

## Некоторые показатели дисфункции левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от уровня матричных металлопротеиназ и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа

Татьяна Владимировна Калинкина\*, Наталья Викторовна Ларёва,  
Марина Владимировна Чистякова

Читинская государственная медицинская академия,  
г. Чита, Россия

### Реферат

**Цель.** Изучить уровень матричных металлопротеиназ 1-го и 2-го типов и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа, а также показатель глобальной деформации миокарда левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью 1–2-й стадии в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка.

**Методы.** Обследованы 114 больных (40 женщин и 74 мужчины) с гипертонической болезнью 1–2-й стадии, находившихся под наблюдением в кардиологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница ст. Чита II». Средний возраст больных составил  $42 \pm 8,3$  года. Диастолическую функцию левого желудочка исследовали с помощью импульсно-волнового режима доплеровской визуализации тканей из апикального доступа на уровне четырёх камер. Всем обследуемым проводили количественное определение в сыворотке крови матричной металлопротеиназы-1, матричной металлопротеиназы-2 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа на аппарате автоматического иммуноферментного анализатора с использованием готовых наборов.

**Результаты.** При изучении уровня матричных металлопротеиназ-1 и -2 было выявлено увеличение значения данного показателя в группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией на 46 и 47% соответственно на фоне повышения количества тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 ( $p=0,049$ ). У пациентов с нарушением диастолы выявлено снижение глобальной продольной деформации миокарда на 22,8% по сравнению с больными без нарушения диастолы ( $p<0,05$ ). В процессе анализа была выявлена умеренная положительная связь между глобальной продольной деформацией левого желудочка и матричной металлопротеиназой-2 ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ).

**Вывод.** У пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка снижение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка взаимосвязано с уровнем матричной металлопротеиназы-2; тканевой ингибитор металлопротеиназ 1-го типа не связан с глобальной деформацией миокарда левого желудочка.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция, матричные металлопротеиназы, гипертрофия миокарда.

**Для цитирования:** Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В. Некоторые показатели дисфункции левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от уровня матричных металлопротеиназ и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 815–820. DOI: 10.17816/KMJ2021-815.

### Some indicators of left ventricular dysfunction in hypertensive patients, depending on the level of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase-1

T.V. Kalinkina, N.V. Lareva, M.V. Chistyakova  
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

**Abstract**

**Aim.** To study the level of matrix metalloproteinases-1 and -2, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1, the indicator of left ventricular myocardial deformation in patients with stage 1–2 hypertension.

**Methods.** 114 patients (40 women and 74 men) with hypertension of 1–2 stages observed in the cardiology “Department of the Road clinical hospital Chita II” were examined. The median age was  $42 \pm 8.3$  years. Left ventricular diastolic function was studied by using tissue Doppler imaging in apical four-chamber views. Serum matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-2, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 levels were measured in all patients on automated immunoassay analyzers using ready-to-use ELISA kits.

**Results.** An increase in serum levels of matrix metalloproteinases-1 and -2 in the group of patients with hypertension and diastolic dysfunction by 46 and 47%, respectively, was found against increased levels of serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ( $p=0.049$ ). In patients with diastole dysfunction, myocardial global longitudinal strain was decreased in was observed by 22.8% compared with patients without diastole dysfunction ( $p < 0.05$ ). The analysis revealed a moderate negative relationship between left ventricular global longitudinal strain and the serum levels of metalloproteinases-2 ( $r=0.64$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** In patients with hypertension and left ventricular diastolic dysfunction, a decrease in left ventricular global longitudinal strain is associated with the serum level of matrix metalloproteinase-2; a tissue inhibitor of metalloproteinases-1 is unrelated to left ventricular global myocardial strain.

**Keywords:** arterial hypertension, diastolic dysfunction, matrix metalloproteinases, MMPs, myocardial hypertrophy.

**For citation:** Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V. Some indicators of left ventricular dysfunction in hypertensive patients, depending on the level of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase-1. *Kazan Medical Journal.* 2021; 102 (6): 815–820. DOI: 10.17816/KMJ2021-815.

**Актуальность.** Результаты исследования ЭПОХА, проведённого в 2003–2005 гг. в четырёх регионах европейской части Российской Федерации, показали, что лишь 9% пациентов имели сниженную фракцию выброса  $< 40\%$ , основной контингент (фракция выброса от 20 до 40%) составили 20% больных с хронической сердечной недостаточностью, а у 71% сократительная функция вообще не страдала [1]. Процессы увеличения накопления коллагена в экстрацеллюлярном матриксе и диастолическая дисфункция (ДД), наряду с нарушением нитроксид-продуцирующей функции эндотелия, дисбалансом системы предсердных пептидов, нарушением в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе — механизмы развития сердечной недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью [2].

Основной путь, реализующий профиброгенный эффект у данной категории больных, — воздействие ангиотензина II на систему металлопротеиназы-1 (ММР1) и её тканевого ингибитора [1]. Матриксные металлопротеиназы (ММР) — эндопептидазы, которые непосредственно участвуют в расщеплении коллагена. При этом активированные ММР могут быть полностью заблокированы тканевыми ингибиторами ММР [3].

Также известно, что уровень тканевого ингибитора ММР1 в крови влияет на развитие хронической сердечной недостаточности, будучи предиктором нарушения диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) сердца.

В связи с этим некоторые авторы рассматривают данный показатель как потенциальный маркер неинвазивной диагностики фиброза [4–6].

В свете современных достижений в изучении сердечной недостаточности [5–7] можно предполагать взаимосвязь нарушений в системе ММР и деформации ЛЖ, а также их влияние на прогрессирование диастолической сердечной недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ). Однако в литературе нет данных о том, какие из перечисленных механизмов вносят свой вклад в систолическую дисфункцию у данной категории больных при нарушении расслабления миокарда без гипертрофии.

**Цель исследования** — изучить уровень ММР1 и ММР2, а также тканевого ингибитора ММР1 во взаимосвязи с показателем глобальной деформации миокарда ЛЖ у пациентов с ГБ 1–2-й стадии в зависимости от наличия ДД ЛЖ.

**Материал и методы исследования.** Обследованы 114 больных (40 женщин и 74 мужчины) с ГБ 1–2-й стадии, находившихся под наблюдением в кардиологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница ст. Чита II» с 2017 по 2020 г. Гипотензивную терапию пациенты не получали, так как были направлены с медицинского осмотра, и диагноз им был выставлен впервые. Всех больных обследовали перед назначением гипотензивной терапии.

Исследуемые пациенты с ГБ были разделены на две группы в зависимости от наличия ДД: первая группа — ГБ с нормальной диасто-

лой (43 пациента, 58%), вторая группа — ГБ с нарушением ДД (31 больной, 42%).

В группе пациентов с ГБ без ДД средний возраст больных составил  $42 \pm 8,3$  года, женщины были старше мужчин (соответственно  $44,84 \pm 1,13$  и  $40,03 \pm 1,15$  года,  $p=0,67$ ). Длительность заболевания в первой группе в среднем составила  $9,2 \pm 0,6$  года (у мужчин  $8,33 \pm 0,75$  года, у женщин  $10,55 \pm 0,97$  года,  $p=0,51$ ).

У пациентов с ГБ в сочетании с ДД средний возраст больных составил  $42 \pm 4,9$  года, женщины были также старше мужчин (соответственно  $44,7 \pm 4,3$  и  $43,5 \pm 3,2$  года,  $p=0,74$ ). Длительность заболевания во второй группе в среднем составила  $10,3 \pm 2,1$  года (у мужчин  $10,4 \pm 0,8$  года, у женщин  $9,1 \pm 1,1$  года,  $p=0,59$ ).

Семейный анамнез, отягощённый сердечно-сосудистыми заболеваниями (ГБ, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения у родственников первой степени родства), отмечен у 102 (92,9%) больных.

В контрольную группу вошли 35 здоровых человек по результатам медосмотра, без вредных привычек и признаков сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний, добровольно согласившихся принять участие в исследовании. Средний возраст составил  $40,1 \pm 1,49$  года у мужчин (23 человека) и  $42,8 \pm 4,3$  года у женщин (12 человек), что было сопоставимо с пациентами первой и второй групп ( $p=0,62$  и  $p=0,74$  соответственно).

Диагноз верифицировали на основании анализа клинических данных, а также клинико-инструментальных исследований, включавших суточное мониторирование артериального давления, электрокардиографию по общепринятым методикам.

Критерий включения в исследование: наличие ГБ 1–2-й стадии, 1–2-й степени, риск 2–3. Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, симптоматические артериальные гипертензии.

Для выявления наиболее ранних изменений глобальной продольной деформации ЛЖ в исследование вошли больные ГБ с индексом массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) до  $110 \text{ г/м}^2$  и относительной толщиной стенок ЛЖ до 0,45 у пациентов с ГБ без ДД (первая группа) и в сочетании с ДД (вторая группа).

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом 31 января 2017 г., протокол №83.

Выполняли доплеровскую эхокардиографию по стандартной методике в положении больного на левом боку на аппарате VIVIDЕ 95 с мультимастотным (1,5–4,6 МГц) матричным

датчиком M5S в режиме второй гармоники. Определяли толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки, ММЛЖ рассчитывали по формуле  $\text{Cube}$ , индекс ММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, рассчитывали относительную толщину стенок ЛЖ.

Объёмные показатели ЛЖ и предсердия получали в В-режиме при обведении границ эндокарда в апикальных 4- и 2-камерных позициях в систолу и диастолу (метод дисков), индекс объёма левого предсердия рассчитывали как отношение объёма левого предсердия к площади поверхности тела. ДД ЛЖ исследовали с помощью импульсно-волнового режима доплеровской визуализации тканей из апикального доступа на уровне четырёх камер. Доплеровский спектр регистрировали от медиального и латерального отделов фиброзного кольца митрального клапана, оценивали скорость  $E_m$ , отношение  $E/E_m$ . Для получения максимальных значений скоростей при доплеровской визуализации тканей угол между направлением луча и продольным движением структур старались сделать минимальным.

У всех пациентов оценивали диастолическую функцию ЛЖ в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии/Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (2016) [8]. В соответствии с данными рекомендациями о наличии ДД ЛЖ судили по следующим критериям: отношение  $E/E_m > 14$ , скорость медиальной части фиброзного кольца митрального клапана  $E_m < 7 \text{ см/с}$ , латеральной части —  $E_m < 10 \text{ см/с}$ , индекс объёма левого предсердия  $> 34 \text{ мл/м}^2$ , максимальная скорость трикуспидальной регургитации  $> 2,8 \text{ м/с}$ . Выявление 3 критериев и более расценивали как наличие ДД ЛЖ, при наличии 1 признака устанавливали нормальную диастолу ЛЖ, обнаружение 2 из перечисленных критериев расценивали как неопределённый результат.

Всем обследуемым проводили количественное определение в сыворотке крови MMP1, MMP2 и тканевого ингибитора MMP1 на базе Научно-исследовательского института молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» на аппарате автоматического иммуноферментного анализатора с использованием готовых наборов AbFron-tiershuman MMP-1 ELISA, QuantikineMMP-2 Immunoassay R&D Systems (Minneapolis, USA). Изучали отношение MMP1 и MMP2 к тканевому ингибитору MMP1.

Глобальную продольную деформацию исследовали методом недоплеровского режима

Таблица 1. Содержание металлопротеиназ и их тканевого ингибитора

Показатель	Пациенты с ГБ без ДД ЛЖ (n=43)	Пациенты с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ (n=31)	Контрольная группа (n=35)
ММР1, нг/мл	47,7±13,2	101,1±10,4*	46,5±26,1
ММР2, нг/мл	1216,1±189,8	2519,0±233,9**	1186,9±64,0
Тканевой ингибитор ММР1, нг/мл	73,9±11,3	157,1±35,4***	71,9±7,5

Примечание: \* $p=0,047$ , \*\* $p=0,034$ , \*\*\* $p=0,002$  при сравнении пациентов с ДД ЛЖ и без таковой; ГБ — гипертоническая болезнь; ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка; ММР1 и ММР2 — матриксные металлопротеиназы 1-го и 2-го типов.

двухмерной серошкальной деформации. Исследование проводили из верхушечного доступа в позиции по длинной оси, регистрировали миокард ЛЖ с оптимальной визуализацией всех сегментов, с частотой кадров от 50 до 80 в секунду, при стабильной регистрации электрокардиографии. Чётко трассировали эндокард, эпикардальная поверхность трассировалась автоматически. Программа автоматически рассчитывала от кадра к кадру смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении всего сердечного цикла. После оптимизации зоны интереса программным обеспечением генерировались кривые стрейна для каждого сегмента.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. Нормальность распределения выборок оценивали с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ . Для сравнения двух выборок непрерывных независимых данных применяли U-тест Манна–Уитни с коррекцией полученных  $p$ -value с помощью теста Бенджамини–Хохберга ввиду проведения процедуры множественного сравнения. Анализ нескольких выборок данных непрерывного типа производили с помощью H-теста Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ осуществлён с помощью теста Спирмена, учитывающего ненормальный характер распределения выборок. Данные в работе представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (Mean±SD).

**Результаты и обсуждение.** При изучении уровня ММР1 было выявлено увеличение значения данного показателя в группе пациентов с ГБ в сочетании с нарушением расслабления миокарда в фазу диастолы на 46% по сравнению с группой пациентов без нарушения диастолы. В то время как достоверных различий данного показателя между первой и контрольной группами наблюдения выявлено не было (табл. 1).

Также обнаружены различия в группах обследованных по уровню ММР2. У пациентов

второй группы зарегистрировано увеличение концентрации данного показателя на 47% по сравнению с больными первой группы и на 53% по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1).

Согласно данным исследования С. Laviades и соавт., уровень ММР1 у здоровых людей и пациентов с ГБ 1-й стадии, так же как и в нашем исследовании, достоверно не различался [9]. Однако эти авторы показали, что концентрация тканевого ингибитора ММР1 была выше у пациентов с гипертрофией ЛЖ на фоне ГБ. Вероятно, это связано с неадекватным расщеплением коллагена на фоне его повышенного синтеза.

В нашем исследовании уровень тканевого ингибитора ММР1 был выше у пациентов с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ на 42% по сравнению с группой больных без нарушения диастолы. При этом статистически значимых различий между первой и контрольной группами не выявлено (см. табл. 1). При исследовании отношения ММР1 и ММР2 к тканевому ингибитору ММР1 достоверной разницы между группами не выявлено ( $p=0,623$ ).

При исследовании эхокардиографических показателей (табл. 2) отмечено небольшое увеличение индекса ММЛЖ у больных ГБ с нарастанием стадии заболевания (у пациентов второй группы данный показатель был выше на 7,2% по сравнению с первой группой,  $p > 0,5$ ).

Изучение глобальной продольной деформации миокарда в зависимости от наличия ДД (см. табл. 2) показало, что в группе пациентов с ГБ в сочетании с нарушением диастолы ЛЖ данный показатель был ниже на 22,8%, чем у больных без нарушения диастолы ( $p=0,048$ ). По сравнению с контролем в первой и второй группах зарегистрировано снижение глобальной продольной деформации миокарда на 23,3 и 40,7% соответственно ( $p=0,035$  и  $p=0,008$ ). Наши данные согласуются с выводами по исследованию деформации миокарда О.А. Марсальской и соавт. [10]. В настоящее время глобальную продольную деформацию считают

Таблица 2. Кардиогемодинамические показатели у пациентов с гипертонической болезнью

Показатель	Первая группа, пациенты с гипертонической болезнью без диастолической дисфункции левого желудочка	Вторая группа, пациенты с гипертонической болезнью и диастолической дисфункцией левого желудочка	Третья группа, контроль
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	31,1±3,2	36±1,1*	29±1,7
Относительная толщина стенок левого желудочка	0,4	0,45	0,35
Скорость потока трикуспидальной регургитации, мм/с	242,41±21,71	261,12±5,07	220,33±15,48
Глобальная продольная деформация левого желудочка	16,90±2,08*	12,96±1,62	21,89±0,64*
Частота сердечных сокращений	71,50±8,28	71,70±3,82	73,67±6,08
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	94,21±31,30	101,25±20,40	81,30±8,78
Давление наполнения левого желудочка (Е/Em)	9,25±1,24	10,56±3,07	6,37±0,88*

Примечание: \*p > 0,005 по сравнению с группой контроля.

ранним маркёром систолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных ГБ [10, 11].

Вероятно, вследствие повышения артериального давления происходит ремоделирование с увеличением ММЛЖ, причём более выраженное в группе больных с ДД ЛЖ. При гипертрофии ЛЖ происходит деформация кардиомиоцитов, а также артериол, питающих миокард. При этом жёсткость миокарда увеличивается [11–13]. В результате наблюдали снижение скоростей на фиброзном кольце митрального клапана из-за увеличения жёсткости миокарда межжелудочковой перегородки и стенок ЛЖ. Возможно, поэтому изменение глобальной продольной деформации ЛЖ было ранним признаком нарушения сократимости миокарда у больных ГБ в сочетании с нарушением диастолического расслабления.

Остаются невыясненными вопросы формирования и прогрессирования сердечной недостаточности при сохранённой фракции выброса у пациентов с ГБ. В связи с этим был проведён корреляционный анализ связи количества ММР с вышеуказанными эхокардиографическими показателями. Выявлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией ЛЖ и ММР2 ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,05$ ), что подтверждает мнение о вкладе ММР2 в развитие систолической дисфункции у пациентов с ГБ.

Вероятно, выявленная корреляция глобальной продольной деформации ЛЖ только с ММР2 связана с тем, что пациенты с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ не имели высоких показателей индекса ММЛЖ, так как нужны были

ранние, доклинические признаки систолической дисфункции у данной категории больных.

Таким образом, с учётом вышеуказанных результатов, у пациентов с ГБ необходимо проводить более детальное профилактическое обследование, включающее не только стандартную эхокардиографию, но и изучение глобальной продольной деформации ЛЖ, скорости фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки, а также ММР1, ММР2 и тканевого ингибитора ММР1.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка снижение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка связано с уровнем матриксной металлопротеиназы 2-го типа.

2. Тканевой ингибитор металлопротеиназы 1-го типа не связан с глобальной деформацией миокарда левого желудочка.

**Участие авторов.** Т.В.К. — сбор материала, обзор литературы, анализ полученных данных, написание текста; Н.В.Л. — концепция и дизайн исследования; М.В.Ч. — диагностические исследования.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. *Сердечная недостаточность*.

2002; 3 (4): 161–163. [Belenkov Yu.N. Left ventricular remodeling: a comprehensive approach. *Russian heart failure journal*. 2002; 3 (4): 161–163. (In Russ.)]

2. Разин В.А., Гимаев Р.Х., Мовчан Е.В. Миокардиальный фиброз и инсулиноподобный фактор роста-1 при артериальной гипертензии, связь со структурно-функциональными изменениями сердца. *Терапевт.* 2012; (3): 4–8. [Razin V.A., Gimaev R.H., Movchan E.V. Myocardial fibrosis and insulin-like growth factor-1 in arterial hypertension, connection with structural and functional changes of the heart. *Therapist*. 2012; (3): 4–8. (In Russ.)]

3. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Ж. акушерства и женских болезней.* 2012; 61 (1): 113–125. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2012; 61 (1): 113–125. (In Russ.)]

4. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Торим Ю.Ю., Ефремов Е.В., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Карпов Р.С. Оценка роли полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы-3 в развитии хронической сердечной недостаточности. *Терап. архив.* 2015; (4): 8–12. [Teplyakov A.T., Berezikova E.N., Shilov S.N., Grakova E.V., Torim Yu.Yu., Efremov A.V., Safronov I.D., Pustovetova M.G., Karpov R.S. Assessment of the role of matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism in the development of chronic heart failure. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; (4): 8–12. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh20158748-12.

5. Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Горбунов В.В., Чистякова М.В. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных гипертонической болезнью в формировании диастолической дисфункции. *Забайкальский мед. вестн.* 2019; (1): 25–32. [Kalinkina T.V., Lareva N.V., Gorbunov V.V., Chistyakova M.V. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients in the formation of diastolic dysfunction. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2019; (1): 25–32. (In Russ.)]

6. Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В., Емельянова О.Н. Генетические аспекты дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью. *Забайкальский мед. вестн.* 2017; (4): 7–11. [Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V., Emelyanova O.N. Genetic aspects of endothelium dysfunction in hypertensive patients. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2017; (4): 7–11. (In Russ.)]

7. Просяник В.И., Серебрякова О.В., Серкин Д.М., Хачерян М.К., Бакалова Ю.В., Гончарова Е.В. Матрикс-

ные металлопротеиназы при диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Забайкальский мед. вестн.* 2019; (4): 97–104. [Prosyani V.I., Serebryakova O.V., Serkin D.M., Khacheryan M.K., Bakalova Yu.V., Goncharova E.V. Matrix metalloproteinases in type 1 diabetic patients with diabetic cardiomyopathy. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2019; (4): 97–104. (In Russ.)]

8. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. J. Heart Failure*. 2016; 18: 891–975. DOI: 10.1002/ehf.592.

9. Laviades C., Varo N., Fernandez J. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation*. 1998; 98: 535–540. DOI: 10.1161/01.CIR.98.6.535.

10. Марсальская О.А., Никифоров В.С. Деформация левого желудочка и левого предсердия у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии.* 2015; 12 (4): 18–22. [Marsalskaya O.A., Nikiforov V.S. Longitudinal deformation of the left ventricle and the left atrium in workers of railway transport with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (4): 18–22. (In Russ.)] DOI: 10.26442/SG29106.

11. Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В., Горбунов В.В. Взаимосвязь дисфункции эндотелия и развития диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2020; 16 (3): 370–376. [Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V., Gorbunov V.V. The relationship of endothelial dysfunction with the development of diastolic heart failure in patients with hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 16 (3): 370–376. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2020-05-04.

12. Ларина В.Н. Выбор эффективного диуретика для терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе: доводы в пользу торасемида. *Consilium med.* 2018; 20 (10): 29–35. [Larina V.N. Choice of effective diuretic for congestive heart failure treatment at the outpatient stage: arguments for torasemide use. *Consilium medicum*. 2018; 20 (10): 29–35. (In Russ.)] DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.10.29-35.

13. Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые аспекты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса: фокус на маркёры воспаления. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2014; 10 (3): 317–321. [Drapkina O.M., Palatkina L.O. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10 (3): 317–321. (In Russ.)]