

Е.Н. Басаргина, А.Г. Гасанов, Т.В. Бершова, М.И. Баканов, А.П. Иванов, О.О. Куприянова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Состояние матричных металлопротеиназ и их роль в формировании хронической сердечной недостаточности у детей с дилатационной кардиомиопатией

Контактная информация:

Бершова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: 8 (499) 134-03-41

Статья поступила: 14.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

84

Статья посвящена важному разделу детской кардиологии — дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), интерес к которой в последнее время значительно возрос. Это связано с распространенностью данного заболевания, возможностью его прогрессирования и склонностью к формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Результатом прогресса в области изучения процессов формирования и развития ХСН при ДКМП являются исследования состояния внеклеточного матрикса (ВМ), которое определяется активностью матричных металлопротеиназ (ММП) и их тканевыми ингибиторами (ТИММП). В работе изложены комплексные клинико-биохимические исследования сывороточного содержания ММП-1, ММП-2, ММП-9 и ТИММП-1 у детей с ДКМП на различных стадиях течения болезни. Определение концентрации ММП и их ингибитора проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). На основании результатов морфофункциональных исследований и данных биохимических анализов установлена значимость изменения изомерного состава ВМ в нарушении систолической и диастолической функции, а также в ремоделировании сердца у таких детей.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, внеклеточной матрикс, матричные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ.

Ye.N. Basargina, A.G. Gasanov, T.V. Bershova, M.I. Bakanov, A.P. Ivanov, O.O. Kupriyanova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

State of the matrix metalloproteinases and their role in formation of the chronic heart failure in children with dilated cardiomyopathy

The article is devoted to an important section of the pediatric cardiology — dilated cardiomyopathy (DCMP). This is largely due to the spread of the given disease, its possible progress and tendency to the formation of the chronic heart failure (CHF). The progress in the research of the DCMP-accompanied CHF formation and development processes is the studies of the extracellular matrix status (EM), which is defined by the activity of the matrix metalloproteinases (MMP) and their tissue inhibitors (TIMMP). This article describes the complex clinical and biochemical studies of the serum MMP-1, MMP-2, MMP-9 and TIMMP-1 levels in children with DCMP at different stages of the illness course. MMP and their inhibitor concentration were defined by means of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Based on the results from the morphofunctional studies and data of the biochemical analyses, the authors determined the importance of changes in the isomeric EM composition pertaining to the disturbances of the systolic and diastolic functions, as well as in heart remodeling for such children.

Key words: chronic heart failure, dilated cardiomyopathy, extracellular matrix, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of the matrix metalloproteinases.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является наиболее распространенной формой кардиомиопатий у детей и встречается в большинстве стран мира в любом возрасте [1, 2]. Точная частота распространения ДКМП у детей не установлена. По данным литературы, заболеваемость ДКМП встречается от 3 до 10 случаев на 100 000 человек в год и ее удельный вес в структуре кардиомиопатий у детей составляет 45–69% [3, 4]. ДКМП является одной из наиболее коварных форм патологии миокарда, сопряженной с высоким летальным исходом. Однолетняя выживаемость при ДКМП составляет 70–95%, пятилетняя — 36–54%, что обусловлено развитием рефрактерной к терапии застойной сердечной недостаточности. Несмотря на то, что прогноз болезни очень серьезный, в литературе имеются сообщения о значительном улучшении клинического состояния больных на фоне проводимой терапии [5].

Клиническая картина ДКМП вариабельна и зависит от ряда факторов, к числу которых относится развитие интерстициального фиброза во внеклеточном матриксе (ВМ) миокарда. В связи с этим особое значение приобретает исследование маркеров фиброобразования миокарда. Среди прочих большое внимание уделяется матриксным металлопротеиназам (ММП) и их тканевым ингибиторам (ТИММП). ММП являются единственными из известных протеиназ, способных осуществлять деградацию коллагенов I и III типов, которые составляют основу внеклеточного матрикса сердца [6]. Однако, работы, касающиеся изучения ММП и их ингибитора при ДКМП, немногочисленны. В литературе приводятся результаты исследований, посвященных лишь изучению влияния отдельных ММП и тканевых ингибиторов (ТИММП) на изменение структуры ВМ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у взрослых пациентов, а также данные экспериментальных исследований [7, 8].

Целью настоящего исследования стало изучение содержания ММП-1, ММП-2, ММП-9 и их ингибитора ТИММП-1 в сыворотке крови у детей с дилатационной кардиомиопатией и определение их роли в формировании ХСН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 34 ребенка с ДКМП в возрасте от 4-х мес до 16 лет, референтную группу составили 18 детей того же возраста. Всех больных объединяло наличие на момент исследования ХСН. Недостаточность кровообращения (НК) оценивали в соответствии с классификацией ХСН и острой сердечной недостаточности (2002). Согласно указанной классификации, при I стадии НК выявлялась бессимптомная дисфункция левого желудочка. При IIa стадии — адаптивное ремоделирование сердца и сосудов, при IIb стадии — дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов, а III стадия характеризовалась необратимыми изменениями органов на фоне выраженных изменений гемодинамики. В зависимости от стадии НК больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 22 ребенка с НК I–IIa стадией, во вторую 12 больных с НК IIb–III стадией. Клиническое обследование больных включало изучение анамнестических данных, объективный осмотр, проведение общеклинических и специальных лабораторно-инструментальных исследований — электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиограммы (ЭхоКГ), суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ), рентгенографии и при необходимости компьютерной томографии органов грудной клетки.

Регистрацию ЭКГ проводили в 12 общепринятых отделениях на 6-ти канальном электрокардиографе «Megasart» фирмы «Siemens» (Швеция). Суточное мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью холтеровского монитора «Medilog Optima» фирмы Oxford medical (Великобритания). ЭхоКГ исследования проводили с использованием ультразвуковых диагностических приборов «SSD-80» фирмы «Aloka» (Япония). С помощью ЭхоКГ определяли толщину межжелудочковой перегородки (Тмжп) и задней стенки левого желудочка (Тзслж), конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размеры (КСР) левого желудочка, диаметр правого желудочка (ДПЖ), диаметр левого (ДЛП) и правого (ДПП) предсердия, конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) левого желудочка, ударный объем (УО) и фракцию выброса (ФВ). О диастолической функции левого желудочка судили на основании данных скорости трансмитрального кровотока во время раннего диастолического наполнения левого желудочка (V_1), скорости трансмитрального кровотока в систолу предсердий (V_2), соотношения скоростей (V_1/V_2) и времени изоволюмического расслабления (T_{ivt}) левого желудочка. С помощью доплерэхокардиографического исследования определяли наличие митральной и трикуспидальной регургитации.

Содержание ММП-1, ММП-2, ММП-9 и ТИММП-1 в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-наборов фирм «R&D» и «BIOSOURCE» (Англия и Бельгия). Измерение результатов ИФА проводили на микропланшетном ридере «Anthos-2020» (Австрия). Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета программы «Statistica 6».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая симптоматика ХСН у детей при ДКМП, главным образом, была обусловлена тяжестью нарушения кровообращения и выражалась бледностью кожных покровов, цианозом, одышкой, расширением границ сердца, глухостью сердечных тонов и тахикардией. Утяжеление декомпенсации сердца сопровождалось увеличением печени и периферическими отеками. При прогрессирующем или непрерывно рецидивирующем течении процесса отмечалось нарастание отеков нижних конечностей, появлялся асцит.

При эхокардиографическом исследовании у больных с ДКМП отмечалось резкое расширение полостей сердца, особенно левого желудочка (табл. 1). При этом у больных с НК I–IIa стадии КДР и КСР левого желудочка были значительно увеличены и составили в среднем $138,2 \pm 4,9$ и $158,9 \pm 8,4\%$ от возрастных величин, соответственно. КДО увеличен при НК I–IIa стадии в 2,8 раза, а при НК IIb–III стадии — в 3,6 раза. КСО у пациентов НК I–IIa составил в среднем $396,1 \pm 33,2\%$, а у детей с НК IIb–III стадией — $530,8 \pm 36,45\%$ от возрастных величин. Отмеченное у детей с ДКМП более выраженное расширение полости левого желудочка в систолу, чем в период диастолы, указывает на значительное нарушение сократительной способности миокарда. Подтверждением этому было выявленное у всех обследованных нами больных снижение фракции выброса левого желудочка, которое составило в среднем $0,46 \pm 0,02$ у детей с НК I–IIa стадией и $0,34 \pm 0,02$ — у больных с НК IIb–III стадией. Характерное для ДКМП нарушение систолической функции мио-

Таблица 1. Основные эхокардиографические параметры у детей с дилатационной кардиомиопатией (в % от должных величин)

Эхокардиографические параметры левого желудочка	НК I–IIA стадии <i>M ± m</i>	НК II–III стадии <i>M ± m</i>
КДР	138,2 ± 4,9	156,1 ± 8,17
КСР	158,9 ± 8,4	209,1 ± 12,6
КДО	262,7 ± 21,0	280,2 ± 18,32
КСО	396,1 ± 33,2	530,8 ± 36,45

Примечание.

НК — недостаточность кровообращения; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем.

карда сопровождалось изменением диастолы, что отражалось в значительном удлинении времени изоволюмического расслабления левого желудочка (T_{ivr}), которое составило в среднем $0,046 \pm 0,002$ сек у больных с НК I–IIA стадией и $0,041 \pm 0,002$ сек у больных с НК IIБ–III стадией. Отмечается также увеличение полостей левого предсердия и правого желудочка, особенно выраженное у больных с НК IIБ–III стадией, что указывает на наличие застоя в малом круге кровообращения. Исследование в доплеровском режиме позволило выявить значительную митральную и трикуспидальную регургитацию у всех обследованных больных. Вероятно, у данной категории пациентов регургитация является следствием расширения камер сердца и умеренного фибрирования сердечных клапанов. Отмечены характерные для ДКМП эхокардиографические признаки изменений митрального клапана в форме «рыбьего зева», что свидетельствует об уменьшении степени раскрытия створок и недостаточности указанных клапанов. При анализе электрокардиограммы и суточного мониторинга ЭКГ у детей с ДКМП выявлены признаки гипертрофии миокарда предсердий и желудочков (чаще левого), синусовая тахикардия (78%), аритмия (64%), нарушение проводимости (61%), нарушение процессов реполяризации (88%), депрессия сегмента ST (39%). На рентгенограмме грудной клетки отмечались усиление легочного рисунка за счет венозного полнокровия и уве-

личение кардиоторакального индекса более чем на 60%. Форма сердца чаще была шаровидной.

Таким образом, клинические обследования больных с ХСН при ДКМП показали, что изменения морфологических и функциональных параметров сердца зависят от стадии НК и наиболее выражены у пациентов с НК IIБ–III стадией.

Выявленные с помощью инструментальных исследований изменения со стороны сердца у пациентов с ДКМП сопровождались значительными нарушениями концентрации ММП и их тканевого ингибитора. Результаты наших исследований, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что нарушения баланса между ММП и ТИММП-1 зависят от стадии НК.

У больных с НК I–IIA стадией обращает внимание достоверное ($p < 0,001$) повышение содержания ММП-1, являющегося основным ферментом, осуществляющим денатурацию коллагенов VM. Его наивысшая концентрация у этих больных была в 4 раза выше, чем в референтной группе и составила $9,43 \pm 0,49$ нг/мл. Изменения содержания ТИММП-1 у этих пациентов характеризуются обратным направлением относительно концентрации ММП-1 и составляют $171,84 \pm 19,56$ нг/мл, что достоверно ниже референтных значений. У всех пациентов выявлены достоверные повышения уровня ММП-2 и ММП-9 по сравнению с данными референтной группы. Изменения в содержании изучаемых ферментов сочета-

Таблица 2. Показатели содержания матричных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора-1 в сыворотке крови при дилатационной кардиомиопатии у детей

Биохимические показатели	Референтная группа (<i>n</i> = 16)	НК I–II стадии (<i>n</i> = 22)	НК IIБ–III стадии (<i>n</i> = 12)
ММП-1, нг/мл	2,44 ± 0,21	9,43 ± 0,49*	1,73 ± 0,08* **
ТИММП-1, нг/мл	273,18 ± 19,4	171,84 ± 19,56*	452,67 ± 21,79* **
ММП-2, нг/мл	234,34 ± 15,5	521,94 ± 26,16*	642,27 ± 31,29*
ММП-9, нг/мл	389,6 ± 30,5	664,73 ± 28,34*	697,38 ± 30,47*

Примечание.

НК — недостаточность кровообращения; ММП — матриксная металлопротеиназа; ТИММП — тканевой ингибитор ММП;

* — достоверность различия показателей по сравнению с референтной группой.

** — достоверность различия показателей в подгруппах.

лись с увеличением полостей сердца, особенно левого желудочка. Эти данные позволяют предположить, что нарушение баланса сывороточной концентрации ММП и ТИММП-1 отражает их участие в дилатации левого желудочка, а также в нарушении систолической и диастолической функции сердца у детей с ДКМП.

Минимальные показатели содержания ММП-1 ($1,73 \pm 0,08$ нг/мл), обнаруженные нами у пациентов с НК IIБ–III стадией, были достоверно ниже по сравнению с таковыми у детей с НКI–НКIIА стадией при ДКМП и референтными значениями. При этом концентрация ТИММП-1 у больных с НК IIБ–III стадией была в 1,5 выше по сравнению с детьми в референтной группе и в 2,6 раза выше, чем у пациентов с НК I–IIА стадией, и составила в среднем $452,67 \pm 21,79$ нг/мл. У всех пациентов с ДКМП отмечены более высокие концентрации ММП-2 и ММП-9 при НКIIБ–III стадии, чем у больных с НКI–НКIIА стадией, что составило $642,27 \pm 31,29$ нг/мл и $697,38 \pm 30,47$ нг/мл, соответственно. На основании полученных результатов можно предполагать, что изменение содержания ММП и ТИММП-1 в сыворотке крови детей с ДКМП играет определенную роль на всех стадиях формирования ХСН и ведет к перманентному характеру морфофункциональных дисфункций сердца.

Таким образом, анализ результатов проведенных исследований показывает, что нарушение баланса между ММП и ТИММП-1 у детей с ДКМП сопровождается значительным увеличением геометрических параметров (КДР, КСР, КДО, КСО) левого желудочка, снижением его сократительной способности, а также нарушением систолической и диастолической функции сердца. При этом у больных с НК I–IIА стадией выявлена положительная корреляция содержания ММП-1 с КДР и КСР левого желудочка ($r = 0,44$; $p < 0,001$ и $r = 0,45$; $p < 0,01$, соответственно), такая же связь установлена между уровнем ММП-2 и КСР ($r = 0,39$; $p < 0,01$). Обнаружена отрицательная корреляция между концентрациями ММП-1 и ММП-2 с ФВ ($r = -0,40$; $p < 0,001$ и $r = -0,39$; $p < 0,001$, соответственно). Выявленные взаимосвязи содержания ММП и ЭхоКГ-показателей состояния левого желудочка у детей с НК I–IIА стадией указывают на участие изучаемых ферментов в процессах его расширения. Отрицательная зависимость между концентрацией ММП и ФВ свидетельствуют о роли ферментов в нарушении сократительной способности миокарда на начальных стадиях НК у детей с ДКМП.

Таким образом, нарушение баланса в содержании ММП и их тканевого ингибитора у детей с НКI–IIА стадией при ДКМП согласовывались с выявленными нарушениями Эхо-КГ-параметров. Это дает возможность предполагать, что повышение активности ММП на фоне снижения концентрации тканевого ингибитора-1 у больных играет важную роль в нарушении изомерного состава ВМ. Учитывая, что ММП-1 имеет наибольшее сродство с коллагеном I типа, не исключено, что у этих больных расщеплению в большей степени подвергается коллаген этого типа. В результате происходит альтерация соотношения коллагенов в сторону увеличения содержания коллагена III типа, обладающего высокой эластичностью, что, вероятно, способствует повышению растяжимости миокарда и дилатации левого желудочка.

У пациентов с НК IIБ–III стадией болезни отмечены наибольшие изменения содержания изучаемых биохимических показателей. Корреляционный анализ сыворо-

точного содержания ММП и ТИММП-1 показал тесную корреляционную зависимость их концентраций от степени эхокардиографических изменений сердца. У детей с НК IIБ–III стадией при ДКМП выявлена положительная корреляционная связь содержания ММП-2 с диастолическим размером левого желудочка ($r = 0,51$; $p < 0,05$) и ММП-9 с увеличением размера левого предсердия ($r = 0,48$; $p < 0,001$). Установлена средняя негативная корреляция между уровнем ММП-2 с ФВ ($r = -0,41$; $p < 0,001$). Значительное повышение концентрации ММП-2 и ММП-9 у больных с НК IIБ–III стадией указывает на возможность последующего усиления распада компонентов ВМ за счет деструкции коллагенов желатиназами, что может способствовать дилатации желудочков и предсердий, а также усугублению систолической дисфункции. Учитывая, что ММП-2 и ММП-9 лизируют не только желатиназы, но и коллагены I и III типов внеклеточного матрикса и тяжелых цепей β -миозина, можно предположить, что деградация белков внеклеточного матрикса и разрушение кардиомиоцитов у больных с НК IIБ–III стадией приобретает перманентный характер и может быть одной из важных причин прогрессирования ХСН. Значительное повышение времени изоволюмического расслабления миокарда, свидетельствующее о диастолической дисфункции сердца, положительно коррелировало с увеличением содержания ТИММП-1 ($r = 0,49$; $p < 0,001$). На основании этого можно предполагать, что гиперпродукция тканевого ингибитора-1, характерная для детей с ДКМП НК IIБ–III стадии, приводит к ослаблению коллагенолитических процессов. Не исключено, что высокие концентрации ТИММП-1, путем индукции фибробластов могут усиливать синтез коллагена [9], что способствует повышению упругости миокарда. Увеличение жесткости миокарда является одной из причин удлинения фазы изоволюмического расслабления левого желудочка, что способствует углублению его диастолической дисфункции у больных с НК IIБ–III стадией при ДКМП. При этом нарушается эффективность компенсаторного механизма Франка–Старлинга. Развивающийся в результате гемодинамической нагрузки фиброз в конечных стадиях ХСН приводит у таких детей к неблагоприятному исходу.

Все эти данные позволяют заключить, что коллагенолитические процессы во ВМ у детей с ДКМП продолжают при всех стадиях НК. Однако, у пациентов с НК IIА–III стадией распад коллагена сочетается с активацией процессов фиброобразования во ВМ, основной причиной чего является повышение активности ТИММП-1.

Таким образом, результаты исследования компонентов ММП у детей с ДКМП позволяют более объективно судить об их роли в механизмах развития фиброза во внеклеточном матриксе и формирования ХСН. Значительное увеличение уровня ММП на фоне снижения содержания их тканевого ингибитора-1 в начальных стадиях НК указывает на их существенную роль в дилатации левого желудочка, нарушении его систолической и диастолической функции и тем самым развитии ХСН. Полученные нами результаты согласуются с данными F. Picard и соавт. (2006), которые обнаружили выраженную экспрессию ММП-1 у больных ДКМП [10]. Авторы предполагают, что экспрессия ММП-1 при ДКМП свидетельствует о важной роли коллагеназ на ранних стадиях ремоделирования левого желудочка. Повышение концентрации ММП-2 и ММП-9 у больных при ДКМП отмечено

и в работе С. Vanfi и соавт. (2005). По их мнению, увеличение содержания ММП-2 связано с избыточной экспрессией норадреналина, сопровождающей развитие ХСН [11].

Важным представляется не только изолированное повышение содержания ММП, что способствует деградации коллагенов ВМ, но и соотношение уровня отдельной ММП с уровнем тканевого ингибитора-1. Преобладание концентраций ТИММП-1 может способствовать снижению коллагенолитических процессов и развитию миокардиального фиброза на поздних стадиях формирования ХСН. В этом отношении наши данные совпадают с результатами исследований А. Jordan и соавт. (2007), которые выявили снижение уровня ММП-1 на фоне повышения содержания ТИММП-1 и снижение соотношения ММП-1/ТИММП-1 у пациентов с ДКМП при прогрессирующей сердечной недостаточности [12]. По нашему мнению, повышение концентрации ТИММП-1 и снижение содержания ММП-1 являются маркерами развития фиброза во внеклеточном матриксе и имеют негативное

прогностическое значение на последних стадиях ХСН при ДКМП у детей.

Развитие фиброза при ХСН из фактора компенсации на начальных стадиях НК становится важной составляющей патогенеза постепенно развивающейся сердечной недостаточности при ДКМП у детей. Прогрессирующий фиброз может явиться своеобразным порочным кругом во «взаимоотношениях» между кардиомиоцитами и коллагеновой сетью. Увеличение содержания коллагена может быть фактором, провоцирующим апоптотическую гибель кардиомиоцитов, что в свою очередь способствует диффузной активации синтеза белка в фибробластах и новообразованию коллагена. Не исключено, что ММП и ТИММП-1 играют важную роль в прогрессировании ХСН, определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда посредством регулирования уровня апоптоза и следующего за ними заместительного и, возможно, реактивного фиброза в сердце, что является причиной нарушения структуры внеклеточного матрикса и несостоятельности сократительного аппарата при ДКМП у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nugent A.W., Daubeney P.E.F., Chondros P. et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348. — P. 1639–1164.
2. Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Alvarez J.A. et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995–2007 // *Progress in Pediatric Cardiology.* — 2008. — V. 25, № 1. — P. 31–36.
3. Lipshultz S.E., Sleeper L.A., Towbin J.A. et al. The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348, № 17. — P. 1647–1655.
4. Daubeney P.E.F., Nugent A.W., Chondros P. et al. Clinical Features and Outcomes of Childhood Dilated Cardiomyopathy: Results From a National Population-Based Study // *Circulation.* — 2006. — V. 114. — P. 2671–2678.
5. Басаргина Е.Н. Кардиомиопатии у детей, сопровождающиеся синдромом хронической сердечной недостаточности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 46 с.
6. Chow A.K., Cena J., Schulz R. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature // *British J. Pharmacology.* — 2007. — V. 152. — P. 189–205.
7. Miner E.C., Miller W.L. A look between the Cardiomyocytes: The Extracellular Matrix in Heart Failure // *Mayo. Clin. Proc.* — 2006. — V. 81, № 1. — P. 71–76.
8. Cambronero F., Marin F., Roldan V. et al. Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis // *Eur. Heart J.* — 2009. — V. 30, № 2. — P. 139–151.
9. Frantz S., Stork S., Michels K. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: An independent predictor of mortality // *Eur. J. Heart Fail.* — 2008. — V. 10, № 4. — P. 388–395.
10. Picard F., Brehm M., Fassbach M. et al. Increased cardiac mRNA expression of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and its inhibitor (TIMP-1) in DCP patients. // *Clinical Res. in Cardiology.* — 2006. — V. 95, № 57. — P. 261–269.
11. Banfi C., Cavalca V., Veglia F. et al. Neurohormonal activation is associated with increased levels of plasma matrix metalloproteinase-2 in human heart failure // *Eur. Heart J.*, 2005. — V. 26, № 5. — P. 481–488.
12. Jordan A., Roldan V., Garica M. et al. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis. // *J. of Internal Medicine.* — 2007. — V. 262, № 3. — P. 385–392.