

Вплив препарату Тіворель на рівень матриксних металопротеїназ-2 і 9, галектину-3, продуктів кінцевої глікації та функціональний стан ендотелію у пацієнтів із постінфарктною хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду

О.В. Курята, А. Забіда, О.Ю. Сіренко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Мета дослідження: оцінювання впливу препарату Тіворель (20 мг левокарнітину + 42 мг аргініну гідрохлорид, ТОВ «Юрія-Фарм») на рівні кінцевих продуктів глікації (AGE), галектину-3, ММП-2, ММП-9 у сироватці крові, серцеву гемодинаміку та функціональний стан ендотелію у пацієнтів із постінфарктною хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі збереженою фракцією викиду (ФВ).

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 35 хворих з ХСН зі збереженою ФВ (від 40 до 80 років, чоловіків – 23, жінок – 12) відповідно до рекомендацій ESC (2016). Хворі були розподілені на групи: 1-а група (n=15) – пацієнти, що отримували Тіворель протягом 10 днів, крім стандартної терапії ХСН; 2-а група (n=20) – пацієнти, що отримували лише стандартне лікування ХСН. Загальний біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, швидкість клубочкової фільтрації, визначення рівнів ММП-2, ММП-9, галектину-3 та AGE у сироватці крові визначали до і після лікування.

Результати. Середній рівень галектину-3 у хворих 1-ї групи знизився на 16,4% у цілому (p<0,05), у групі зі стандартною терапією відсутні достовірні зміни (p>0,05). Значне зниження рівня ММП-2, ММП-9 становило 41% і 78,5% у пацієнтів 1-ї групи (p<0,05) відповідно. Наприкінці дослідження рівень ендотеліозалежної вазодилатації був достовірно вище у 1-й групі, ніж у групі стандартної терапії (p<0,05). Нормалізація функцію ендотелію була досягнута у 10 (66%) пацієнтів 1-ї групи.

Заключення. У більшості пацієнтів з постінфарктною хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі збереженою фракцією викиду встановлено підвищені рівні AGE та ендотеліальну дисфункцію. Визначено достовірне зниження рівнів галектину-3 та ММП-2, ММП-9 на тлі призначення препарату Тіворель додатково до стандартної терапії ХСН.
Ключові слова: постінфарктна серцева недостатність, матриксні металопротеїнази, галектин-3.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ІМ) [1, 2], який є одним з основних її чинників та пов'язаний з підвищеною смертністю цих пацієнтів [3].

В останні роки відбулися зміни в епідеміології ІМ, що характеризується збільшенням частки ІМ з відсутньою елевацією сегмента ST, покращенням якості лікування та вторинної профілактики, зниженням короткострокової та загальної смертності [4]. Цей факт, імовірно, має вплив на існуючу складну та багатогранну асоціацію між ХСН після ІМ

та смертністю. Зміни в епідеміології ХСН після перенесеного ІМ також характеризуються переважанням хворих з ХСН із збереженою фракцією викиду (ФВ) [5, 6], для яких питання фармакотерапії є більш невизначеним [7, 8].

Регіональне ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) – це безперервний процес, що триває від декількох місяців до року після гострого пошкодження і який призводить до розвитку ХСН. Матриксні металопротеїнази (ММП) та інгібітори тканинних металопротеїназ (ІТМ) відіграють важливу роль у ремоделюванні ЛШ [9, 10]. Специфічний пул ММП індуктується після перенесеного ІМ та супроводжується зниженням рівнів ІТМ. Рівні ММП-1 та ММП-9 значно знижуються у межах ділянки некротизованого міокарда через 8 тиж після перенесеного ІМ, тоді як рівні ММП-2 значно зростають в цій області [9]. Це свідчить про те, що ММП-9 загалом асоціюється з раннім постінфарктом ремоделюванням [10, 11].

Галектин-3 є β-галактозидзв'язуючим лектином, що секритується активізованими макрофагами та викликає інтерес в якості потенційного посереднику між процесами запалення та фіброзу, що є основою патофізіології ремоделювання ЛШ [11]. Прогностичне значення рівнів галектину-3 у плазмі, як виявляється, вище у підгрупі пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ порівняно з ХСН із зменшеною ФВ, що підтверджується низкою досліджень [12–14].

Кінцеві продукти глікації (AGE) – це кінцеві продукти, утворені в результаті окислювальних та неокислювальних реакцій між глюкозою та білками [15]. AGE може зв'язуватися з рецептором AGE (RAGE), зумовлюючи серцево-судинну дисфункцію [16].

Дисфункція ендотелію сприяє підвищенню судинної жорсткості та зниженню еластичності коронарних артерій, збільшуючи пошкодження міокарда [15–17]. Дисбаланс оксиду азоту (NO) також змінює рівень матриксних металопротеїназ, які впливають на процеси міграції клітин, розвиток гіпертрофії міокарда та стійкість атеросклеротичної бляшки [17].

Ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з ХСН може бути скорегована шляхом введення L-аргініну – субстрату синтезу NO ендотелієм судин. Зниження ендотеліальної функції у пацієнтів з ХСН можуть сприяти порушенню перфузійної вентиляції та призводити до невідповідності задишки гемодинамічним змінам, тому, можливо, введення внутрішньовенного L-аргініну (з урахуванням вазодилатуючих властивостей) [18].

У літературних джерелах останніх років відзначається значущість оцінки складних метаболічних процесів, що лежать в основі патофізіології та симптоматики ХСН [19]. L-карнітин є модифікованим амінокислотом, яка відіграє

Клінічна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Показник		1-а група, n=15 (стандартне лікування + Тіворель)	2-а група, n=20 (лише стандартна терапія ХСН)	P
Стать	Чоловіки, n (%)	10 (67%)	13 (65%)	>0,05
	Жінки, n (%)	5 (33%)	7 (35%)	>0,05
Вік (років)		59±19	60±19	>0,05
NYHA функціональний клас	2-й ФК, n (%)	6 (40%)	13 (65%)	>0,05
	3-й ФК, n (%)	9 (60%)	7 (35%)	>0,05
Артеріальна гіпертензія (АГ)	Відсутня	3 (20%)	3 (15%)	>0,05
	2-й ступінь, n (%)	7 (47%)	10 (50%)	>0,05
	3-й ступінь, n (%)	5 (33%)	7 (35%)	>0,05
ЧСС, за 1 хв		77±13	71±11	>0,05
Фібриляція передсердь (ФП), n (%)		4 (27%)	5 (25%)	>0,05
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²		30,40±9,20	30,24±6,24	0,148
Рівень глюкози у крові, ммоль/л		5,50±1,50	5,75±1,15	0,347
Холестерин, ммоль/л		5,17±2,15	4,17±1,61	0,105
Тригліцериди, ммоль/л		2,88±1,82	1,59±0,79	0,117
<i>Терапія, n (%)</i>				
іАПФ/БРА		9 (60%)	13 (65%)	>0,05
Бета-блокатори		12 (85%)	16 (80%)	>0,05
Статини		11 (73%)	17 (85%)	>0,05
Аспірин		13 (87%)	18 (90%)	>0,05

важливу роль у підтриманні метаболічної активності організму. Існує багато доказів того, що висока концентрація L-карнітину позитивно впливає на різні захворювання, такі, як ішемічна хвороба серця, застійна серцева недостатність, захворювання периферійних судин, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія [20].

Мета дослідження: оцінювання впливу препарату Тіворель (20 мг левокарнітину + 42 мг аргініну гідрохлорид, ТОВ «Юрія-фарм») на рівні АГЕ, галектину-3, ММП-2,9, серцеву гемодинаміку та ендотеліальну функцію у пацієнтів з постінфарктною ХСН зі збереженою ФВ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведено за погодженням комітету з етики при ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» згідно з принципами, викладеними в Гельсінській декларації.

Критерії включення у дослідження:

- пацієнти з ІМ в анамнезі (>6 міс);
- пацієнти з ХСН зі збереженою ФВ віком від 40 до 80 років.

Критерії виключення у дослідження:

- пацієнти з гострим ІМ (<6 міс);
- з АВ блокадою 2-го і 3-го ступеня;
- з цукровим діабетом (ЦД);
- з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ≤ 30 мл/хв / 1,73 м²);
- з печінковою недостатністю;
- з онкологічними захворюваннями.

Усі пацієнти отримували стандартне лікування ХСН відповідно до рекомендацій ESC 2016 [13].

Виконано стандартні лабораторні аналізи крові для визначення ШОЕ, гематологічних параметрів, ліпідного профілю, глюкози, аналізів функції нирок і печінки та розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) для всіх пацієнтів.

Ехокардіографічне дослідження проведено за допомогою апарату «VIVID 3», GE Medical Systems – США у В, М, 2D, CFM, PW – імпульсний датчик 3S (3,5 МГц). Визначення ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) проводили за методикою D. Celemajer.

Ехокардіографічне дослідження та вимірювання ЕЗВД виконували двічі: перше – перед початком лікування, друге – через 3 міс після початку лікування.

Рівень АГЕ, ММП-2,9 та галектину-3 визначали імуноферментним аналізом перед початком лікування та на 10-й день спостереження.

Дизайн дослідження:

Пацієнти були розподілені на групи:

- 1-а група (n=15) – хворі з постінфарктною ХСН зі збереженою ФВ до стандартної терапії ХСН отримували Тіворель внутрішньовенно щоденно протягом 10 днів (20 мг левокарнітину + 42 мг аргініну гідрохлорид, ТОВ «Юрія-Фарм») [13].
- 2-а група (n=20) – пацієнти з постінфарктною ХСН зі збереженою ФВ отримували лише стандартну терапію.

Статистичний аналіз

Статистичне оброблення отриманих даних проводили за використанням ліцензійної програми STATISTICA 10. Визначали середні значення (M), стандартне відхилення (Sd), стандартну похибку середньої величини (m). Для порівняння показників у двох незалежних групах використовували U-критерій Манна-Уїтні та критерій Вілкоксона (W) для порівняння двох залежних груп. Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, відбувалася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції P. Spearman – r. Статистично значущі відмінності результатів досліджень визначали при рівні p<0,05.

Параметри ехокардіографії до і після спостереження

Показник	1-а група, n=15		2-а група, n=20	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Фракція викиду лівого шлуночка (ФВ), %	63 [57;69]	69 [61;72]	60.5 [58.5;65.5]	61 [57;63]
Маса лівого шлуночка, гм	208 [175.3;269.8]	221 [203;226.5]	231.5 [217;257]	227.5 [208.8;284.5]
Кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка (КСО), мл	40 [37.5;61.5]	38 [37.5;52.5]	41 [36;47.8]	46 [37;51.3]
Кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР), см	3.2 [3.1;3.8]	3.2 [3;3.8]	3.3 [3;3.5]	3.4 [3.1;3.9]

Таблиця 3

Рівні AGE, ММР-2,9, галектину-3 у сироватці крові до і після спостереження

Показник	1-а група, n=15		2-а група, n=20	
	До лікування	Через 10 днів	До лікування	Через 10 днів
AGE, мг/мл M±m	1.5 [1.4;2]	1.6 [1.4;2]	1.4 [1.3;1.8]	1.3 [1.1;1.6]
Галектин-3, нг/мл M±m	6.7 [5.1;8.4]	5.6 [4.4;6.2]*	7.2 [6.0;8.5]	7.6 [6.6;8.7]#
ММР-2, нг/мл M±m	88 [79;90]	52 [49;56]*	72.5 [65.8;80.8]#	70 [67.8;74.5]#
ММР-9, нг/мл M±m	209 [191;228]	45 [41;65]*	177.5 [172.3;179.8]#	171 [158.3;179.8]#

Примітки: * – достовірні відмінності до і після спостереження; # – достовірні відмінності між 1-ю і 2-ю групами.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Артеріальну гіпертензію (АГ) діагностували у 29 (83%) пацієнтів: 2-го ступеня – у 17 (49%), 3-го ступеня – у 12 (34%) хворих. Збільшений індекс маси тіла (ІМТ) встановлений у 23 (66%) хворих.

Клінічна характеристика пацієнтів обох груп узагальнена у табл. 1.

Отже, достовірні відмінності в основних параметрах між 1-ю і 2-ю групами не відзначалися.

Через 3 міс після початку лікування препаратом Тіворель не відбулося суттєвих змін у параметрах ехокардіографії ($p > 0,05$), що можна пояснити короткостроковим періодом спостереження. Слід зазначити тенденцію до збільшення ФВ у пацієнтів 1-ї групи, що зумовлює перспективність більш тривалого періоду спостереження.

Середній рівень AGE у спостережуваних групах становив 1,4 [1,2; 1,9] мг/мл, підвищений рівень відзначали у 32 (91,4%) хворих (нормальний рівень 0,9–1,1 мг/мл). Рівень AGE достовірно корелював із ШКФ ($R = -0,61$; $p < 0,05$), КДО ЛШ ($R = 0,59$; $p < 0,05$). У кінці періоду спостереження не було достовірних змін у рівні AGE ($p > 0,05$).

Середній рівень галектину-3 у сироватці крові становив 6,8 [6,2; 10,7] та корелював з віком ($R = 0,75$; $p < 0,05$), КДО ЛШ ($R = 0,59$; $p < 0,05$), КДР ЛШ ($R = 0,52$; $p < 0,05$), рівнем тригліцеридів ($R = 0,49$; $p < 0,05$). Через 10 днів після початку лікування препаратом Тіворель (1-а група) середній рівень галектину-3 знизився на 16,4% у цілому ($p < 0,05$), порівняно зі стандартною терапією – відсутні достовірні зміни ($p > 0,05$). Пацієнти 1-ї групи характеризувалися значним зниженням рівня галектину-3 порівняно з 2-ю групою ($p = 0,02$) до кінця спостереження (табл. 3).

Середні значення ММР-2, ММР-9 становили 80,8 [69,2; 90,7] і 193,2 [180,4; 220,3] відповідно. Додавання до стандартного лікування препарату Тіворель сприяло достовірному зменшенню ММР-2, ММР-9 рівнів на 41% і 78,5% у 1-ї групи ($p < 0,05$). У табл. 3 продемонстровано, що після 10



Рівень ЕЗВД в обох групах до і після спостереження

днів лікування рівень ММР-2, ММР-9 був достовірно нижчим у пацієнтів 1-ї групи, ніж у стандартній терапевтичній групі ($p < 0,05$).

У більшості пацієнтів з ХСН та інфарктом міокарда в анамнезі (1-а та 2-а групи) спостерігалася ендотеліальна дисфункція – у 26 (74,3%), медіана рівня ЕЗВД становила 6,2 [4,4, 7,9]%. (малюнок). Рівень ЕЗВД корелював з віком ($R = -0,61$; $p < 0,05$), ШКФ ($R = 0,54$; $p < 0,05$), КДО ЛШ ($R = -0,62$; $p < 0,05$), рівнем галектину-3 ($R = -0,68$; $p < 0,05$). Включення препарату Тіворель сприяло достовірному збільшенню рівня ЕЗВД на 31,9% у хворих з ХСН ($p < 0,05$) (див. малюнок). Через 10 днів після спостереження рівень ЕЗВД у 1-ї групі був достовірно вище, ніж у стандартній терапевтичній групі ($p < 0,05$).

Нормалізація функції ендотелію була досягнута у 10 (66%) пацієнтів 1-ї групи, кількість пацієнтів з нормаль-

ним рівнем ЕЗВД у цій групі збільшилася на 39,4%, що достовірно вище, ніж у стандартній терапевтичній групі ($p < 0,05$).

Хронічна серцева недостатність – це багатофакторне захворювання, яке вимагає багатоцільового та етапного лікування із застосуванням у тому числі метаболічної терапії [21].

Останнім часом все більше досліджень присвячено ролі маркерів фіброзу, що відображають процес обміну колагену в міокарді та розвитку рестриктивних змін, діастолічної дисфункції [22].

Незважаючи на вказівки про підвищений рівень ММП в умовах гострого ІМ, особливо ММП-9, повідомляється, що клінічне застосування ММП все ще далеко від досягнення. Дослідження останніх років свідчать про те, що ММР-9 був сильним предиктором у розвитку пізньої серцевої недостатності та несприятливого ремоделювання ЛШ після перенесеного ІМ на тлі первинної ангіопластики та імплантації стенту [26, 27]. Проте недостатньо даних для підтвердження прогностичного значення ММП за інших умов, що зумовлює актуальність вивчення цього питання.

L-карнітин відіграє важливу роль у ліпідному обміні, діючи як обов'язковий кофактор для окиснення жирних кислот, полегшує перенесення довгих ланцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану для забезпечення достатньої кількості аденозинтрифосфату (АТФ) для клітин міокарда [28].

L-карнітин є необхідним кофактором для мітохондріальної функції, що стимулює окиснювальний обмін глюкози та жирних кислот, особливо в умовах ішемії. L-карнітин захищає від дисфункції міокарда, викликаній ішемією, і демонструє поліпшення функції серця та фізичної переносимості у пацієнтів із стенокардією, ІМ та серцевою недостатністю.

Влияние препарата Тиворель на уровень матриксных металлопротеиназ-2 и 9, галектина-3, продуктов конечной гликации и функциональное состояние эндотелия у пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

А.В. Курята, А. Забида, О.Ю. Сиренко

Цель исследования: оценка влияния препарата Тиворель (20 мг левокарнитина + 42 мг аргинина гидрохлорид, ООО «Юрия-Фарм») на уровне конечных продуктов гликации (AGE), галектина-3, ММП-2, ММП-9 в сыворотке крови, сердечную гемодинамику и функциональное состояние эндотелия у пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ).

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 35 больных с ХСН с сохраненной ФВ (от 40 до 80 лет, мужчин – 23, женщин – 12) в соответствии с рекомендациями ESC (2016). Больные были разделены на группы: 1-я группа (n=15) – пациенты, получавшие Тиворель течение 10 дней, кроме стандартной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН); 2-я группа (n=20) – пациенты, получавшие только стандартное лечение ХСН. Общий биохимический анализ крови, общий анализ крови, скорость клубочковой фильтрации, уровни ММП-2, ММП-9, галектина-3 и AGE в сыворотке крови определяли до и после лечения.

Результаты. Средний уровень галектина-3 у больных 1-й группы снизился на 16,4% в целом ($p < 0,05$), в группе со стандартной терапией отсутствуют достоверные изменения ($p > 0,05$). Значительное снижение уровня ММП-2, ММР-9 составило 41% и 78,5% у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$) соответственно. В конце исследования уровень эндотелийзависимой вазодилатации был достоверно выше в 1-й группе, чем в группе стандартной терапии ($p < 0,05$). Нормализация функции эндотелия была достигнута у 10 (66%) пациентов 1-й группы.

Заключение. У большинства пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса установлены повышенные уровни AGE и эндотелиальной дисфункции. Определено достоверное снижение уровня галектина-3 и ММП-2, ММП-9 на фоне назначения препарата Тиворель дополнительно к стандартной терапии ХСН.

Ключевые слова: постинфарктная сердечная недостаточность, матриксные металлопротеиназы, галектин-3.

Аргінін є біологічним попередником NO. Багато клінічних ефектів аргініну, як вважають, опосередковані його впливом на релаксаційний ендотеліальний фактор релаксації [29, 30], що має вирішальне значення для підтримки нормального артеріального тиску, функції міокарда та захисту від окиснювального пошкодження.

За результатами даного дослідження застосування комбінації карнітину та аргініну (Тиворель) як доповнення до стандартного лікування ХСН покращила серцеву, ендотеліальну функцію та клінічні симптоми у цих хворих. Проте ця комбінація не вплинула на рівень AGE, що, можливо, потребує подальшого вивчення з більш тривалим спостереженням.

Незважаючи на вражаючі результати, ми усвідомлюємо обмеженість даного дослідження головним чином через незначну кількість пацієнтів і меншу кількість жінок, короткий період спостереження (всього 10 днів), що недостатньо для адекватного оцінювання твердої кінцевої точки, і, нарешті, немає пероральної форми для продовження лікування після введення препарату внутрішньовенно.

ВИСНОВКИ

У більшості пацієнтів із постінфарктною ХСН зі збереженою ФВ встановлено підвищений рівень кінцевих продуктів гликації та ендотеліальна дисфункція.

Призначення препарату Тиворель до стандартного лікування ХСН може покращити прогноз цих пацієнтів за рахунок зниження рівня галектину-3, ММП-2, ММП-9, поліпшення ендотеліальної функції та має добру переносимість.

Effect of Tivorel on the level of matrix metalloproteinases-2 and 9, galectin-3, final glycation products and functional state of the endothelium in patients with postinfarction chronic heart failure with preserved ejection fraction

O.V. Kuryata, A.Zabida, O.Yu. Sirenko

The objective: to evaluate the effect of Tivor-L (20 mg levocarnitine + 42 mg arginine hydrochloride, Yuriya-Pharm) on AGEs, galectin-3, MMP-2,9 serum level, cardiac haemodynamics and endothelial function in patients with post infarction HFpEF.

Materials and methods. All individuals (35) included aged 40 to 80 years, 23 (66%) males and 12 (34%) females were diagnosed with (HFpEF) according to ESC guidelines (2016). First (1st) group (n=15) pts with postinfarction HFpEF treated with Tivor-L in addition to standard treatment for Chronic heart failure (CHF). Second (2nd) group (n=20) – pts with postinfarction HFpEF with standard treatment for CHF without Tivor-L. All the patients included in 1st group got Tivor-L intravenously daily for 10 days in addition to the conventional therapy. General biochemical blood analysis, complete blood count and glomerular filtration rate, MMP-2, MMP-9, galectin-3 and AGEs serum levels were determined before and after treatment.

Results. Mean galectin-3 level in 1st was decreased by 16.4 % on the whole ($p < 0,05$), in compare with standard therapy – no significant changes ($p > 0,05$). significant decreasing of MMP-2, MMP-9 levels on 41% and 78,5% in 1st group ($p < 0,05$). The FMD level was significantly higher in 1st group than in standard therapy group ($p < 0,05$). Endothelial function normalizing was achieved in 10 (66%) of 1st group patients.

Conclusion. Most of the pts with postinfarction HFpEF have increased AGEs serum level, and endothelial dysfunction. There were a significant decrease in galectin-3 and MMP-2, MMP-9 serum levels after adding of Tivor-L to the conventional treatment for chronic heart failure.

Key words: postinfarction heart failure, matrix metalloproteinase, galectin-3.

Сведения об авторах

Курята Александр Викторович – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9; тел.: (056) 713-53-34, 756-95-29

Забида Абдунасер – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9; тел.: (056) 713-53-34, 756-95-29

Сиреко Оксана Юрьевна – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9; тел.: (056) 713-53-34, 756-95-29

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kostis WJ, Deng Y, Moreyra AE, Pantazopoulos JS, Kostis JB. No decrease in the incidence of heart failure following acute myocardial infarction in the years 1994–2006. *Circulation*. 2011;124:A17546.
- Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Armstrong PW, Welsh RC, McAlister FA. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:13–20. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.067.
- Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 1998;97:282–289.
- Kostis WJ, Deng Y, Pantazopoulos JS, Moreyra AE, Kostis JB; Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS14) Study Group. Trends in mortality of acute myocardial infarction after discharge from the hospital. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:581–589. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957803.
- Gerber Y, Weston SA, Berardi C, McNallan SM, Jiang R, Redfield MM, Roger VL. Contemporary trends in heart failure with reduced and preserved ejection fraction after myocardial infarction: a community study. *Am J Epidemiol*. 2013;178:1272–1280. doi: 10.1093/aje/kwt109.
- Chen J, Hsieh AF, Dharmarajan K, Masoudi FA, Krumholz HM. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare beneficiaries: 1998–2010. *Circulation*. 2013;128:2577–2584. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003668.
- Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670–679. doi: 10.1093/eurheartj/ehq426.
- Jhund PS, McMurray JJ. Heart failure after acute myocardial infarction: a lost battle in the war on heart failure? *Circulation*. 2008;118:2019–2021. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.813493.
- Wilson EM. Region- and type-specific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling / Wilson EM, Moainie SL, Baskin JM et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 (22). – P. 2857–63. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068375.40887.FA
- Mukherjee R. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition / Mukherjee R, Brinsa TA, Dowdy KB. et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 (4). – P. 618–25.
- Tsai TH. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention / Tsai TH, Sung PH, Chang LT et al. // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2012. – Vol. 19. – P. 1073–1082.
- Sundararaj KP. Interleukin-6 released from fibroblasts is essential for upregulation of matrix metalloproteinase-1 expression by u937 macrophages in coculture-crosstalk between fibroblasts and u937 macrophages exposed to high glucose / Sundararaj KP, Samuvel DJ, Sanders JJ, et al. // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284. – P. 13714–13724.
- Saksida T. Galectin-3 deficiency protects pancreatic islet cells from cytokine-triggered apoptosis in vitro / Saksida T, Nikolic I, Vujicic M, et al. // *J Cell Physiol*. – 2013. – Vol. 228. – P. 1568–76. DOI: 10.1002/jcp.24318.
- R. A. de Boer. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression / R. A. de Boer, A. A. Voors, P. Muntendam, et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2009. – Vol. 11. – N. 9. – P. 811–817. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp097.
- Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, et al. Advanced glycation endproducts (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:1146–55. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.09.009.
- Kuryata O. V., Abdunaser A. Zabida. Effect of L-Arginine on the Serum Level of Advanced Glycation End Products in Patients with Post Infarction Chronic Heart Failure. *Journal of Nutritional Therapeutics*. 2017; 6(2):43–50.
- Kuryata O, Sirenko O (2017) Endothelial Function, Insulin Resistance, Serum Adiponectin Level in Rheumatoid Arthritis Females with Renal Dysfunction and Its Dynamics with L-Arginine Aspartate Supplementation. *Prensa Med Argent* 103:6.
- Kioifman B, Wollam Y, Bogomolny N et al. Improved cardiac performance by intravenous infusion of L-arginine in patients with moderate congestive cardiac failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1251|1256.
- W. Doehner, M. Frenneaux, and S.D. Anker, «Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective,» *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 64, no. 13, pp. 1388–1400, 2014.
- R. Ferrari, E. Merli, G. Cicchitelli, D. Mele, A. Fucili, and C. Ceconi, «Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review,» *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1033, pp. 79–91, 2004.
- L. H. Opie, «Proof that glucose-insulin-potassium provides metabolic protection of ischaemic myocardium?» *Lancet*, vol. 353, no. 9155, pp. 768–769, 1999.
- Graham HK, Horn M, Trafford AW. Extracellular matrix profiles in the progression to heart failure. *European Young Physiologists Symposium Keynote Lecture-Bratislava 2007. Acta Physiol (Oxf)*. 2008; 194(1):3–21.
- Hung CS, Chou CH, Wu XM, Chang YY, Wu VC, Chen YH, Chang YS, Tsai YC, Su MJ, Ho YL, Chen MF, Wu KD, Lin YH. Circulating tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 is associated with aldosterone-induced diastolic dysfunction. *J Hypertens*. 2015; 33(9):1922–1930; discussion 1930.
- Chang YY, Chen A, Wu XM, Hsu TP, Liu LY, Chen YH, Wu YW, Hsu RB, Lee CM, Wang SS, Lo MT, Chen MF, Lin YH. Comparison the Prognostic Value of Galectin-3 and Serum Markers of Cardiac Extracellular Matrix Turnover in Patients with Chronic Systolic Heart Failure. *Int J Med Sci*. 2014; 11(11): 1098–1106.
- Kloner RA, Ellis SG, Lange R, Braunwald E. Studies of experimental coronary artery reperfusion. Effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation* 1983;68:18–15.
- Chen J, Tung CH, Allport JR, Chen S, Weissleder R, Huang PL. Near-infrared fluorescent imaging of matrix metalloproteinase activity after myocardial infarction. *Circulation* 2005;111:1800–5.
- Wagner DR, Delagardelle C, Ernens I, Rouy D, Vaillant M, Beissel J. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. *J Card Fail* 2006;12:66–72.
- A. P. Wong, A. Niedzwiecki, and M. Rath, «Myocardial energetics and the role of micronutrients in heart failure: a critical review,» *American Journal of Cardiovascular Disease*, vol. 6, no. 3, pp. 81–92, 2016.
- Wu G, Meininger CJ. Arginine nutrition and cardiovascular function. *J Nutr* 2000;130:2626–2629.
- Wink DA, Hanbauer I, Grisham MB, et al. Chemical biology of nitric oxide: regulation and protective and toxic mechanisms. *Curr Top Cell Regul* 1996;34:159–187.

Статья поступила в редакцию 07.05.2018