремоделирования миокарда ЛЖ в условиях нагрузки объемом или давлением, выполнено на экспериментальном материале [5].

Оценка диагностической значимости определения сывороточной концентрации ММП-9 и ее тканевого ингибитора I типа (ТИМП-1) при различных типах ГЛЖ на примере пациентов с аортальным стенозом (АС) и митральной недостаточностью (МН) или аортальной недостаточностью (АН) и послужила целью настоящего исследования.

Материалы и методы

За период с октября 2004 по февраль 2006 в открытое проспективное контролируемое исследование включено 52 пациента с гемодинамически значимыми изолированными неревматическими клапанными пороками левых камер сердца. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от типа гемодинамической перегрузки левого желудочка: I группа (перегрузка давлением) – 34 пациента с изолированным АС, и II группа (перегрузка объемом) – 18 пациентов с АН (n=11) или МН (n=7).

Пациенты с инфекционным эндокардитом и ревматической болезнью сердца в исследование не включались. Этиология порока была верифицирована на основании результатов гистологического исследования интраоперационно полученного материала. В I группе преобладали больные с дегенеративным кальцинозом аортального клапана (АК) (64,7%), остальные 35,3% составляли пациенты с врожденным пороком сердца: двустворчатый АК с кальцинозом. Во II группе у большинства пациентов в генезе порока обнаружена мезенхимальная дисплазия, что обусловлено преобладанием больных с поражением митрального клапана (МК).

Средний возраст пациентов I группы составлял 60,6 ± 1,6 лет. Пациенты с объемной перегрузкой ЛЖ были значительно моложе (52,1 ± 2,7 лет). В обеих группах преобладали лица мужского пола. У больных группы АС чаще регистрировалось гемодинамически значимое поражение коронарных артерий (35,2%), по поводу которого выполнялось аортокоронарное шунтирование. Пациенты двух групп существенно не различались по частоте развития фибрилляции предсердий, тяжести ХСН, наличию сопутствующей артериальной гипертензии (АГ), курению и индексу массы тела (Табл.1).

Эхокардиографическое обследование проводилось на аппарате VINGMED, System Five (GE, США) по стандартному протоколу с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле R. Devereux (1977). Концентрацию ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом с помощью стандартного набора «Quantikine®» (R&D Systems, США) для ММП-9 и «BioSource» (Бельгия) для ТИМП-1. До проведения исследований пробы хранились при -70°C.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 6.0. Различия считались достоверными при p<0,05. Результаты представлены в виде M ± m.

Результаты

У пациентов с АН и МН гипертрофия миокарда носила эксцентричный характер, тогда как в группе АС отмечалась характерная концентрическая ГЛЖ (Табл.2). В обеих группах тяжесть гипертрофии миокарда определялась степенью гемодинамической перегрузки. ИММЛЖ был значительно выше в группе больных с объемной перегрузкой ЛЖ (355,9 ± 14,3 г/м² против 199,9 ± 8,1 г/м² в группе больных с АС; p<0,01). Высокий градиент давления на АК (г=0,37; p=0,03) и сопутствующая АГ приводили к формированию более выраженной ГЛЖ (ММЛЖ 372,8 ± 15,3 г у больных с АГ и 300,7 ± 28,8 г без АГ; p=0,03). Сопутствующая АГ у пациентов с АС не только приводила к увеличению ИММЛЖ, но и способствовала формированию концентрического типа ремоделирования миокарда. В группе перегрузки объемом тяжесть ГЛЖ зависела от степени клапанной регургитации. В настоящем исследовании не выявлено связи между тяжестью ГЛЖ и возрастом, полом пациентов, анамнезом курения, сопутствующей ИБС и наличием фибрилляции предсердий.

В обеих группах при увеличении ИММЛЖ отмечена тенденция к снижению глобальной сократительной способности миокарда (I группа г=-0,29; p=0,09; II группа г=-0,48; p=0,05) и нарастанию функционального класса ХСН (ФК ХСН) у пациентов группы АС (II ФК при ИММЛЖ 173,7 ± 14,7 г/м²; III ФК при 209,2 ± 9,6 г/м²; IV ФК при 229,4 ± 9,9 г/м²; p=0,08). Не было выявлено связи

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ДВУХ ГРУПП

Группы	АС	АН+МН
Показатели	n=34	n=18
Возраст, лет	60,6 ± 1,6	52,1 ± 2,7*
женщины : мужчины	12 : 22	4:14
Дегенеративный кальциноз АК, %	64,7	16,7*
Двустворчатый АК, %	35,3	5,5*
Мезенхимальная дисплазия, %	0	77,8*
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3 ± 0,7	25,6 ± 4,5
Курение, %	23,5	27,7
Фибрилляция предсердий, %	25,9	41,6
ХСН II ФК, %	29,4	29,4
ХСН III ФК, %	64,7	58,8
ХСН IV ФК, %	5,9	11,8
Сопутствующие заболевания:		
Артериальная гипертензия, %	73,5	83,3
ИБС, %	35,2	5,5*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДАННЫХ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ДВУХ ГРУПП ДО ОПЕРАЦИИ

Группы	АС	АН+МН
Показатели	М ± m n=34	М ± m; n=18
Левое предсердие, мм	43,9 ± 0,9	51,8 ± 2,6*
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	50,7 ± 0,8	67,0 ± 1,5*
Конечно-систолический диаметр ЛЖ, мм	34,2 ± 0,3	45,6 ± 1,6*
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	14,4 ± 0,4	11,2 ± 0,5*
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	12,9 ± 0,3	10,9 ± 0,4
Фракция выброса, Simpson, %	63,1 ± 1,8	53,1 ± 2,7
Градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	110 ± 4,5	13 ± 3,6*
Аортальная регургитация, степень	-	3-4*
Градиент на митральном клапане, мм рт. ст.	1,7 ± 0,2	3,9 ± 0,7*
Митральная регургитация, степень	-	3-4*
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	31,2 ± 2,3	35,9 ± 2,8
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	199,9 ± 8,1	355,9 ± 14,3*
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,54 ± 0,02	0,33 ± 0,02*

Достоверность различий показателей до операции: * - $p < 0,01$

между сократительной способностью левого желудочка и толщиной стенок миокарда.

Обнаружены принципиальные различия в соотношении ММП-9/ТИМП-1 у пациентов с разными типами гемодинамической перегрузки ЛЖ (в I группе - $0,45 \pm 0,04$ против $1,23 \pm 0,01$ во II группе; $p < 0,01$). У пациентов с АС уровень ММП-9 был более низким по сравнению с пациентами группы объемной перегрузки ЛЖ, что, как известно, может способствовать депозиции коллагена в миокарде ($265,5 \pm 24,6$ нг/мл против $594,6 \pm 49,5$ нг/мл соответственно; $p < 0,01$). Концентрация ТИМП-1 в сыворотке крови значительно превышала нормативные значения в обеих группах (норма 92-116 нг/мл), причем была наибольшей у пациентов с перегрузкой давлением ($607,9 \pm 14,4$ нг/мл против $475,5 \pm 42,2$ нг/мл; $p < 0,01$). У пациентов с АС баланс ММП-9/ТИМП-1 смещен в сторону преобладания ТИМП-1 ($0,45 \pm 0,04$), что свидетельствует о повышенном ингибиторном контроле ММП и соответственно потере контроля над избыточным образованием экстрацеллюлярного матрикса. Снижение сократительной способности миокарда у больных с АС было ассоциировано с увеличением концентрации ТИМП-1 в сыворотке крови ($r = -0,45$; $p = 0,03$).

В группе пациентов с перегрузкой объемом показатель ММП-9/ТИМП-1 был высоким за счет преобладания ММП-9 ($1,23 \pm 0,01$). Выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией ММП-9 и ИММЛЖ ($r = 0,61$; $p = 0,02$). Рост показателя ММП-9/ТИМП-1 был ассоциирован с увеличением конечного систолического размера левого желудочка ($r = 0,67$; $p = 0,01$), конечного диастолического размера левого желудочка ($r = 0,67$; $p = 0,01$) и снижением глобальной сократительной способности миокарда (при ФВ < 60% $1,5 \pm 0,2$ и при ФВ > 60% $0,9 \pm 0,13$; $p = 0,03$). У пациентов с соединительнотканной дисплазией уровень ММП-9 был наибольшим ($626,1 \pm 64,6$ нг/мл по сравнению с $307,0 \pm 41,2$ нг/мл при склеродегенеративном поражении и $284,3 \pm 32,9$ нг/мл при кальцинозе двустворчатого аортального клапана; $p < 0,01$). В настоящем исследовании не выявлено связи между уровнем ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови и возрастом, полом, анамнезом ку-

рения, сопутствующей ИБС, наличием фибрилляции предсердий в обеих группах пациентов.

Обсуждение

Ремоделирование миокарда при аортальном стенозе и аортальной или митральной недостаточностях обусловлено различиями в напряжении стенки ЛЖ под действием разных типов нагрузки. При перегрузке давлением увеличивается систолическое напряжение стенки ЛЖ, в результате чего развивается концентрическая гипертрофия. Долгое время считалось, что если ГЛЖ и относительная толщина стенки ЛЖ не увеличиваются пропорционально давлению, то происходит избыточное систолическое напряжение стенки ЛЖ и повышенная постнагрузка приводит к снижению сократительной способности миокарда [7]. Однако в настоящем исследовании увеличение ИММЛЖ сопровождалось снижением глобальной сократительной способности миокарда и нарастанием тяжести ХСН. Аналогичные данные получены М.Кираги с соавторами (2005), который на примере 137 пациентов с изолированным гемодинамически значимым АС показал, что основным предиктором систолической дисфункции и развития ХСН является увеличение ИММЛЖ. Эти клинические наблюдения находят подтверждение и в эксперименте. У генетически-модифицированных животных с блокадой развития гипертрофии миокарда при хронической перегрузке давлением отсутствие достаточной ГЛЖ и нормализации систолического напряжения стенки ЛЖ не приводило к ухудшению функции ЛЖ [8].

При морфологическом исследовании миокарда ЛЖ у пациентов с АС выявлено, что с нарастанием тяжести ГЛЖ увеличивается доля фиброза и дегенерация кардиомиоцитов, что сопровождается повышением конечного диастолического давления ЛЖ и снижением фракции выброса ЛЖ [7]. Таким образом, экспериментальные и клинические наблюдения подвергают сомнению парадигму о необходимости компенсаторной ГЛЖ и позволяют сделать вывод о том, что гипертрофия миокарда всегда носит дезадаптивный характер [1, 10, 11].

При перегрузке объемом увеличивается диастолическое напряжение стенки ЛЖ, что ведет к эксцентрической

гипертрофии и дилатации полости ЛЖ. Большой диастолический объем ЛЖ дает возможность поддерживать высокий сердечный выброс для сохранения адекватного ударного объема. Благодаря этой компенсаторной фазе, большинство пациентов остаются бессимптомными в течение десятилетий [12]. В отличие от перегрузки давлением ГЛЖ при перегрузке объемом менее выражена и сопряжена с уменьшением количества миофибрилл, что негативно влияет на сократительную способность миокарда [13].

Миокардиальный фиброз является основной причиной систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. В норме строма миокарда связывает кардиомиоциты между собой и другими клетками, помогает синхронизировать сокращение и расслабление во время систолы и диастолы [14]. При разрушении нормальной трехмерной сети внеклеточного матрикса изменяется геометрия ЛЖ, нарушаются клеточные контакты кардиомиоцитов, развивается дилатация ЛЖ и прогрессирует ХСН [15]. Состояние стромы миокарда регулируется системой ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМП). В нормальном миокарде ММП и ТИМП находятся в равном соотношении и их содержание крайне низкое [16]. Однако в патологических условиях содержание и соотношение ММП/ТИМП изменяются. Известно, что дилатация ЛЖ и прогрессирование ХСН сопровождается гиперпродукцией ММП и неадекватным ингибированием ТИМП [17]. Кроме того, повышенная активность ММП может выступать в качестве индуктора апоптотической гибели кардиомиоцитов, что вносит дополнительный вклад в развитие дисфункции миокарда [18].

В настоящем исследовании у пациентов с объемной перегрузкой соотношение ММП/ТИМП в сыворотке крови было высоким за счет преобладания ММП-9. Повышение индекса ММП-9/ТИМП-1 было ассоциировано с дилатацией ЛЖ и снижением глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ. Избыточное содержание ММП-9 и отсутствие адекватного контроля ТИМП-1 ведет к ремоделированию стромы миокарда и дилатации ЛЖ [5, 19]. Кроме того, одной из многочисленных причин дилатации ЛЖ при перегрузке объемом является нарушение структуры экстрацеллюлярного матрикса даже при отсутствии изменений в его содержании [14]. Так, например, ММП-9 по-разному расщепляет коллаген и эластин. Это ведет к изменению эластин/коллагенового соотношения, при котором нарушается синхронная работа кардиомиоцитов [17]. У пациентов с соединительнотканной дисплазией уровень ММП-9 был наибольшим. Причина данного феномена, вероятно, кроется во врожденных нарушениях синтеза и деградации белков экстрацеллюлярного матрикса.

С другой стороны, сниженная активность ММП при хронической перегрузке давлением может способствовать депозиции коллагена в миокарде в процессе ремоделирования [5]. В проведенном нами исследовании у пациентов с АС выявлено смещение баланса ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови в сторону блокады ММП-9, что может свидетельствовать о потере контроля над избыточным образованием стромы. Повышение сывороточного уровня ТИМП-1 при АС было тесно связано со снижением сократительной способности ЛЖ. Выявленная корреляционная зави-

симость не отражает прямую причинно-следственную связь. Однако ее можно объяснить с учетом результатов следующих экспериментальных и клинических наблюдений. При гистологическом исследовании миокарда ЛЖ у пациентов с АС и у экспериментальных животных с лигированной аортой степень фиброза была прямо пропорциональна уровням ТИМП-1 и ТИМП-2 [5, 20, 21]. А увеличение доли фиброза и дегенерации кардиомиоцитов при клинко-морфологических сопоставлениях сопровождается снижением фракции выброса ЛЖ [9]. Таким образом, содержание ТИМП-1 в сыворотке крови может косвенно свидетельствовать о тяжести фиброзных изменений в миокарде и прогнозировать развитие ХСН. Так по данным S.H. Ahmed с соавторами (2006) у пациентов с ГЛЖ и признаками ХСН на фоне АГ уровень ТИМП-1 был значительно выше, чем у пациентов с АГ и без ГЛЖ [21].

Таким образом, исследование концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови у больных с клапанной патологией сердца может отражать характер и направленность ремоделирования миокарда. Предполагается, что система ММП в будущем может стать точкой приложения лекарственной терапии, поскольку в эксперименте на животных показано, что фармакологическая блокада ММП значительно ослабляет процессы ремоделирования миокарда при хронической перегрузке объемом, артериальной гипертензии, инфаркте миокарда и ряде других состояний [22, 23].

Литература

1. Lips D.I.J., deWindt L.J., van Kraaij D.J.W., Doevendans P.A. et al. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy // *European Heart Journal*. 2002; 24:10:883–896.
2. Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C., Cuccurullo O. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension // *Hypertension*. 2000; 35: 580–586.
3. Weber K.T., Janicki J.S., Shroff S.G. et al. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium // *Circ Res*. 1988;62:757–765.
4. Spinale F.G., Coker M.L., Krombach S.R., Mukherjee R. et al. Matrix metalloproteinase inhibition during the development of congestive heart failure: effects on left ventricular dimensions and function // *Circ Res*. 1999; 85:364–376.
5. Nagamoto Y., Carabello B.A., Coker M.L. et al. Differential effects of pressure or volume overload on myocardial MMP levels and inhibitory control // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278:151–161.
6. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method // *Circulation*. 1977; 55:4:613–618.
7. Spann J.F., Bove A.A., Natarajan G., Kreulen T. Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis // *Circulation*. 1980; 62: 576–582.
8. Buermans H.P.J., Paulus F.J. Iconoclasts topple adaptive myocardial hypertrophy in aortic stenosis // *European Heart Journal*. 2005; 26:17:1697–1699.
9. Hein S., Arnon E., Kostin S. et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart structural deterioration and compensatory mechanisms // *Circulation* 2003; 107: 984–990.
10. Hill J.A., Mohsen Karimi, William Kutschke, Robin L. Davison, Kathy Zimmerman, Zhengyi Wang, Richard E. Kerber, Weiss R. M. Cardiac Hypertrophy Is Not a Required Compensatory

Response to Short-Term Pressure Overload // *Circulation*. 2000; 101: 2863–2871.

11. Kupari M., Turto H., Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? // *European Heart Journal*. 2005; 26:17: 1790–1796.

12. Bashore T. M. Afterload reduction in chronic aortic regurgitation // *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1031–1033.

13. Borer J. S., Truter S., Herrold E.M. et al. Myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation molecular and cellular responses to volume overload // *Circulation*. 2002;105:1837–1842.

14. Brower G. L., Gardner J.D., Forman M.F. et al. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 30: 604–610.

15. Polyakova V., Hein S., Kostin S., Ziegelhoeffer T. et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression // *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44:8: 1609–1618.

16. Mujumdar V.S., et al. Temporal regulation of extracellular matrix components in transition from compensatory hypertrophy to decompensatory heart failure // *J Hypertens*. 1999; 17:2: 261–270.

17. Cox M.J., Sood H.S., Hunt M. J. et al. Apoptosis in the left ventricle of chronic volume overload causes endocardial endothelial dysfunction in rats // *AJP Heart*. 2002; 282: 1197–1205.

18. Spinale F.G. Cell-matrix signaling and thrombospondin: another link to myocardial matrix remodeling // *Circ Res*. 2004 Sep 3; 95(5):446–8.

19. Fielitz J., Leuschner M., Zurbrugg H. R., Hannack B. et al. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the left ventricular myocardium of patients with aortic stenosis // *Journal of Molecular Medicine*. 2004; 82:12: 809–820.

20. Heymans S., Schroen B., Vermeersch P., Milting H. et al. Increased Cardiac Expression of Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart // *Circulation*. 2005; 112: 1136–1144.

21. Ahmed S.H., Clark L.L., Pennington W.R. 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.

22. Opie L. H. Cellular basis for therapeutic choices in heart failure // *Circulation*. 2004; 110: 2559–2561.

23. Li H. et al. MMP/TIMP expression in spontaneously hypertensive heart failure: the effects of ACE- and MMP-inhibition // *Cardiovasc Res*. 2000; 46:2: 298–306.