



В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

Маркери фіброзу у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу та ниркову дисфункцію

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, біомаркери, фіброз, нирки.

З метою виявлення особливостей обміну позаклітинного матриксу залежно від стану ниркової функції у 113 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу за допомогою імуноферментного аналізу, ехокардіографії вивчили активність маркерів колагенового обміну (ММП-9, ТИМП-1, РІСР), цистатину С, структурно-функціональні параметри серця. Встановили, що наявність помірної ниркової дисфункції при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу асоціюється з віком, інфарктом міокарда й артеріальною гіпертензією в анамнезі, супроводжується підвищенням вмісту NT-proBNP, цистатину С, ММП-9 і характеризується структурним ремоделюванням лівого передсердя та шлуночка з підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії, погіршенням систолічної та діастолічної функцій.

Маркеры фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и почечной дисфункцией

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

С целью установления особенностей обмена внеклеточного матрикса в зависимости от состояния функции почек у 113 больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с помощью иммуноферментного анализа, эхокардиографии изучена активность маркеров коллагенового обмена (ММП-9, ТИМП-1, РІСР), цистатина С, структурно-функциональные параметры сердца. Установлено, что наличие умеренной почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза ассоциируется с возрастом, инфарктом миокарда и артериальной гипертензией в анамнезе, сопровождается повышением содержания NT-proBNP, цистатина С, ММП-9 и характеризуется структурным ремоделированием левого предсердия и желудочка с повышением систолического давления в легочной артерии, ухудшением систолической и диастолической функций.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биомаркеры, фиброз, почки.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №3 (90). – С. 24–28

Markers of fibrosis in ischemic chronic heart failure and renal dysfunction

V. D. Syvolap, D. A. Lashkul

Aim. Features of the extracellular matrix metabolism depending on the state of renal function were identified in 113 patients with ischemic chronic heart failure using ELISA, echocardiography.

Methods and results. Activity of collagen metabolism markers (MMP-9, TIMP-1, PICP), cystatin C, structural and functional parameters of the heart were studied. It was established that the presence of moderate renal dysfunction in ischemic chronic heart failure was associated with age, history of myocardial infarction and hypertension, accompanied by the increasing of NT-proBNP, cystatin C, MMP-9 and was characterized by structural remodeling of the left atrium and ventricle with increased systolic pressure in the pulmonary artery, the deterioration of systolic and diastolic function.

Key words: Heart Failure, Biomarkers, Fibrosis, Kidney.

Zaporozhye medical journal 2015; №3 (90): 24–28

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є одним із найбільш поширених і складних захворювань. Незважаючи на успіхи в лікуванні, захворюваність і смертність залишаються високими: 80% чоловіків і 70% жінок віком 65 років і старше помирають протягом 8 років після первинного діагнозу [1]. Серцева недостатність є також одним із найдорожчих у лікуванні захворювань. Майже 1–2% дорослого населення розвинених країн має ХСН, із переважанням зростання на $\geq 10\%$ серед осіб віком 70 років і старше [2]. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є причиною приблизно 2/3 випадків систолічної ХСН [3]. Ремоделювання серця є важливим чинником, що визначає клінічний результат ХСН, оскільки пов'язане з прогресуванням захворювання та несприятливим прогнозом. Незалежно від етіології процес ремоделювання є загальним механізмом прогресування ХСН. Ремоделювання відбувається в екстрацелюлярному

матриці (ЕЦМ), який є структурним компонентом міокарда, постійно синтезується та піддається деградації [4].

Частота ХСН і хронічної хвороби нирок (ХХН) неухильно зростає зі старінням населення. Серцева недостатність і ХХН часто співіснують, можуть бути пов'язані спільними факторами ризику (гіпертензія, цукровий діабет, атеросклероз), патогенетичними механізмами, активацією симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, запаленням та оксидативним стресом. Серцева дисфункція може призвести до ниркової дисфункції і навпаки [5].

В останні роки спостерігається значний інтерес до клітинної та тканинної реакцій у відповідь на пошкодження, які призводять до розвитку фіброзу. Проявами міокардіального фіброзу можуть бути блокади серця, дисинергія лівого шлуночка, фібриляція передсердь, шлуночкова аритмія, сис-



толічна та діастолічна дисфункції, серцева недостатність, раптова смерть. У нирках фіброз у клубочках призводить до гломерулосклерозу, у внутрішній корковій і мозковій речовині тубулоінтерстиціальний фіброз супроводжується зниженням фільтраційної функції нирок і хронічної хвороби нирок, яка швидко прогресує [6]. Визначено велику кількість потенційних ранніх медіаторів клітинного пошкодження у відповідь на ішемію, нейрогормональну активацію, біомеханічний стрес і сигналізацію аномальних клітин. Багато досліджень засвідчують: інтерстиціальні клітини в обох органах мають спільні системи зв'язку, що призводять до позитивної регуляції та проліферації фіброblastів і міофіброblastів, які виробляють і виділяють проколаген I типу. Проколаген I типу бере участь у формуванні зрілого колагену, що є основною одиницею фіброзу.

Раннє виявлення пацієнтів із порушенням функції нирок і високим серцево-судинним ризиком сприяє своєчасному лікуванню. Актуальним залишається пошук нових надійних біомаркерів для діагностики, прогнозування смертності та профілактики ускладнень прогресування ХСН.

Мета роботи

Виявити особливості обміну позаклітинного матриксу в пацієнтів із хронічною недостатністю ішемічного генезу залежно від стану ниркової функції.

Пацієнти і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі відділення аритмій та серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Дослідження виконали відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. До включення в дослідження від усіх учасників отримали письмову інформовану згоду. Обстежили 113 хворих (94 чоловіків і 19 жінок) на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, середній вік пацієнтів – 59,9±9,6 року. ХСН діагностували та оцінювали згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [7]. Етіологією ХСН у 95 (84,1%) хворих було поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічної хвороби (ГХ), у 17 (15,9%) – ІХС. Хронічну серцеву недостатність 2 функціонального класу (ФК) діагностували у 33 (29,2%) хворих, 3 ФК – у 70 (61,9%), 4 ФК – у 10 (8,9%) пацієнтів. Інфаркт міокарда в анамнезі був у 84 (74,3%) хворих. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Згідно з KDIGO (2013), ниркову дисфункцію визначали як легке зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) від 60 до 89 мл/хв/1,73 м² та помірне зниження ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73 м² протягом 3 місяців і більше з ознаками пошкодження нирок чи без них, що відповідає дефініції хронічна хвороба нирок [8]. Залежно від ШКФ пацієнтів поділили на 3 групи: з нормальним (≥90 мл/хв/1,73 м²) рівнем, легким (60–89 мл/хв/1,73 м²) і помірним (30–59 мл/хв/1,73 м²) зниженням.

Допплер-ехокардіографічне дослідження здійснили на апараті «VIVID 3 Expert» («General Electric», США) за стандартною методикою. Визначали передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), індекс об'єму лівого передсердя (ІОЛП), передньо-задній розмір лівого шлуночка (ЛШ) у систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу, розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ, масу міокарда (ММ) ЛШ, індекс ММ (ІММ) ЛШ як співвідношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла. Обчислювали відносну товщину стінок (ВТС) міокарда ЛШ за формулою: $VTC = (TMSP + TZS) / KDR$. В імпульсному доплерівському режимі вивчали показники трансмітрального потоку: максимальну швидкість швидкого раннього діастолічного наповнення (Е) та максимальну швидкість (А) наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя (см/с), їх відношення (Е/А). Співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (Е/Е_{ann}) – за даними тканинної доплерографії.

Зразки крові для визначення рівнів N-кінцевого фрагмента натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), цистатину С (ЦисС), матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1), С-термінального проколагену пропептиду I типу (P1СР) відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу, центрифугували, а потім заморожували та зберігали при -70°C, доки не були виконані аналізи. Вміст NT-proBNP, ЦисС вимірювали за допомогою техніки ELISA (імуоферментний аналіз) із використанням наборів фірми «Biomedica Slovakia s.r.o.» (Братислава, Словачька Республіка), «BioVendor» (Брно, Чеська Республіка), «Bender MedSystems» (Відень, Австрія), «Uscn Life Science Inc.» (Ухань, КНР) в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник – професор А.В. Абрамов). Калібрування виконали відповідно до заводських рекомендацій і нормалізували за стандартною кривою.

Статистично результати опрацювали за допомогою пакета програм «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі дані наведені у вигляді середнього значення (М), стандартного відхилення (±SD), медіани (Me), міжквартильного інтервалу (МКІ). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро – Уїлка (Shapiro–Wilk test). Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала – Уолліса (Kruskal–Wallis ANOVA), з парним зіставленням за критерієм Манна – Уїтні (Mann–Whitney U Test). Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували двосторонній точний критерій Фішера або Chi² тест. Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів Спірмена. Відмінності вважали вірогідними при значеннях p<0,05.

**Результати та їх обговорення**

Протягом аналізу демографічних та анамнестичних даних (табл. 1) встановили, що у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збільшенням віку знижується ШКФ ($p=0,002$). У групі хворих із помірним зниженням фільтраційної здатності нирок в анамнезі частіше реєстрували АГ та ІМ. Переважно більшість обстежених становили чоловіки. Функціональний стан хворих свідчить: зниження толерантності до фізичного навантаження супроводжується зниженням ШКФ.

Порівнюючи структурно-функціональні показники серця (табл. 1), встановили: наявність ниркової дисфункції (НД) асоціюється зі збільшенням ІОЛП (на 16,6% при легкій і 13,8% при помірній НД у порівнянні з нормальною ШКФ). Зареєстрували поступову тенденцію до зниження ФВ (на 13,9% при легкій і 18,7% при помірній НД щодо нормальної ШКФ). Зниження ШКФ у хворих на ХСН ішемічного генезу асоціюється зі збільшенням інтегрального показника діастолічної функції та кінцево-діастолічного тиску – E/E_{ann} (у групі з легкою НД на 19,2%, у групі помірної НД – на 6%). Цей факт підтверджений суттєвим підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії у хворих із помірною НД у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією (на 34,6%). Легке та помірне зниження ниркової функції асоціюється зі збільшенням ІММЛШ (на 5,4% і 12,3% відповідно, порівнюючи з групою з нормальною нирковою функцією).

Під час аналізу сироваткових рівнів маркерів фіброзу (табл. 1) встановили, що зниження ниркової функції супроводжується тенденцією до підвищення вмісту ММП-9, РСР і зменшення ТІМП-1. Враховуючи біологічну функцію

системи ММП/ТІМП, а також факт, що ММП-9 та ТІМП-1 експресуються в міокарді на високому рівні, можна припустити: дисбаланс у цій системі призводить до порушення структурної повноцінності екстрацелюлярного матриксу міокарда та нирок, а також посилює їхню функціональну неспроможність.

У групі хворих на ХСН ішемічного генезу з помірною НД встановили взаємозв'язки між NT-proBNP із цисС ($r=0,94$; $p=0,001$), ІММЛШ ($r=0,62$; $p=0,03$), ФВ ($r=-0,61$; $p=0,02$), з ІОЛП ($r=0,89$; $p=0,04$); між цисС і ТІМП-1 ($r=0,74$; $p=0,03$), цисС та ІММЛШ ($r=0,67$; $p=0,02$).

Останнім часом активно вивчається питання кардіо-ренальних взаємовідносин у хворих на хронічну серцеву недостатність. Не останню роль науковці відводять розвитку кардіального фіброзу. Дослідження показали, що надлишкова експресія ФНП- α призвела до прогресуючого розширення ЛШ протягом 4–12 тижнів, частково шляхом активації сімейства ММП, особливо ММП-2 та 9 [9]; галектин-3 також викликає активацію ММП [10]. ММП – це ферменти, що передусім відповідають за обмін ЕЦМ. У нашому дослідженні рівень ММП-9 був збільшений у групі хворих із помірною нирковою дисфункцією щодо контрольної групи. Підвищені рівні ММП корелюють із погіршенням систолічної функції при хронічній ХСН [11]. Вимірювання рівнів ММП мало важливе значення для стратифікації ризику в пацієнтів із ХСН [12]. Докази як із різних експериментальних моделей ХСН, так і в пацієнтів із різними фенотипами СН показали, що підвищення ММП відповідає за ремоделювання серця.

Обговорюється роль посиленого протеолізу й загибелі

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих на ХСН ішемічного генезу залежно від швидкості клубочкової фільтрації

Показник, одиниці вимірювання	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²			p
	30–59 (n=17)	60–89 (n=76)	≥90 (n=20)	
Демографічні та анамнестичні дані				
Вік, роки	65 [62–73]	58 [53–67]*	56 [50–64]*	0,002
Чоловіки, n (%)	15 (88,2)	63 (82,9)	16 (80)	
АГ, n (%)	16 (94,1)	63 (82,9)	16 (80)	
ІМ в анамнезі, n (%)	13 (76,5)	59 (77,6)	12 (60)	
Клініко-лабораторні дані				
ФК ХСН I–II, n (%)	3 (17,6)	21 (27,6)	9 (45)	
ФК ХСН III–IV, n (%)	14 (82,4)	55 (72,4)	11 (55)	
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	56,8 [51–58]	74,8 [68,6–81,7]*	100,5 [95,8–113,1]*#	<0,001
Креатинін, ммоль/л	116 [116–126]	95 [89–102]*	73 [68–74]*#	<0,001
Цистатин С, нг/мл	1333 [814–1825]	1242 [1060–1676]	986 [925–1208]*#	0,004
NT-proBNP, нг/мл	564 [338–1056]	431 [118–869]	235 [26–392]	0,58
ТІМП-1, пг/мл	290,7 [276,5–305,9]	292,7 [250,7–405,4]	315,1 [276,5–694,4]	0,88
ММП-9, нг/мл	10,7 [8,8–11,8]	9,1 [7,4–10,4]	9,3 [7,6–10,0]#	0,25
РСР, пг/мл	0,47 [0,44–0,69]	0,45 [0,39–0,50]	0,44 [0,39–0,48]	0,38
Структурно-функціональні показники серця				
ІОЛП, см ³ /м ²	15,2 [12,8–15,5]	15,7 [11,4–21,5]	13,1 [10,3–23,4]	0,67
ІММЛШ, г/м ²	165,5 [141,4–199,3]	153,4 [130,8–189,3]	145,1 [125,1–157,8]	0,37
ФВ, %	40,4 [37,1–56,7]	42,8 [35,4–52,1]	49,7 [35–61]	0,39
E/E_{ann}	6,7 [6,4–9,6]	7,8 [5,8–10,4]	6,3 [4,7–10,9]	0,64
ТЛАСист., мм рт.ст.	51,8 [23,3–54,3]	35 [26,2–46,9]	33,9 [22,2–46,8]	0,64

Примітки: * – вірогідність розбіжностей щодо групи осіб із помірним зниженням ШКФ ($p<0,05$); # – вірогідність розбіжностей щодо групи хворих із легким зниженням ШКФ ($p<0,05$).



тубулярних клітин у механізмах розвитку ішемічної гострої ниркової недостатності (ГНН). В експериментальних дослідженнях встановили, що «ішемія-реперфузія» нирки у щурів супроводжується підвищеною експресією ММП-2 і ММП-9 і зниженням ТІМП-1 у клубочках [13]. У генезі ішемічної ГНН обговорюється й здатність ММП зменшувати клітинну адгезію. Так, в експерименті показано, що в ішемізованій нирці інтенсивно утворюється ММП-14, який руйнує кадгерини в тубулярних клітинах і призводить до втрати ними адгезивних властивостей [14]. На підставі досліджень останніх років визнано важливу роль ММП у розвитку ендотеліального ушкодження при гострій ішемії нирок. Зокрема, на моделі «ішемія-реперфузія» нирки у щурів показано, що підвищена активність ММП-9 супроводжується деградацією білка окклюдина в ендотеліальних клітинах, що призводить до посиленої проникності ендотелію [15].

Отже, експериментальні дані підтверджують участь системи ММП/ТІМП у механізмах гострого ішемічного пошкодження нирок за допомогою активації протеолізу та загибелі гломерулярних, тубулярних клітин, а також посилення судинної та каналцевої проникності. Наші дані збігаються з результатами робіт, у котрих визначена провід-

на роль ММП-9 у формуванні фіброзу при ХСН ішемічного генезу, особливо за умов наявності НД.

Висновки

У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу система матриксних металопротеїназ відіграє важливу роль у погіршенні ниркової функції та ремоделюванні лівого шлуночка.

Наявність помірної ниркової дисфункції при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу асоціюється з віком, ІМ та АГ в анамнезі, супроводжується підвищенням вмісту NT-proBNP, цистатину С, ММП-9 та характеризується структурним ремоделюванням лівого передсердя та шлуночка з підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії, погіршенням систолічної та діастолічної функцій.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ланок регуляції системи екстрацелюлярного матриксу, що дасть змогу визначити прогностичні маркери, розробити сучасну стратегію лікування захворювань серцево-судинної системи для профілактики та уповільнення розвитку хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу за наявності ниркової дисфункції.

Список літератури

1. Dilemmas in end-stage heart failure / C. Chen-Scarabelli, L. Saravolatz, B. Hirsh et al. // *J Geriatr Cardiol.* – 2015. – Vol. 12(1). – P. 57–65.
2. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / D. Lee, K. Wilson, R. Akehurst et al. // *Heart.* – 2014. – Vol. 100. – P. 1681–1687.
3. Braunwald E. Heart failure / E. Braunwald // *JACC Heart Fail.* – 2013. – Vol. 1(1). – P. 1–20.
4. Takawale A. Extracellular matrix communication and turnover in cardiac physiology and pathology / A. Takawale, S.S. Sakamuri, Z. Kassiri // *Compr Physiol.* – 2015. – Vol. 5(2). – P. 687–719.
5. Metra M. The role of the kidney in heart failure / M. Metra, G. Cotter, M. Gheorghiane et al. // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2135–2143.
6. Hundae A. Cardiac and Renal Fibrosis in Chronic Cardiorenal Syndromes / A. Hundae, P.A. McCullough // *Nephron Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 127. – P. 106–112.
7. Воронков Л.Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий та ін. // *Серцева недостатність.* – 2012. – №3. – С. 60–96.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international. Suppl.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
9. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor / N. Sivasubramanian, M.L. Coker, K.M. Kurrelmeyer et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 826–831.
10. Сиволап В.Д. Взаємозв'язки між рівнем маркерів фіброзу ST2, галектину-3, структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка та функцією нирок при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу / В.Д. Сиволап, Д.А. Лашкул // *Запорожский медицинский журнал.* – 2014. – №5(86). – С. 13–17.
11. Extracellular matrix turnover and inflammatory markers independently predict functional status and outcome in chronic heart failure / A. Radauceanu, C. Ducki, J.M. Virion et al. // *J Card*

Fail. – 2008. – Vol. 14. – P. 467–474.

12. Impact of metalloproteinases on left ventricular remodeling and heart failure events in patients with hypertrophic cardiomyopathy / H. Kitaoka, T. Kubo, M. Okawa et al. // *Circ J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 1191–1196.
13. Ischemia-reperfusion injury stimulates gelatinase expression and activity in kidney glomeruli / A. Caron, R.R. Desrosiers, S. Langlois et al. // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2005. – Vol. 83. – P. 287–300.
14. Ischemia-induced cleavage of cagherins in NRK cells requires MT1-MMP (MMP-14) / M.D. Covington, R.C. Burghardt, A.R. Parrish // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – F43–F51.
15. Ischemia injury alters endothelial cell properties of kidney cortex: stimulation of MMP-9 / A. Caron, R.R. Desrosiers, R. Beliveau et al. // *Exp Cell Res.* – 2005. – Vol. 310. – P. 105–116.

References

1. Chen-Scarabelli, C., Saravolatz, L., Hirsh, B., Agrawal, P., & Scarabelli, T.M. (2015). Dilemmas in end-stage heart failure. *J Geriatr Cardiol.*, 12(1), 57–65. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.01.007.
2. Lee, D., Wilson, K., Akehurst, R., Cowie, M., Zannad, F., & Krum, H. et al. (2014). Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *Heart*, 100(21), 1681–1687. doi:10.1136/heartjnl-2014-305673.
3. Braunwald, E. (2013). Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 1(1), 1–20. doi:10.1016/j.jchf.2012.10.002
4. Takawale, A., Sakamuri, S.S., & Kassiri, Z. (2015). Extracellular matrix communication and turnover in cardiac physiology and pathology. *Compr Physiol.*, 5(2), 687–719. doi: 10.1002/cphy.c140045.
5. Metra, M., Cotter, G., Gheorghiane, M., Dei Cas, L., & Voors, A. (2012). The role of the kidney in heart failure. *European Heart Journal*, 33(17), 2135–2142. doi:10.1093/eurheartj/ehs205.
6. Hundae, A., & McCullough, P. (2014). Cardiac and Renal Fibrosis in Chronic Cardiorenal Syndromes. *Nephron Clinical Practice*, 127(1–4), 106–112. doi:10.1159/000363705.
7. Voronkov, L. G., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, G. V., Diadyk, O.I., Zharinov, O. Y., et al. (2012). Rekomendatsii z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti



- [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostatnist*; 3, 60–96 [in Ukrainian].
8. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Suppl*, 3, 1–150.
 9. Sivasubramanian, N., Coker, M., Kurrelmeyer, K., MacLellan, W., DeMayo, F., Spinale, F., & Mann, D. (2001). Left Ventricular Remodeling in Transgenic Mice With Cardiac Restricted Overexpression of Tumor Necrosis Factor. *Circulation*, 104(7), 826–831. doi:10.1161/hc3401.093154.
 10. Syvolap, V. D., & Lashkul, D. A. (2014). Vzaimozv'iazky mizh rivnem markeriv fibrozu ST2, halektynu-3, strukturno-funktsionalnymy parametramy livooho shlunochka ta funktsiieu nyrok pry khronichnii sertsevi nedostatnosti ishemichnoho genezu [The relationship between the level of markers of fibrosis ST2, galectin-3, structural, functional parameters of the left ventricle and renal function in patients with ischemic chronic heart failure]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5(86), 13–17 [in Ukrainian].
 11. Radauceanu, A., Ducki, C., Virion, J., Rossignol, P., Mallat, Z., & McMurray, J. et al. (2008). Extracellular Matrix Turnover and Inflammatory Markers Independently Predict Functional Status and Outcome in Chronic Heart Failure. *Journal Of Cardiac Failure*, 14(6), 467–474. doi:10.1016/j.cardfail.2008.02.014.
 12. Kitaoka, H., Kubo, T., Okawa, M., Hayato, K., Yamasaki, N., Matsumura, Y., & Doi, Y. (2010). Impact of Metalloproteinases on Left Ventricular Remodeling and Heart Failure Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J*, 74(6), 1191–1196. doi:10.1253/circj.cj-09-1013.
 13. Caron, A., Desrosiers, R., Langlois, S., & Béliveau, R. (2005). Ischemia-reperfusion injury stimulates gelatinase expression and activity in kidney glomeruli. *Revue Canadienne De Physiologie Et Pharmacologie*, 83(3), 287–300. doi:10.1139/y05-011.
 14. Covington, M. (2005). Ischemia-induced cleavage of cadherins in NRK cells requires MT1-MMP (MMP-14). *AJP: Renal Physiology*, 290(1), F43–F51. doi:10.1152/ajprenal.00179.2005.
 15. Caron, A., Desrosiers, R., & Béliveau, R. (2005). Ischemia injury alters endothelial cell properties of kidney cortex: Stimulation of MMP-9. *Experimental Cell Research*, 310(1), 105–116. doi:10.1016/j.yexcr.2005.07.004.

Відомості про авторів:

Сиволап В. Д., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет.

Лашкул Д. А., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: lashkul79@mail.ru.

Сведения об авторах:

Сиволап В. Д., д. мед. н., профессор, зав. каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.

Лашкул Д. А., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет,

E-mail: lashkul79@mail.ru.

Information about authors:

Syvolap V. D., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University.

Lashkul D. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University,

E-mail: lashkul79@mail.ru.

Поступила в редакцию 28.04.2015 г.