

СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ БИОМАРКЕРОВ КОЛЛАГЕНА И СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ТРАНСМУРАЛЬНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Говорин А. В., Рацина Е. В., Фетисова Н. В., Соколова Н. А.

Цель. Изучить в динамике содержание в крови карбокситерминального пропептида проколлагена I типа (PICP), карбокситерминального телопептида коллагена I типа (CITP) и сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG) при трансмуральном инфаркте миокарда (ИМ), осложненном аневризмой.

Материал и методы. В исследование включено 46 больных острым трансмуральным передним ИМ, у которых показатели PICP, CITP и sGAG были изучены в динамике.

Результаты. В 1-3-и сутки у больных ИМ без аневризмы отмечалось повышение PICP до 61,4 нг/мл, на 10-12-е и 18-22-е сутки его содержание существенно не изменялось, но оставалось на высоких цифрах. У больных ИМ с аневризмой уровень PICP повышался лишь с 10-12-х суток и в меньшей степени — в сравнении с пациентами без аневризмы. Содержание в крови CITP у больных без аневризмы на протяжении всего исследования было сопоставимо с показателями контроля, а у больных с аневризмой — достоверно их превышало. Уровень sGAG у пациентов без аневризмы повышался, начиная с 10-12-х суток, а у больных ИМ с аневризмой — на протяжении всего исследования не отличался от показателей здоровых лиц.

Заключение. Повышение CITP и более низкое содержание PICP и sGAG у больных ИМ, осложненным аневризмой, свидетельствуют о возможном превалировании процессов деградации компонентов соединительной ткани над их синтезом.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 75–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-75-79>

Ключевые слова: трансмуральный передний ИМ, аневризма, внеклеточный матрикс, PICP, CITP, sGAG.

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, Россия.

Говорин А. В. — профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой факультетской терапии, Рацина Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, Фетисова Н. В. — аспирант кафедры факультетской терапии, Соколова Н. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
RatsinaK@mail.ru.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОСН — острая сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, CITP — карбокситерминальный телопептид коллагена I типа, GAG — гликозаминогликаны, PICP — карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа, PIIINP — аминотерминальный пропептид проколлагена III типа, PINP — аминотерминальный пропептид проколлагена I типа, sGAG — сульфатированные гликозаминогликаны.

Рукопись получена 15.09.2015

Рецензия получена 16.10.2015

Принята к публикации 23.10.2015

BLOOD LEVEL OF COLLAGEN BIOMARKERS AND SULFATED GLYCOSAMINOGLYCANS IN ACUTE TRANSMURAL MYOCARDIAL INFARCTION

Govorin A. V., Ratsina E. V., Fetisova N. V., Sokolova N. A.

Aim. To study dynamics of blood levels of carboxyterminal propeptide of I type procollagen (PICP), carboxyterminal telopeptide of type I collagen (CITP) and sulfated glycosaminoglycans (sGAG) in the dynamics, in patients with transmural transmural myocardial infarction (MI) complicated with aneurysm.

Material and methods. Totally, 46 patients included with acute transmural anterior MI, who underwent the assessment of PICP, CITP and sGAG in dynamics.

Results. On the 1st to 3rd days of MI without aneurysm there was increase of PICP up to 61.4 ng/mL, on 10-12th and 18-22nd days its level did not change significantly, remaining high. In aneurysm MI the level of PICP increased just from the 10-12th days and in lower grade — comparing to patients without aneurysm. Level of CITP in patients without aneurysm was comparable to controls during the entire study. Level of sGAG in non-aneurysm patients increased from 10-12th

days, and in MI with aneurysm — did not differ from healthy persons during the entire study.

Conclusion. Increase of CITP and lower PICP and sGAG in MI patients with aneurysm witnesses' probable predominance of degradation processes of connective tissue over its synthesis.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 75–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-75-79>

Key words: transmural anterior MI, aneurysm, extracellular matrix, PICP, CITP, sGAG.

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health, Chita, Russia.

Соединительная ткань составляет в организме более 50% массы тела, образуя опорный каркас (скелет) и наружные покровы (кожа), является составной частью всех органов и тканей, формируя вместе с кровью внутреннюю среду, через которую все структурные элементы получают питательные вещества и отдают продукты метаболизма [1–3].

Выполняя многообразные и сложные функции в организме, сводящиеся в конечном счете к поддер-

жанию гомеостаза, соединительная ткань принимает активное участие также в развитии различных патологических процессов [1–3].

В последние годы отмечается повышенный интерес исследователей к роли соединительной ткани при многих заболеваниях [2–6], в том числе при инфаркте миокарда (ИМ).

Проблема постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) остается актуальной пробле-

мой современной кардиологии. Репаративный фиброз, как основа постинфарктного ремоделирования, может протекать по адаптивному варианту (т.е. происходит сохранение прежних размеров полости ЛЖ и толщины его стенок) или по дезадаптивному (с расширением полости ЛЖ, формированием аневризмы и сердечной недостаточности, а также разрывом ЛЖ) [5]. В этой связи, является целесообразным изучение биохимических маркеров фиброза миокарда с целью прогнозирования развития возможных осложнений у больных ИМ.

В миокарде соединительная ткань представлена внеклеточным матриксом — коллагеновой сетью, связывающей кардиомиоциты, фибробласты, сосуды и нервы [4, 7]. Большая часть коллагеновых волокон внеклеточного матрикса миокарда представлена коллагеном I и III типов [7].

Все циркулирующие биомаркеры метаболизма коллагена можно разделить на 2 группы: биомаркеры, связанные с синтезом молекул коллагена и связанные с его деградацией [7]. К первым относится карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (PICP), а ко вторым — карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (CITP).

К маркерам белково-синтетических процессов в миокарде также можно отнести сульфатированные гликозаминогликаны (sGAG) [4].

При ИМ у 10-35% пациентов отмечается развитие постинфарктной аневризмы. Важным является выделение больных с риском развития постинфарктной аневризмы уже в первые сутки госпитализации. Изучение в динамике биомаркеров синтеза и деградации коллагена, а также sGAG, вероятно, может быть полезно для понимания процессов репарации ИМ.

Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение динамики биомаркеров синтеза и деградации коллагена, а также sGAG при остром переднем трансмуральном ИМ, осложненном аневризмой.

Материал и методы

Обследовано 46 больных (18 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 44 до 84 лет с острым трансмуральным передним ИМ, находившихся на лечении в палате интенсивной терапии Городской клинической больницы № 1 г. Читы. Из них у 20 пациентов (43%) ИМ осложнился развитием постинфарктной аневризмы. Всем больным диагноз ИМ выставлялся на основании клинических, лабораторных (креатинфосфокиназа (КФК), МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), тропониновый тест) и инструментальных (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)) данных. Верификация постинфарктной аневризмы осуществлялась с помощью ЭхоКГ. Критериями исключения являлись: повторный ИМ, ИМ другой

локализации, сахарный диабет, сосудистые заболевания головного мозга (транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому, геморрагическому или смешанному типу), соединительнотканная дисплазия, острые и обострения хронических воспалительных заболеваний, онкологические заболевания, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIБ стадии, почечная и печеночная недостаточность.

У этих пациентов проведено исследование содержания в крови карбокситерминального пропептида проколлагена I типа (PICP) как маркера синтеза коллагена, карбокситерминального телопептида коллагена I типа (CITP) как маркера деградации коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG). Контрольную группу составили 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, без ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, не имеющих патологий, являющихся критерием исключения из исследования.

Образцы крови забирались утром натощак из локтевой вены. Плазму получали центрифугированием при 1500 об/мин в течение 20 минут. Забор крови проводился в динамике трижды согласно фазовому течению репаративных процессов [8]: 1-й — в первые трое суток ИМ, 2-й — в период с 10-го по 12-й день, 3-й — на 18-22-й день ИМ. Исследование PICP, CITP и sGAG осуществлялось с помощью иммуноферментного анализа. Статистическая обработка материала проводилась методом непараметрической статистики с использованием пакета статистического анализа Microsoft Excel и Statistica 6.0. Статистически значимыми считались отклонения при $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из данных, представленных в таблице 1, статистически значимой разницы по полу, возрасту, срокам госпитализации, наличию или отсутствию артериальной гипертензии, проведенному тромболизису, содержанию КФК, КФК-МВ, ЛДГ между группами больных ИМ с аневризмой и без таковой выявлено не было.

При оценке степени тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip при поступлении выявлено, что в группе пациентов без аневризмы ОСН III и IV степени по Killip не регистрировалась (рис. 1).

При ИМ без аневризмы ОСН I степени встречалась в 42% случаев, ОСН II степени (застойные хрипы в нижних отделах легких) — в 58% случаев (рис. 1). У пациентов с постинфарктной аневризмой регистрировались все 4 степени ОСН: I степень — у 30% больных, II степень — у 55%, III степень (отек легких) — у 5%, IV степень (кардиогенный шок) — у 10% пациентов. Таким образом, при поступлении пациенты с ИМ, осложненным аневризмой, чаще

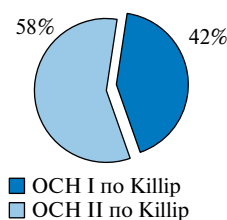
имели более тяжелую степень ОСН по Killip, нежели без аневризмы.

В группе больных ИМ без аневризмы в 1-3-и сутки отмечалось повышение содержания в крови РИСР до 61,4 [54,1; 71,0] нг/мл, что превышало показатели здоровых лиц в 1,6 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). На 10-12-е и 18-22-е сутки содержание в крови РИСР существенно не изменялось, но оставалось на высоких цифрах (56,8 [54,0; 68,0] нг/мл и 58,8 [46,4; 69,7] нг/мл, соответственно), что в 1,4 и 1,5 раза, соответственно, больше показателей контрольной группы [9].

В 1-й группе больных в 1-3-и сутки обследования отмечалась тенденция к незначительному повышению содержания РИСР до 45,9 [34,9; 54,9] нг/мл, что в 1,3 раза меньше, чем его уровень во 2-й группе в аналогичные сроки. На 10-12-е сутки содержание РИСР в крови больных с постинфарктной аневризмой увеличивалось более существенно до 50,1 [43,4; 56,0] нг/мл (на 12% в сравнении с показателями в 1-3 сутки), а к 18-22-м суткам уровень последнего статистически значимо не изменялся, но оставался на высоких цифрах (49,1 [43,6; 52,1] нг/мл). Во все сроки наблюдения содержание РИСР в крови больных с постинфарктной аневризмой было меньше, чем в группе больных ИМ без аневризмы [9].

Как видно из данных, представленных в таблице 2, статистически значимой разницы в содержании СИТР в крови больных ИМ без аневризмы и группы контроля не выявлено. Во все дни обследования

Больные ИМ без аневризмы



Больные ИМ, осложненным аневризмой

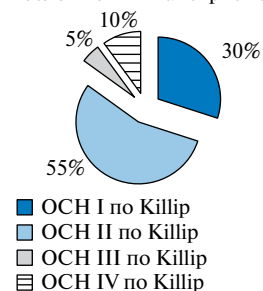


Рис. 1. Степень тяжести ОСН по Killip в группах больных при поступлении.

содержание СИТР при ИМ без аневризмы оставалось примерно одинаковым [9].

При этом у больных ИМ, осложненным аневризмой, в 1-3-и сутки обследования отмечалось повышение содержания СИТР до 0,504 [0,392; 0,619] нг/мл, что в 1,5 раза превысило показатели контрольной группы и в 1,4 раза — показатели СИТР больных 2-й группы в аналогичные сроки обследования. В дальнейшем уровень СИТР в крови больных 1-й группы имел тенденцию к постепенному уменьшению: на 10-12-е сутки — до 0,467 [0,409; 0,536] нг/мл, на 18-22-е сутки — до 0,448 [0,415; 0,650] нг/мл. Однако значимая разница при сравнении с контрольной группой сохранялась во все дни обследования [9].

Показатели СИТР больных 1-й группы в 10-12-й и 18-22-й дни обследования превышали таковые

Таблица 1

Характеристика больных острым трансмуральным передним ИМ (Ме [25-й; 75-й перцентиль])

Показатели	1-я группа Больные ИМ с аневризмой (n=20)	2-я группа Больные ИМ без аневризмы (n=26)	p
Пол: м/ж п/%	9/11 (45/55)	19/7 (73/27)	0,106
Сроки госпитализации: до 6 ч/6-12 ч/более 12 ч (п/%)	14/3/3 (70/15/15)	15/3/8 (58/12/30)	0,381
Тромболизис: проводился/нет, п/%	17/3 (85/15)	20/6 (77/23)	0,642
Предшествующая артериальная гипертензия	17/3 (85/15)	24/2 (92/8)	0,674
КФК, ЕД/л	325 [178,6; 757,2]	160,8 [106,4; 727,5]	0,063
КФК-МВ, ЕД/л	22,2 [7,3; 87,7]	13,7 [3,6; 38,8]	0,227
ЛДГ, ЕД/л	400,2 [252,7; 653,5]	363 [314,8; 999,8]	0,781

Таблица 2

Содержание в сыворотке крови РИСР и СИТР у больных трансмуральным передним ИМ (Ме [25-й; 75-й перцентиль])

Дни обследования	Контроль		1-я группа Больные ИМ с аневризмой (n=20)		2-я группа Больные ИМ без аневризмы (n=26)	
	РИСР, нг/мл	СИТР, нг/мл	РИСР, нг/мл	СИТР, нг/мл	РИСР, нг/мл	СИТР, нг/мл
1-3 сутки	39,5 [37,9; 44,1]	0,339 [0,325; 0,345]	45,9 [34,9; 54,9]*	0,504 [0,392; 0,619]*	61,4 [54,1; 71,0]*	0,365 [0,342; 0,492]
10-12 сутки			50,1 [43,4; 56,0]*	0,467 [0,409; 0,536]*	56,8 [54,0; 68,0]*	0,358 [0,335; 0,469]
18-22 сутки			49,1 [43,6; 52,1]*	0,448 [0,415; 0,650]*	58,8 [46,4; 69,7]*	0,361 [0,337; 0,445]
			p ₁₋₂ — 0,027 p ₂₋₃ — 0,097	p ₁₋₂ — 0,908 p ₂₋₃ — 0,225	p ₁₋₂ — 0,665 p ₂₋₃ — 0,88	p ₁₋₂ — 0,498 p ₂₋₃ — 0,88

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с группой больных ИМ без аневризмы, * — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; p₁₋₂ — значение p при сравнении показателей в 1-3-и и 10-12-е сутки, p₂₋₃ — значение p при сравнении показателей на 10-12-е и 18-22-е сутки.

Таблица 3

Содержание в сыворотке крови sGAG (мкг/мл) у больных острым передним ИМ (Ме [25-й; 75-й перцентиль])

Дни обследования	Контроль (n=15)	1-я группа Больные ИМ, осложненным аневризмой (n=20)	2-я группа Больные ИМ без аневризмы (n=26)
1-3 сутки	14,1 [13,8; 14,8]	12,6 [10,5; 13,0]	15,1 [13,8; 17,7]
10-12 сутки		15,5 [15,1; 15,7]*	17,7 [17,0; 19,3] [#]
18-22 сутки		15,9 [14,9; 17,5]*	19,3 [18,3; 20,7] [#]
		p ₁₋₂ — 0,024 p ₂₋₃ — 0,47	p ₁₋₂ — 0,001 p ₂₋₃ — 0,031

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с группой больных ИМ без аневризмы, [#] — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; p₁₋₂ — значение p при сравнении показателей в 1-3-и и 10-12-е сутки, p₂₋₃ — значение p при сравнении показателей на 10-12-е и 18-22-е сутки.

у пациентов 2-й группы в 1,3 и 1,4 раза, соответственно, хотя достоверной разницы между группами во все периоды обследования не выявлено [9].

Как видно из данных, представленных в таблице 3, в группе больных ИМ без аневризмы в 1-3-и сутки обследования отмечалась тенденция к незначительному повышению sGAG до 15,1 [13,8; 17,7] мкг/мл. Однако к 10-12-м и 18-22-м суткам происходило существенное увеличение содержания sGAG до 17,7 [17,0; 19,3] и 19,3 [18,3; 20,7] мкг/мл (на 15% и 22%, соответственно, больше по сравнению с показателями sGAG в 1-3-и сутки), что превышало показатели здоровых лиц.

В 1-й группе больных в 1-3-и сутки обследования выявлена тенденция к снижению содержания sGAG до 12,6 [10,5; 13,0] мкг/мл. На 10-12-е и 18-22-е сутки уровень sGAG у больных с постинфарктной аневризмой также достоверно не отличался от показателей контрольной группы и составлял 15,5 [15,1; 15,7] и 15,9 [14,9; 17,5] мкг/мл, соответственно, что было существенно ниже показателей группы больных ИМ без аневризмы (на 12% и 18%, соответственно).

Обсуждение

При ИМ отмечены стадийные изменения основных показателей обмена соединительной ткани. Фазовый характер выявлен при изучении динамики гликозаминогликанов, а также фибронектина и коллагена. В работах Kim LB, et al. [8] отмечено, что содержание фибронектина в сыворотке крови отражает глубину и обширность повреждения миокарда: низкие значения отмечены при трансмуральном ИМ, самые высокие — при мелкоочаговом. При неосложненном ИМ увеличение экскреции GAG с мочой наблюдается уже через 8-10 часов от начала ангинозного приступа [4]. Установлено, что в первые 5-6 дней ИМ (некротическая стадия) на высоте повышения уровня экскреции общих GAG с мочой отмечается значительное увеличение выделения гиалуроновой кислоты [4]. Выраженность выделения с мочой гиалуроновой кислоты зависит от обширности очага некроза. В отличие от изменений гиалуроновой кис-

лоты, содержание хондроитин-сульфатов увеличивалось постепенно с максимальным уровнем экскреции к концу 2-й недели ИМ (сопоставлялось с морфологической картиной умерших больных); выделение с мочой гиалуроновой кислоты характеризовало деструктивные процессы в миокарде, а хондроитин-сульфатов — репаративные [4].

Максимально повышенное содержание гликозаминогликанов (GAG) в первые трое суток при остром ИМ свидетельствует о деструктивных процессах во внеклеточном матриксе миокарда [4, 8]. На 10-12-е сутки отмечается высокое содержание фибронектина, пептидно-связанного оксипролина, снижение уровня GAG. Этот период обозначается как фаза максимального синтеза белка внеклеточного матрикса. Снижение уровня GAG говорит о затухании деструктивных процессов в инфарктной зоне. На 21-23-и сутки у больных с острым ИМ наблюдается дальнейшее снижение уровня GAG, а также снижение фибронектина, в связи с чем этот период можно назвать фазой затухания синтетических процессов [8].

Различными исследователями показано, что высокие уровни СІТР после ИМ являются риском сердечно-сосудистых осложнений в последующем и риском неблагоприятных вариантов постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Так, Eschaliere R, et al. [10] при наблюдении пациентов после ИМ выявили, что пациенты с отношением PІІІNP/СІТР <1 через 1 месяц после ИМ имели высокий риск смерти вследствие сердечно-сосудистых осложнений или госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Также у таких пациентов регистрировались неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ после ИМ.

В исследовании EPNESUS (Eplerenon Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [1] обнаружено, что исходно высокие уровни СІТР и натрий-уретического мозгового пептида ассоциируются с более высоким риском неблагоприятных событий (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, случаи госпитализации по поводу обострения ХСН). На фоне терапии эплереноном отмечались более низкие показатели PІІІNP и PІІІNP.

В исследовании Cerisano G, et al. [11] отмечено, что при ремоделировании ЛЖ фиксируются более высокие показатели СІТР и мозгового натрий-уретического пептида и более низкие РІСР/СІТР, чем у пациентов без ремоделирования ЛЖ.

Относительно значения биомаркеров синтеза коллагена, таких как карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (РІСР), аминотерминальный пропептид проколлагена I типа (РІНР), аминотерминальный пропептид проколлагена III типа (РІІНР) в литературе имеются противоречивые данные.

Показано, что РІСР >16,0 µg/L в период с 1-го по 90-й после ИМ является независимым предиктором сердечной смерти или сердечной недостаточности в последующем. У таких пациентов отмечается дилатация ЛЖ, не происходит улучшения фракции выброса при дальнейшем наблюдении в течение года. Также выявлено, что РІІНР >5,0 µg/L является независимым предиктором сердечной смерти или утяжеления сердечной недостаточности в будущем у пациентов после перенесенного ИМ.

Manhenke C, et al. [12] при исследовании пациентов с первичным ИМ с подъемом сегмента ST оценивали сывороточные маркеры синтеза и деградации коллагена до чрескожного коронарного вмешательства и после на 2 и 7 день, через 2 месяца и 1 год, с магнитно-резонансной томографией сердца в эти же сроки. Было отмечено значительное повышение деградации коллагена I типа, которое не сопровождалось повышением его синтеза ни через 2 месяца, ни через 1 год. В то же время отмечено повышение синтеза коллагена III типа, который оставался высо-

ким на протяжении всего исследования. Исходно высокие показатели РІНР ассоциировались с неблагоприятными типами ремоделирования левого желудочка, зарегистрированными на магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

Коллаген I типа отвечает за такие свойства соединительной ткани, как жесткость, сопротивление растяжению, в то время как коллаген III типа (в основном входит в состав внеклеточного матрикса сосудистой стенки, тканей плода), обуславливает такие свойства, как растяжимость и эластичность. Таким образом, повышение деградации коллагена I типа, которое не компенсируется адекватным повышением его синтеза, наряду с усилением синтеза коллагена III типа, ведет к неблагоприятным типам ремоделирования миокарда ЛЖ с его дилатацией, истончением стенки, формированием постинфарктных аневризм и развитием прогрессирующей сердечной недостаточности или разрывом ЛЖ.

Наши данные также подтверждают роль нарушения обмена коллагена и GAG в ремоделировании ЛЖ и развитии осложнений ИМ. Повышение СІТР (маркера деградации коллагена I типа) и более низкое содержание РІСР (как маркера синтеза коллагена I типа), а также sGAG у больных ИМ, осложненным аневризмой, говорят о значении высоких показателей СІТР как маркера неблагоприятных вариантов ремоделирования миокарда и свидетельствуют о возможном превалировании процессов деградации компонентов соединительной ткани над их синтезом, что, вероятно, ведет к истончению стенки ЛЖ в зоне инфаркта и ее выпячиванию.

Литература

1. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS). *Circulation* 2009; 119: 2471-9.
2. Kadurina TI. Connective tissue dysplasia. SPb.: JeLBI; 2009. Russian (Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: ЭЛБИ; 2009).
3. Strelkov NS, Kil'dijarova RR, Mingazova DF, et al. Connective tissue in children in health and disease. *Kuban Research Medical Vestnik* 2009; 6: 74-5. Russian (Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р., Мингазова Д.Ф. и др. Соединительная ткань у детей в норме и патологии. Кубанский научный медицинский вестник 2009; 6: 74-5).
4. Govorin AV. Clinical and diagnostic value of urinary excretion of glycosaminoglycans and fukozosocontain glycoproteins myocardial infarction: dis. ... cand. med. sciences: 14.06.06 / Govorin Anatolij Vasil'evich. Chita, 1984. Russian (Говорин А.В. Клинико-диагностическое значение экскреции с мочой гликозаминогликанов и фукозосодержащих гликопротеинов при инфаркте миокарда: дис. ... канд. мед. наук: 14.06.06 / Говорин Анатолий Васильевич. Чита, 1984).
5. Kim LB. The connective tissue and the problem of socially important human diseases. *Vestnik of the Novosibirsk State University. Series: biology, clinical medicine* 2010; 1: 162-170. Russian (Ким Л.Б. Соединительная ткань и проблема социально значимых заболеваний человека. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина 2010; 1: 162-70).
6. Mudzhikova OM, Stroeve Jul, Churilov LP. Connective tissue, somatic and thyroid. *Vestnik of St. Petersburg University. Series11: Medicine* 2009; 2: 35-47. Russian (Муджикина О.М., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина 2009; 2: 35-47).
7. Lopez B, Gonzalez A, Diez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation* 2010; 121: 1645-54.
8. Kim LB, Kulikov VJu, Minina NG. Postinfarction left ventricular remodeling and reparative fibrosis phases. *Atherosclerosis* 2010; 1: 25-33. Russian (Ким Л.Б., Куликов В.Ю., Минина Н.Г. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка и фазы репаративного фиброза. Атеросклероз 2010; 1: 25-33).
9. Govorin AV, Ratsina EV, Sokolova NA, et al. Blood levels of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and biomarkers of collagen in patients with acute transmural myocardial infarction complicated by aneurysm. *Heart: a journal for clinicians* 2015; 1: 30-4. Russian (Говорин А.В., Рацина Е.В., Соколова Н.А. и др. Содержание в крови матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и биомаркеров коллагена у пациентов с острым трансмуральным инфарктом миокарда, осложненным аневризмой. Сердце: журнал для практикующих врачей 2015; 1: 30-4).
10. Eschaliere R, Fertin M, Fay R, et al. Extracellular matrix turnover biomarkers predict left ventricular remodeling after myocardial infarction (insights from the REVE-2 study). *European Heart Journal* 2013; 34 (suppl. 1): 4232.
11. Cerisano G, Pucci PD, Sulla A, et al. Relation between plasma brain natriuretic peptide, serum indexes of collagen type I turnover, and left ventricular remodeling after reperfused acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 2007; 99: 651-6.
12. Manhenke C, Ueland T, Jugdutt BI, et al. The relationship between markers of extracellular cardiac matrix turnover: infarct healing and left ventricular remodelling following primary PCI in patients with first-time STEMI. *Eur Heart J* 2014; 35: 395-402.