

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-07>

Возрастные особенности маркеров обмена коллагена у больных сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне метаболического синдрома

О.А. Осипова¹, доктор медицинских наук, профессор,
О.М. Драпкина², доктор медицинских наук, профессор,
 член-корреспондент РАН;
Р.Н. Шепель², **Е.В. Гостева**³, кандидат медицинских наук,
О.М. Годлевская⁴, кандидат медицинских наук,
О.Н. Белоусова¹, кандидат медицинских наук

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет; ²Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва;

³Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; ⁴Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

E-mail: osipova@bsu.edu.ru

При патологических состояниях активность матриксных металлопротеиназ (ММП) увеличивается, что приводит к дисбалансу между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса, который провоцирует развитие фиброза в миокарде, что способствует возникновению сердечной недостаточности.

Цель. Оценить особенности обмена коллагена у пожилых лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) на фоне метаболического синдрома (МС).

Материал и методы. В исследование включены 180 больных СНпФВ (40–49%) II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) ишемического генеза. Мы оценили возраст больных, наличие МС и уровни тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP-1), ММП-1, ММП-9.

Результаты. Установлено, что в зависимости от наличия МС у больных СНпФВ отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение ММП-9 с увеличением возраста. Уровень ММП-1 у лиц пожилого и старческого возраста достоверно увеличивался с возрастом при наличии МС ($p < 0,05$). У больных старческого возраста уровень TIMP-1 в группе с МС был на 13% ниже ($p < 0,05$), чем без МС. При наличии МС во всех возрастных группах соотношение ММП-9/TIMP-1 было выше ($p < 0,05$), чем без МС.

Заключение. Повышенная экспрессия ММП-9 и пониженная экспрессия TIMP-1 в старческом возрасте способствуют ремоделированию миокарда и фиброзу, тем самым изменяя внеклеточный матрикс ткани миокарда, приводя к прогрессированию ХСН. МС значительно ухудшает течение ХСН, при этом у лиц пожилого и старческого возраста характерно несоответствие между степенью повышения уровня ММП-9 и TIMP-1.

Ключевые слова: кардиология, фиброз миокарда, сердечная недостаточность, промежуточная фракция выброса, метаболический синдром.

Для цитирования: Осипова О.А., Драпкина О.М., Шепель Р.Н. и др. Возрастные особенности маркеров обмена коллагена у больных сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне метаболического синдрома. Врач. 2020; 31 (6): 39–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-07>

На сегодняшний день общим для большинства сердечно-сосудистых заболеваний патологическим механизмом признается фиброз миокарда (ФМ). Возможно развитие как интерстициального, так и периваскулярного ФМ в зависимости от вызвавшей его причины – перегрузки объемом или давлением, метаболической дисфункции и старении. Кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, макрофаги и т.п. могут оказывать влияние на процесс ФМ, синтезируя протеазы, участвующие в метаболизме матрикса и секретирующие матриксные белки. Механизмы фиброгенеза зависят от вида повреждения миокарда [1]. Избыточное развитие ФМ происходит вследствие нарушения физиологического соотношения между факторами, влияющими на синтез и деструкцию фибриллярного коллагена. Металлопротеиназы (ММП) являются цинк-зависимыми эндопептидазами, которые катализируют деградацию белков внеклеточного матрикса, тем самым контролируя такие процессы, как развитие и ремоделирование тканей. ММП-9 способствует прогрессированию коронарного атеросклероза [2]. Развитию ФМ (росту белков внеклеточного матрикса) способствуют ММП-1. Протеолитическая активность ММП контролируется ингибированием тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP-1). В норме активность ММП-1 скоординирована их взаимодействием с TIMP-1 [3]. При патологических состояниях, в том числе при хронической сердечной недостаточности (ХСН), происходит развитие ФМ за счет увеличения активности ММП, что ведет к дисбалансу между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса.

В связи с различными причинами и патогенетическими основами заболевания важную роль играет разделение пациентов с ХСН на основе фракции выброса (ФВ) [4]. В ряде исследований установлено, что больные ХСН с промежуточной ФВ (СНпФВ) от 40 до 49% имеют признаки и симптомы, характерные для пациентов как с низкой, так и сохранной ФВ [5–8]. Установлено, что эти больные часто имеют сопутствующие заболевания, такие как метаболический синдром (МС), сахарный диабет и др. Кроме того, во всем мире наблюдается постарение населения, при этом известно, что процесс старения также приводит к ухудшению метаболических процессов [9]. Для лучшего выяснения патофизиологии, лечения и прогноза этого состояния необходимо продолжить изучение механизмов формирования и прогрессирования СНпФВ [10].

Цель: оценить особенности обмена коллагена при ХСН у пациентов разных возрастных групп с промежуточной ФВ на фоне МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое контролируемое рандомизированное по возрасту исследование, в которое были

включены 180 больных ХСН. В зависимости от способа сбора данных наше экспериментальное исследование было продольным.

Критериями включения больных в исследование считали:

- 1) ХСН с промежуточной ФВ (40–49% по Симпсону) II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA);
- 2) верифицированный в стационарных условиях диагноз ИБС;
- 3) подписанное информированное согласие.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИУ «БелГУ».

При проведении исследования все больные были разделены на 3 группы: в 1-ю (n=62) были включены пациенты среднего (52,2±6,5 года), во 2-ю (n=69) – пожилого (67,2±6,7 года), в 3-ю (n=49) – старческого (78,4±6,7 года) возраста. В зависимости от наличия МС каждая группа была разделена на 2 подгруппы.

Методом иммуноферментного анализа определялся уровень ММП-9 типа с помощью коммерческой тест-системы «ММП-9 ELISA» (Bender Medsystems, Австрия), ММП-1 типа, «ММП-1 ELISA» (Bender Medsystems, Австрия), TIMP-1 – «Human TIMP-1 ELISA» (Bender Medsystems, Австрия).

Статистический анализ. Непрерывные значения выражены как медиана (Me) и интерквартильные размахи (Q_{25} , Q_{75}). Корреляции между двумя переменными оценивались с помощью рангового критерия Спирмена. Статистически достоверным считался уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от наличия МС у больных СНпФВ среднего возраста уровень ММП-9 не имел достоверных различий ($\Delta - 10\%$; $p > 0,05$); в пожилом возрасте – $\Delta - 12\%$ ($p > 0,05$); у лиц старческого возраста – $\Delta - 12\%$ ($p > 0,05$). Результаты проведенных исследований представлены в таблице.

Установлено, что в старческом возрасте у больных СНпФВ с МС содержание ММП-9 было выше, чем в пожилом ($\Delta - 14\%$; $p < 0,05$) и среднем ($\Delta - 30\%$; $p < 0,01$) возрасте, а у пожилых содержание ММП-9 выше ($\Delta - 18\%$; $p < 0,05$) по сравнению с больными среднего возраста.

В зависимости от возраста у больных СНпФВ без МС было установлено, что у лиц старческого возраста содержание ММП-9 было выше, чем у лиц пожилого ($\Delta - 12\%$; $p > 0,05$) и среднего ($\Delta - 28\%$; $p < 0,01$) возраста, у пожилых содержание ММП-9 выше ($\Delta - 16\%$; $p < 0,05$) по сравнению с больными среднего возраста.

Таким образом, такой показатель ФМ, как ММП-9, может быть важным диагностическим маркером у больных СНпФВ [11].

В зависимости от наличия МС при СНпФВ уровень ММП-1 у больных среднего возраста не имел достовер-

ных различий ($\Delta - 11\%$; $p > 0,05$). У больных пожилого возраста уровень ММП-1 в группе с МС был достоверно выше ($\Delta - 13\%$; $p < 0,05$), чем без МС. У лиц старческого возраста с МС данный показатель также был значимо выше ($\Delta - 13\%$; $p < 0,05$), чем у лиц без МС.

В зависимости от возраста у больных СНпФВ с МС было установлено, что у лиц старческого возраста содержание ММП-1 было выше, чем у пожилых ($\Delta - 19\%$; $p < 0,05$) и значимо выше, чем у лиц среднего возраста ($\Delta - 32\%$; $p < 0,01$). У больных пожилого возраста содержание ММП-1 достоверно превышало таковое у лиц среднего возраста ($\Delta - 16\%$; $p < 0,05$).

В зависимости от возраста у больных СНпФВ без МС было установлено, что у лиц старческого возраста содержание ММП-1 было выше, чем у пожилых ($\Delta - 19\%$; $p < 0,05$) и увеличено по отношению к таковому у лиц среднего возраста ($\Delta - 31\%$; $p < 0,01$), а у пациентов группы пожилого возраста – выше показателей группы среднего возраста ($\Delta - 15\%$; $p < 0,05$).

В исследовании определено, что в зависимости от наличия МС у больных СНпФВ уровень TIMP-1 в группах среднего ($\Delta - 11\%$; $p > 0,05$) и пожилого ($\Delta - 10\%$; $p > 0,05$) возраста достоверно не отличались. Однако в группе больных старческого возраста на фоне МС уровень TIMP-1 был достоверно ($p < 0,05$) на 13% ниже, чем в аналогичной возрастной группе без МС.

В зависимости от возраста у больных СНпФВ с МС у лиц старческого возраста содержание TIMP-1 было ниже, чем у пожилых ($\Delta - 17\%$; $p < 0,05$) и лиц среднего ($\Delta - 32\%$; $p < 0,01$) возраста. При этом у больных пожилого возраста содержание TIMP-1 было ниже ($\Delta - 17\%$; $p < 0,05$), чем у лиц среднего возраста.

В зависимости от возраста у больных СНпФВ без МС у лиц старческого возраста содержание TIMP-1 было достоверно понижено ($\Delta - 15\%$; $p < 0,05$) по отношению к группе пациентов пожилого возраста и среднего возраста ($\Delta - 31\%$; $p < 0,01$), а у больных пожилого возраста – достоверно ниже группы среднего возраста ($\Delta - 18\%$; $p < 0,05$).

В зависимости от наличия МС у больных СНпФВ среднего возраста соотношение ММП-9/TIMP-1 достоверно превышало показатели группы аналогичного возраста без МС ($\Delta - 20\%$; $p < 0,05$), также установлены достоверные изменения и в группе пожилого возраста при наличии МС по отношению к лицам без МС ($\Delta - 32\%$; $p < 0,01$). У больных

СНпФВ старческого возраста на фоне МС соотношение ММП-9/TIMP-1 были достоверно выше такового в группе без МС ($\Delta - 20\%$; $p < 0,05$).

В нашем исследовании установлено, что соотношение ММП-9/TIMP-1 у больных СНпФВ с МС старческого возраста было достоверно выше ($\Delta - 29\%$; $p < 0,001$), чем у пожилых и в большей степени выше ($\Delta - 52\%$; $p < 0,001$) по отношению к группе среднего возраста. У больных пожилого возраста соотношение ММП-9/TIMP-1 было выше ($\Delta - 32\%$; $p < 0,001$), чем у лиц среднего возраста.

Такая же закономерность установлена и в зависимости от возраста у больных СНпФВ без МС. Доказано, что у лиц старческого возраста соотношение ММП-9/TIMP-1 было значительно выше ($\Delta - 37\%$; $p < 0,001$), чем у пожилых и лиц среднего возраста ($\Delta - 50\%$; $p < 0,001$). У больных пожилого возраста соотношение ММП-9/TIMP-1 достоверно превышало таковое в группе среднего возраста ($\Delta - 21\%$; $p < 0,01$).

Определение корреляционной зависимости между уровнями ММП-9 с TIMP-1 показало умеренную положительную корреляцию ($r = 0,42$; $p < 0,05$) и ММП-1 ($r = 0,40$; $p < 0,05$).

ММП-1, -9 и TIMP-1 являются биологически связанными молекулами, которые интегрируют воспаление, повреждение тканей и ремоделирование, т.е. все события, связанные с ХСН. ММП и их тканевые ингибиторы играют ключевую роль в ремоделировании внеклеточного матрикса, так как являются матриксдеструктивными ферментами и в связи с этим представляют интерес в качестве новых диагностических маркеров у больных ХСН. Установлено, что повышение синтеза

Показатели маркеров обмена коллагена в группе больных СНпФВ в зависимости от наличия МС, нг/мл
The values of markers for collagen metabolism in patients with chronic heart failure and an intermediate ejection fraction according to the metabolic syndrome, ng/ml

Показатель/ группа	ММП-9	ММП-1	TIMP-1	ММП-9/TIMP-1
<i>Средний возраст</i>				
МС (n=33)	141,5 (124,6; 150,8) [#]	7,1 (4,6; 10,8) [#]	615 (680; 525) [#]	0,230 (0,195; 0,243) ^{*,#}
Без МС (n=29)	127,2 (111,6; 141,8) [#]	6,3 (3,3; 8,1) [#]	691 (736; 634) [#]	0,184 (0,165; 0,195) [#]
<i>Пожилый возраст</i>				
МС (n=35)	173,1 (162,1; 182,4) [#]	8,5 (4,5; 12,7) [#]	508 (554; 478) [#]	0,340 (0,254; 0,378) ^{*,#}
Без МС (n=34)	152,2 (139,6; 165,2)	7,4 (3,4; 8,6) [#]	565 (596; 516) [#]	0,232 (0,162; 0,254) [#]
<i>Старческий возраст</i>				
МС (n=23)	201,2 (188,4; 226,1) [#]	10,5 (8,6; 14,5) ^{*,#}	420 (472; 196) ^{*,#}	0,479 (0,447; 0,498) ^{*,#}
Без МС (n=26)	176,3 (158,6; 192,7) [#]	9,1 (8,5; 11,6) [#]	480 (517; 452) [#]	0,367 (0,349; 0,385) [#]

Примечание. * – $p < 0,05$ между больными СНпФВ при наличии МС и без такового; # – $p < 0,05$ между больными СНпФВ при наличии МС и без такового в зависимости от возраста.

Note. * – $p < 0,05$ between the patients with chronic heart failure, an intermediate ejection fraction with metabolic syndrome and those without the latter; # – $p < 0,05$ between patients with chronic heart failure, an intermediate ejection fraction with metabolic syndrome and those without the latter according to age.

ММП-9 и ее активация происходит до перегрузки левого желудочка давлением, что отражает активность процесса ремоделирования ткани миокарда [12]. Некоторые исследования, оценивающие концентрацию ММП-9, показали, что их плазменные уровни повышаются у пациентов с МС независимо от наличия сахарного диабета [13]; именно ММП-9 приписывается особо важная роль в нестабильности атеросклеротической бляшки [14]. Хотя традиционно считается, что ММП подавляют ФМ из-за их протеолитической активности, в частности ММП-9, они играют ключевую роль в стимуляции накопления фибриллярного внеклеточного матрикса коллагена. Однако работы, описывающие механизмы обмена коллагена, в частности, зависимости повышения ММП-9 у больных на фоне СНпФВ, на сегодня отсутствуют. В нашем исследовании впервые установлено достоверное повышение уровня ММП-9 в зависимости от возраста.

Физиологически ММП-1 и TIMP-1 совместно экспрессируются и жестко регулируются для поддержания архитектуры миокардиального внеклеточного матрикса. ММП-1 в основном секретируется фибробластами и способна инициализировать деградацию коллагена I типа. При старении миокарда происходит уменьшение соотношения содержания коллагена I типа к коллагену III типа. Поскольку коллаген-I имеет высокую прочность на растяжение, а коллаген-III более растяжим, изменение типов коллагена, а также повышенное общее содержание коллагена может способствовать возрастной жесткости миокарда. У больных ХСН были зарегистрированы повышенные сывороточные уровни ММП-1 и TIMP-1, что привело к повышению сывороточных уровней маркера деградации коллагена – коллагенкарбокситерминального телопептида I типа [15]. В нашем исследовании мы также выявили повышенные концентрации ММП-1 и TIMP-1 в сыворотке крови. С увеличением возраста нами была отмечена тенденция к повышению ММП-1 и, что более важно, снижению концентрации TIMP-1, указывающая на нарушение баланса с преобладанием коллагенолитической активности. Это относительное преобладание ММП-1 над TIMP-1 может быть одной из причин повышенной деградации коллагена I типа [16]. На сегодняшний день именно плазменный TIMP-1 (молекула, ингибирующая деградацию коллагена) предложен в качестве неинвазивного маркера интерстициального ФМ [17].

Наше исследование показало, что у пациентов с СНпФВ при наличии МС соотношение ММП-9/TIMP-1 было выше такового у больных без МС. Дисбаланс в соотношении ММП-9/TIMP-1 отражает прогрессирующее ремоделирование желудочков [18]. Однако все исследования по ММП проводились у больных ХСН с низкой (<40%) ФВ, при этом наши результаты показывают активное участие как ММП-1, -9, так и соотношения ММП-9/TIMP-1 в механизмах формирования и течения СНпФВ.

Так как в настоящее время понимание роли ММП в патогенезе СНпФВ отсутствует, наше исследование показывает, что ИБС как патогенетическая основа и поражение микроциркуляторного русла без клинически значимых проявлений значимо активирует систему матриксный протеаз, при этом МС играет важную роль в формировании ухудшения течения ХСН. Дальнейшее изучение маркеров ФМ может обеспечить новое понимание механизмов формирования декомпенсации сердечной недостаточности у больных старших возрастных групп.

В нашем исследовании установлено, что постарение больных является дополнительным фактором, усугубляющим ФМ. При этом с увеличением возраста наличие МС отрицательно влияет на обмен коллагена, тем самым являясь дополнительным синергистом ухудшения течения ХСН за счет повышения развития ФМ. Повышенная экспрессия ММП-9 и пониженная – TIMP-1 в старческом возрасте способствует изменению внеклеточного матрикса в ткани миокарда и приводит к прогрессированию ХСН. Доказано, что у больных СНпФВ в пожилом и старческом возрасте происходит несоответствие между степенью повышения уровня ММП-9 и TIMP-1.

Таким образом, ММП-9, TIMP-1 и их соотношение ММП-9/TIMP-1 могут являться маркерами тяжести организации фиброзной ткани у лиц старших возрастных групп с хронической СНпФВ ишемического генеза, что отображает вероятность ухудшения течения, особенно при наличии МС.

Финансирование.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

- Осипова О.А. Нагибина А.И., Комисов А.А. и др. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Сердечная недостаточность*. 2016; 17 (5): 357–64 [Osipova O.A. Nagibina A.I., Komisov A.A. et al. Pathomorphological mechanisms for regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure with underlying ischemic heart disease. *Serdechnaja nedostatochnost'*. 2016; 17 (5): 357–64 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/RHFJ.2016.5.2137
- Cheng J.M., Akkerhuis K.M., Meilhac O. et al. Circulating osteoglycin and NGAL/MMP9 complex concentrations predict 1-year major adverse cardiovascular events after coronary angiography. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (5): 1078–84. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303486
- Ravi Kanth V.V., Nageshwar R. Role of matrix metalloproteinases in physiological processes and disease. *Indian J. Med. Res.* 2014; 140 (5): 585–7.
- Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 2: 7–11 [Dushina A.G., Lopina E.A., Libis R.A. Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 2: 7–11 (in Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11>

5. Skorodumova E.G., Kostenko V.A., Skorodumova E.A. и др. Портрет пациента с промежуточной фракцией выброса левого желудочка на фоне острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова*. 2018; 10 (2): 87–91 [Skorodumova E.G., Kostenko V.A., Skorodumova E.A. et al. Portrait of the patient with intermediate ejection fraction of the left ventricle on the background of acute decompensation of heart failure. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018; 10 (2): 87–91 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/mechnikov201810287-91

6. Pascual-Figal D.A., Ferrero-Gregori A., Gomez-Otero I. et al. Mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol*. 2017; 240: 265–70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.032

7. Guisado-Espartero M.E., Salamanca-Bautista P., Aramburu-Bodas Ó. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: findings from the RICA registry. *Int. J. Cardiol*. 2018; 255: 124–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.101

8. Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K. et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail*. 2017; 19: 1624–34. DOI: 10.1002/ehf.945

9. Toba H., Lindsey M.L. Extracellular matrix roles in cardiorenal fibrosis: Potential therapeutic targets for CVD and CKD in the elderly. *Pharmacol. Ther*. 2019; 193: 99–120. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.08.014

10. Srivastava, P.K., Hsu, J.J., Ziaeiian, B. et al. Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction. *Curr. Heart Fail Rep*. 2020; 17 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11897-019-00451-0>

11. Osipova O.A., Plaksina K.G., Komisov A.A. et al. Pathogenetic mechanisms of participation of the intercellular matrix of the myocardium cardiac remodeling in with chronic heart failure. *Cardiology*. 2015; 22: 18.

12. Осипова О.А., Плаксина К.Г., Комисов А.А. и др. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2015; 22 (219): 18–25 [Osipova O.A., Plaksina K.G., Komisov A.A. et al. Patogeneticheskie mehanizmy uchastija mezhkлетochnogo matriksa miokarda v remodelirovanii serdca u bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*. 2015; 22 (219): 18–25 (in Russ.)]

13. Hopps E., Lo Presti R., Montana M. et al. Gelatinases and their tissue inhibitors in a group of subjects with metabolic syndrome. *J. Investig. Med*. 2013; 61 (6): 978–83. DOI: 10.2310/JIM.0b013e318294e9da

14. Błaszczyk E, Gawlik A. Neurotrophins, VEGF and matrix metalloproteinases: new markers or causative factors of metabolic syndrome components? *Pediatr. Endocrinol. Diab. Metabol*. 2016; 22 (3): 125–31. DOI: 10.18544/pedm-22.03.0060

15. Spinale F.G., Coker M.L., Thomas C.V. et al. Time-dependent changes in matrix metalloproteinase activity and expression during the progression of congestive heart failure. Relation to ventricular and myocyte function. *Circ. Res*. 1998; 82: 482–95. DOI: 10.1161/01.res.82.4.482

16. Schwartzkopff B., Fassbach M., Pelzer B. et al. Elevated serum markers of collagen degradation in patients with mild to moderate dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail*. 2002; 4: 439–44. DOI: 10.1016/s1388-9842(02)00092-2

17. Lindsay M.M., Maxwell P., Dunn F.G. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension*. 2002; 40: 136–41. DOI: 10.1161/01.hyp.0000024573.17293.23

18. Morishita T., Uzui H., Mitsuke Ya. et al Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2017; 4: 321–30. DOI: 10.1002/ehf2.12137

AGE FEATURES OF COLLAGEN EXCHANGE MARKERS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH INTERMEDIATE EMISSION FACTION ON THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME

Professor **O. Osipova**¹, MD; Professor **O. Drapkina**², MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; **R. Shepel**³; **E. Gosteva**³, Candidate of Medical Sciences; **O. Godlevskaya**⁴, Candidate of Medical Sciences; **O. Belousova**¹, Candidate of Medical Sciences;
¹Belgorod State National Research University
²National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow
³N.N. Burdenko Voronezh State Medical University
⁴Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

In pathological conditions, the activity of matrix metalloproteinases (MMP) increases, which leads to an imbalance between the synthesis and degradation of the extracellular matrix, which provokes the development of fibrosis in the myocardium, which contributes to the occurrence of heart failure.

The aim of the study. To evaluate the features of collagen metabolism in elderly patients with chronic heart failure, an intermediate ejection fraction of heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) against the background of metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The study included 180 patients with HFmrEF (40–49%), functional class II according to NYHA (NYHA class II) of ischemic origin. We assessed the age of patients, the presence of MS, and levels of tissue inhibitor metalloproteinases tissue inhibitor metalloproteinases (TIMP-1), MMP-1, MMP-9.

Results. Depending on the presence of MS in patients with HFmrEF, there was a significant ($p < 0.05$) increase in MMP-9 with increasing age. The level of MMP-1 in the elderly late adulthood and senile gerontic age significantly increased with age in the presence of MS ($p < 0.05$). In senile patients, the level of TIMP-1 in the group with MS was 13% lower ($p < 0.05$) than without MS. In all age groups, the ratio of MMP-9/TIMP-1 in the presence of MS was higher ($p < 0.05$) than without MS.

Conclusions. Increased expression of MMP-9 and decreased expression of TIMP-1 in old age contribute to myocardial remodeling and fibrosis myocardium fibrosis, thereby changing the extracellular matrix of myocardial tissue leading to progression of heart failure. Metabolic syndrome significantly worsens the course of heart failure in the elderly and senile age, a mismatch between the degree of increase in the level of MMP-9 and TIMP-1 is characteristic.

Key words: cardiology, myocardial fibrosis, heart failure with mid-range ejection fraction, metabolic syndrome, TIMP-1, MMP-1, MMP-9.

For citation: Osipova O., Drapkina O., Shepel R. et al. Age features of collagen exchange markers in patients with heart failure with intermediate emission fraction on the background of metabolic syndrome. *Vrach*. 2020; 31 (6): 39–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-07>

Об авторах/About the authors: Osipova O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7321-6529>, eLibrary SPIN: 7484-0444; Drapkina O.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>, eLibrary SPIN: 4456-1297; Shepel R.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8984-9056>, eLibrary SPIN: 3115-0515; Gosteva E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-2558>; Godlevskaya O.M.; Belousova O.N.