



УДК: 616-07:616.127-005.8-031.82-085.273

С.М. Кисельов

Зміни міжклітинного матриксу під впливом антикоагулянтної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізу

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інфаркт міокарда, матриксна металопротеїназа-9, тканинний інгібітор металопротеїнази-1.

Матриксні металопротеїнази відіграють провідну роль в адаптивному постінфарктному ремоделюванні серця. З метою вивчення впливу антикоагулянтної терапії на стан матриксних металопротеїназ, їх інгібіторів, частоти виникнення післяінфарктної аневризми та формування тромбів у порожнині лівого шлуночка хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії у 97 хворих імуноферментним методом вивчали сироватковий рівень матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів. За допомогою ехокардіографії оцінювали ремоделювання, систолічну та діастолічну функції серця. Під впливом лікування виявили зниження інтенсивності деградації сполучнотканинного матриксу міокарда, що супроводжується покращенням систолічної функції лівого шлуночка і трансформацією діастолічної дисфункції у псевдонормальний тип.

Изменения межклеточного матрикса под влиянием антикоагулянтной терапии у больных Q-инфарктом миокарда после тромболитической

С.М. Киселев

Матриксные металлопротеиназы играют ведущую роль в адаптивном постинфарктном ремоделировании сердца. С целью изучить влияние антикоагулянтной терапии на состояние матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов, частоту возникновения постинфарктной аневризмы и формирования тромбов в полости левого желудочка больных Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии у 97 больных иммуноферментным методом изучали сывороточный уровень матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов. С помощью эхокардиографии оценивали ремоделирование, систолическую и диастолическую функции сердца. Под влиянием лечения выявлено снижение интенсивности деградации соединительнотканного матрикса миокарда, что сопровождается улучшением систолической функции левого желудочка и трансформацией диастолической дисфункции в псевдонормальный тип.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 40–43

Changes in the extracellular matrix under the influence of anticoagulant therapy in patients with Q-myocardial infarction after thrombolysis

S.M. Kyselov

Aim. Matrix metalloproteinases play a key role in adaptive postinfarction remodeling of the heart. In order to study the influence of anticoagulation therapy on the state of matrix metalloproteinases and their inhibitors, the incidence of post-infarction aneurysm and thrombus formation in the left ventricle of patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy was studied.

Methods and results. 97 patients took part in the study. Serum levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors were evaluated by immunoassay analysis. Echocardiography was used for remodeling, systolic and diastolic function of the heart evaluation.

Conclusion. Under the influence of the treatment reduction in the intensity of the degradation of connective tissue matrix of the myocardium was showed. That was accompanied by improvement in left ventricular systolic function and transformation of diastolic dysfunction into a pseudonormal type.

Key words: Myocardial Infarction, Matrix Metalloproteinase-9, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 40–43

У структурі серцево-судинної патології найбільшу роль у зниженні тривалості та якості життя пацієнтів відіграє ішемічна хвороба серця, зокрема інфаркт міокарда (ІМ) [4]. Комплексні архітектурні зміни міокарда хворого у гострому періоді ІМ призводять до адаптивного ремоделювання серця у вигляді дилатації та стоншення міокарда в зоні інфаркту, що збільшує ризик розвитку серцевої недостатності, аневризми та розриву серця [3]. Одним із провідних механізмів ремоделювання міокарда та формування аневризми лівого шлуночка (ЛШ) у ранньому післяінфарктному періоді є пошкодження і втрата екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) [8]. Матриксні металопротеїнази (ММП), що є основним регулятором стану ЕЦМ, знаходяться в інтерстиції міокарда поряд із фібрилярним колагеном переважно у неактивній формі. У випадку інфаркту міокарда відбувається підвищення секреції фібробластоподібними клітинами ММП та їхня активація, що призводить до деградації

макромолекул ЕЦМ з утворенням біологічно активних сполук, які підвищують хемотаксис і стимулюють міграцію макрофагів у зону некрозу [1]. У численних дослідженнях доведено, що для хворих на інфаркт міокарда у гострому періоді притаманне підвищення плазматичного рівня й активності ММП [7, 10.]. Експериментальні роботи на тваринах засвідчили: пригнічення активності ММП призводить до зменшення деградації ЕЦМ, міграції макрофагів, затримки фагоцитозу міоцитів у зоні некрозу [6, 10]. Нещодавно завершено проспективне рандомізоване дослідження ТІРТОР, котре засвідчило зменшення виживаності пацієнтів у результаті запобігання розвитку аневризм і розривів серця при застосуванні фармакологічного інгібітора ММП [5]. Тому актуальним сьогодні залишається вивчення ролі ММП у процесах постінфарктного ремоделювання ЛШ і пошук фармакологічних агентів впливу на активність ММП та їх інгібіторів.

© С.М. Кисельов, 2014



Мета роботи

Вивчити вплив антикоагулянтної терапії на стан матричних металопротеїназ (ММП-9) та їх інгібіторів (ТІМР-1), стан внутрішньосерцевої гемодинаміки, частоту виникнення гострої післяінфарктної аневризми та формування тромбів у порожнині лівого шлуночка хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії.

Пацієнти і методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 97 хворих (57 чоловіків і 40 жінок, середній вік – 64,2±3,9 року) з діагнозом гострий Q-інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), які надходили до відділення інтенсивної терапії для лікування хворих на гостру коронарну недостатність КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України (2013). Медикаментозне лікування хворих проводили згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST (інфаркт міокарда з зубцем Q)». У дослідження включали хворих, які були доправлені до 12 годин від початку гострого Q-інфаркту міокарда й отримали тромболітичну терапію (ТЛТ) за допомогою стрептокінази та базисну терапію, що включала статини, антикоагулянти (нефракціонований або низькомолекулярний гепарин), антиагреганти (аспірин та клопидогрель), бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ у цільових дозах, нітрати (за потреби). Залежно від отриманого антитромботичного препарату, хворих поділили на групи: першу групу становили 32 хворі, які отримали як антикоагулянт Фондапаринукс натрію (Арікстра, виробник GlaxoSmithKline, Англія) 2,5 мг внутрішньовенний болюс із подальшим підшкірним введенням 2,5 мг 1 раз на добу, 5 днів; другу – 31 пацієнт, отримували Еноксапарин натрію (Клексан, виробник Санофі-Авентіс, Франція) 30 мг внутрішньовенно болюсно, а через 15 хвилин 1 мг/кг – підшкірно кожні 12 годин, 5 днів; третю – 34 хворі, яких лікували за допомогою нефракціонованого Гепарину (Гепарин, виробник Індар, Україна) 60 Од./кг внутрішньовенно болюсно (максимум 4000 Од) із подальшою внутрішньовенною інфузією 12 Од./кг (максимум 1000 Од./год.) упродовж 24 годин, цільовий АЧТЧ 50-70 с або у 1,5-2,0 раза більше контролю, поточний контроль здійснювали через 3, 6, 12 та 24 год.

Групи були порівняні за віком, статтю та наявністю супутніх захворювань. Усім пацієнтам у першу добу та на 10 день захворювання було проведено клініко-лабораторне обстеження, ЕКГ та ЕхоКГ. ЕКГ реєстрували за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» («ХАІ-Медіка», Харків, Україна). Внутрішньосерцеву гемодинаміку визначали за допомогою двовимірної трансоракальної ЕхоКГ на ультразвуковому діагностичному сканері MyLab 50 CV XVision (Esaote, Італія). За допомогою ЕхоКГ оцінювали структурно-функціональні та гемодинамічні показники, що характеризують ремоделювання, систолічну та діастолічну функції ЛШ серця. Сироваткові рівні матричної металопротеїнази-9 (ММП-9), тканинного інгібітора ме-

талопротеїнази-1 (ТІМР-1) визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів фірми «Elisa» (Австрія) на мікропланшетному фотометрі DigiScan-400 у навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник – професор А.В. Абрамов).

Статистичну обробку результатів здійснили на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійної програми «Statistica» (version 6.0, StatSoft Inc., США). Характер розподілу перемінних у варіаційних рядах визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі ознаки описова статистика представлена у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення ($M \pm SD$), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху – $Me (Q_{25} - Q_{75})$. Вірогідність розбіжностей показників оцінювали за критеріями Манна-Уїтні і Вілкоксона, вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз показників, що характеризують систему ММП/ТІМР (табл. 1) до початку лікування антикоагулянтами, не виявив суттєвих розбіжностей між групами спостереження.

Таблиця 1

Характеристика системи ММП/ТІМР

Показник	1 група (n=32)	2 група (n=31)	3 група (n=34)
Перша доба			
ММП-9, нг/мл	103,5±1,6	108,3±1,4	106,2±1,1
ТІМР-1, пг/мл	69354,2±202,8	65568,7±214,3	63891,9±189,5
Десята доба			
ММП-9, нг/мл	86,3±2,1*	89,5±1,9*	82,8±1,0*^
ТІМР-1, пг/мл	88746,2±415,5*	84419,3±312,4*	98562,5±256,3*#^

Примітки: * - розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником до початку лікування антикоагулянтами ($p < 0,05$);

- розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником у першій групі ($p < 0,05$); ^ - розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником у другій групі ($p < 0,05$).

На десяту добу захворювання сироватковий рівень ММП-9 суттєво знизився в першій групі на 16,6%, $p=0,03$, у другій – на 17,3%, $p=0,01$ та у третій – на 22,0%, $p=0,05$. При цьому рівень ММП-9 у третій групі був нижчим, ніж у першій на 4,1%, $p=0,4$ та другій – на 7,5%, $p=0,05$ групах. Рівень ТІМР-1 під впливом лікування значущо зріс у першій групі на 27,9%, $p=0,01$, у другій – на 28,7%, $p=0,008$ та у третій – на 54,3%, $p=0,04$. Порівняння сироваткового вмісту ТІМР-1 між групами спостереження виявило його суттєву перевагу у третій групі щодо першої на 9,9%, $p=0,03$ та другої – на 14,3%, $p=0,05$.

Отже, дані свідчать про високий рівень ММП-9 у першу добу гострого ІМ, що підтверджується роботами інших учених [7, 9], показує високу активність протеолітичних процесів у цей період захворювання. Під впливом лікування в усіх групах спостерігається зниження концентрації ММП-9 і підвищення сироваткового вмісту ТІМР-1, що свідчить про зниження інтенсивності деградації сполучнотканинного матриксу міокарда. Статистично значущі відмінності



виявлені у групі пацієнтів, які отримували антикоагулянтну терапію за допомогою нефракціонованого гепарину, що за даними деяких учених має змогу пригнічувати надмірну експресію ММП [2].

Вивчення показників доплер-ехокардіографії в першу добу захворювання (табл. 2) виявило схожі порушення в усіх групах, що вивчалися. Мала місце дилатація лівих камер серця, ексцентричний тип гіпертрофії, систолічна дисфункція ЛШ, низькі показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, діастолічна дисфункція ЛШ переважно І типу, м'яка легенева гіпертензія та наявність феномена спонтанного контрастування ЛШ. Суттєвих відмінностей між середніми показниками хворих трьох груп не виявили.

Таблиця 2

Показники доплер-ехокардіографії у першу добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n=32)	2 група (n=31)	3 група (n=34)
ЛП, см	4,27±0,51	4,3±0,42	4,29±0,36
МШП, см	1,21±0,2	1,23±0,14	1,22±0,09
КДР ЛШ, см	5,78±0,34	5,86±0,21	5,7±0,32
ЗС ЛШ, см	1,18±0,09	1,16±0,14	1,16±0,18
КСР ЛШ, см	4,69±0,14	4,76±0,21	4,78±0,18
ВТС, од.	0,41±0,09	0,42±0,07	0,42±0,08
ІММ ЛШ, г	136,5±2,2	140,8±2,3	139,7±2,3
ФВ, %	40,2±5,7	41,5±6,3	40,9±3,9
УО, мл	67,3±3,9	65,9±5,1	66,8±4,2
УІ, мл/м ²	38,7±5,4	36,5±2,2	37,4±2,7
СВ, л/хв	5,23±0,52	5,07±0,48	5,34±0,31
СІ, л/хв/м ²	3,41±0,33	3,46±0,29	3,5±0,41
VE, м/с	0,61 (0,49; 0,63)	0,58 (0,47; 0,61)	0,54 (0,46; 0,64)
VA, м/с	0,79 (0,68; 0,81)	0,71 (0,64; 0,75)	0,68 (0,62; 0,78)
VE/VA	0,92±0,08	0,94±0,06	0,96±0,12
DT, мс	166,5±4,1	179,8±3,7	181,4±2,9
IVRT, мс	100,8±5,1	108,5±2,7	102,9±4,1
СрТЛА, мм рт.ст.	37,5±2,9	39,4±4,1	38,7±4,7
Феномен спонт. контрастування	9,3%	12,9%	11,7%
Аневризма ЛШ	0%	0%	0%
Тромб ЛШ	0%	0%	0%

Вивчення змін показників доплер-ехокардіографії на 10 добу від початку захворювання (табл. 3) виявило у першій, другій і третій групах зменшення кінцево-діастолічного розміру на 9,8%, p=0,05; 12,3%, p=0,05 та 7,5%, p=0,06, кінцево-систолічного розміру – на 5,9%, p=0,05; 5,8%, p=0,1 та 8,9%, p=0,05 ЛШ, швидкості потоку систоли передсердь – на 27,8%, p=0,04; 9,8%, p=0,05 та 7,3%, p=0,07, часу вповільнення потоку раннього діастолічного наповнення – на 12,0%, p=0,04; 22,2%, p=0,05 та 22,1%, p=0,01, часу ізовольмічного розслаблення ЛШ – на 37,9%, p=0,01; 34,7%, p=0,05 та 43,3%, p=0,02, середнього тиску в легеневій артерії – на 12,3%, p=0,05; 20,1%, p=0,03 та 18,1%, p=0,05 і збільшення ФВ на 18,9%, p=0,01; 4,8%, p=0,08 та 9,8%, p=0,05, ударного індексу – на 18,9%, p=0,01; 4,8%, p=0,08 та 9,8%, p=0,05, швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ – на 8,2%, p=0,05; 7,9%, p=0,05 та 33,3%, p=0,03, співвідношення швидкостей під час раннього

діастолічного наповнення ЛШ та систоли передсердь – на 14,1%, p=0,05; 8,5%, p=0,05 та 16,7%, p=0,05, випадків виявлення аневризми – на 9,3%, p=0,05; 6,4%, p=0,05 та 11,5%, p=0,05 та тромбу ЛШ – на 6,2%, p=0,05; 3,2%, p=0,05 та 5,9%, p=0,05 відповідно. Дані, що одержали, свідчать про покращення систолічної функції ЛШ і трансформацію діастолічної дисфункції з порушеної релаксації у псевдонормальний тип. Не знайшли суттєвої різниці в кількості випадків виявлення аневризми і тромбу ЛШ у залежності від антикоагулянтного агента, котрий було застосовано для лікування хворих на ІМ.

Таблиця 3

Показники доплер-ехокардіографії на 10 добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n=32)	2 група (n=31)	3 група (n=34)
ЛП, см	4,32±0,27	4,41±0,34	4,29±0,52
МШП, см	1,20±0,24	1,24±0,18	1,21±0,11
КДР ЛШ, см	5,21±0,23*	5,14±0,09*	5,27±0,14
ЗС ЛШ, см	1,16±0,07	1,19±0,11	1,17±0,08
КСР ЛШ, см	4,41±0,11*	4,48±0,14*	4,35±0,12*
ВТС, од.	0,42±0,10	0,45±0,08	0,40±0,14
ІММ ЛШ, г	129,3±3,4	130,8±3,8	126,5±2,1
ФВ, %	47,8±2,2*	43,5±3,4	44,9±2,7*
УО, мл	60,2±3,0	54,1±2,7	52,7±1,8
УІ, мл/м ²	30,1±2,4*	27,8±1,2	29,3±1,9*
СВ, л/хв	4,82±0,41	4,49±0,23	5,01±0,26
СІ, л/хв/м ²	2,85±0,23	2,27±0,34	2,41±0,18
VE, м/с	0,66 (0,54; 0,69)*	0,63 (0,58; 0,65)*	0,72 (0,65; 0,77)*
VA, м/с	0,57 (0,42; 0,63)*	0,64 (0,59; 0,69)*	0,63 (0,52; 0,74)
VE/VA	1,05±0,06*	1,02±0,03*	1,12±0,05*
DT, мс	146,5±2,3*	139,8±5,1*	141,2±3,4*
IVRT, мс	62,5±4,9*	70,8±5,1*	58,3±4,2*
СрТЛА, мм рт.ст.	32,9±1,8*	31,5±2,6*	31,7±5,3*
Феномен спонт. контрастування	0%	3,2%	2,9%
Аневризма ЛШ	9,3%*	6,4%*	11,8%*
Тромб ЛШ	6,2%*	3,2%*	5,9%*

Примітка: * - розбіжності вірогідні у порівнянні з аналогічним показником у першу добу ІМ (p<0,05).

Висновки

1. У першу добу від початку гострого Q-інфаркту міокарда відмічено високий рівень активності ММП-9 на тлі низького сироваткового вмісту ТІМР-1, що свідчить про високу активність протеолітичних процесів.

2. У першу добу від початку гострого Q-інфаркту міокарда виявили дилатацію лівих камер серця, ексцентричний тип гіпертрофії міокарда, систолічну, діастолічну дисфункції ЛШ І типу, м'яку легеневу гіпертензію та наявність феномена спонтанного контрастування ЛШ.

3. Під впливом лікування виявили зниження концентрації ММП-9 і підвищення сироваткового вмісту ТІМР-1, що свідчить про зниження інтенсивності деградації сполучнотканинного матриксу міокарда, що супроводжується покращенням систолічної функції ЛШ і трансформацією діастолічної дисфункції з порушеної релаксації у псевдонормальний тип.



Перспективи подальших досліджень механізмів формування аневризми та тромбу ЛШ у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда та отримання доказів впливу лікарських засобів на процеси регуляції стану екстрацелюлярного матриксу дають можливість установити оптимальну тактику лікування та розробити заходи профілактики цих загрозливих ускладнень Q-інфаркту міокарда.

Список літератури

1. Копица Н.П. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Н.П. Копица, Н.В. Белая, Н.В. Титаренко // Международный медицинский журнал. – 2010. – №4. – С. 55–58.
2. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник, И.А. Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18. – №2. – С. 86–89.
3. Ушаков А.В. Регуляция изменений несократительных элементов сердечной мышцы при развитии инфаркта миокарда. / А.В. Ушаков, А.А. Гагарина // Серце і судини. – 2013. – №3. – С. 118–124.
4. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналітико-статистичний посібник / під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2014. – 279 с.
5. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIP-TOP trial / G. Cerisano, P. Bounamici, R. Valenti, et al. // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 184–191.
6. Garcia R.A. Effects of timed administration of doxycycline or methylprednisolone on post-myocardial infarction inflammation and left ventricular remodeling in the rat heart / R.A. Garcia, K.V. Go, F.J. Villarreal // Molecular and cell. biochemistry. – 2007. – Vol. 300(1-2). – P. 159–169.
7. Hsu C.P. Extracellular matrix remodeling attenuated after experimental postinfarct left ventricular aneurysm repair / C.P. Hsu, C.Y. Huang, J.S. Wang // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 86(4). – P. 1243–1249.
8. Kim H.E. Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction / H.E. Kim, S.S. Dalal, E. Young // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106. – P. 857–866.
9. Matsumura S. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice / S. Matsumura, S. Iwanaga, S. Mochizuki // Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115(3). – P. 599–609.
10. Peterson J.T. Matrix Metalloproteinase Inhibition Attenuates Left Ventricular Remodeling and Dysfunction in a Rat Model of Progressive Heart Failure / J.T. Peterson, H. Hallak, L. Johnson // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 2303–2309.
- remodelirovaniya levogo zheludochka [Role of matrix metalloproteinases in pathogenesis of postinfarction remodeling of left ventricle]. *Mezhdunarodnyi medicinskij zhurnal*, 4, 55–58. [in Ukrainian].
2. Rogova, L. N., Shesternina, N. V., Zamechnik, T. V., & Fastova, I. A. (2011) Matriksnye metalloproteinazy, ikh rol' v fiziologicheskikh i patologicheskikh processakh [Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes]. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij*, 2 (18), 86–89. [in Russian].
3. Ushakov, A. V., & Gagarina, A. A. (2013) Regulaciya izmenenij nesocratitel'nykh elementov serdechnoi myshcy pri razvitii infarkta miokarda [Regulation of changes in non-contractile elements of cardiac muscle in myocardial infarction]. *Sertse i sudyny*, 3, 118–124. [in Ukrainian].
4. Kovalenko, V. M. & Kornatskiy, V. M. (Eds) (2014) Khvoroby systemy krovoobihu yak medyko-socialna i suspilno-politychna problema. [Cardiovascular system diseases as medicine-social and socio-political problem]. Kyiv [In Ukrainian].
5. Cerisano, G., Bounamici, P., Valenti, R., et al. (2014) Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIP-TOP trial. *Eur Heart J*, 35, 184–191. doi: 10.1093/eurheartj/eh420.
6. Garcia, R. A., Go, K. V., & Villarreal, F. J. (2007) Effects of timed administration of doxycycline or methylprednisolone on post-myocardial infarction inflammation and left ventricular remodeling in the rat heart. *Molecular and cell. Biochemistry*, 300(1-2), 159–169. doi: 10.1007/s11010-006-9379-0.
7. Hsu, C. P., Huang, C. Y., & Wang, J. S. (2008) Extracellular matrix remodeling attenuated after experimental postinfarct left ventricular aneurysm repair. *Ann. Thorac. Surg.*, 86 (4), 1243–1249. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.06.043.
8. Kim, H. E., Dalal, S. S., & Young, E. (2000) Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction. *J. Clin. Invest.*, 106, 857–866.
9. Matsumura, S., Iwanaga, S., & Mochizuki, S. (2005) Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *Clin. Invest.*, 115 (3), 599–609.
10. Peterson, J. T., Hallak, H., & Johnson, L. (2001) Matrix Metalloproteinase Inhibition Attenuates Left Ventricular Remodeling and Dysfunction in a Rat Model of Progressive Heart Failure. *Circulation*, 103, 2303–2309. doi: 10.1161/01.CIR.103.18.2303.

References

1. Kopyca, N. P., Belaya, N. V., & Titarenko, N. V. (2010) Rol' matriksnykh metalloproteinaz v patogeneze postinfarktogo

Відомості про автора:

Кисельов С.М., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, E-mail: skyselov@ukr.net.

Поступила в редакцію 21.10.2014 г.