

DOI: 10.56871/MTP.2024.25.47.007
УДК 616.12-008.46

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС КАК ПРИЧИНА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© Ольга Александровна Осипова^{1, 2}, Виктор Николаевич Федорец³,
Елена Владимировна Гостева^{1, 4}, Анастасия Сергеевна Брижанева¹,
Анна Юрьевна Ульянова¹, Анастасия Александровна Крышка¹, Анна Викторовна Сердюкова¹

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины. 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

⁴ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10Б

Контактная информация: Анастасия Сергеевна Брижанева — врач-кардиолог кардиохирургического отделения БОКБ Св. Иоасафа, ассистент кафедры госпитальной терапии БГНИУ. E-mail: brizhaneva.anastasya@yandex.ru
ORCID ID: 0009-0007-3640-652X

Для цитирования: Осипова О.А., Федорец В.Н., Гостева Е.В., Брижанева А.С., Ульянова А.Ю., Крышка А.А., Сердюкова А.В. Нейрогуморальный дисбаланс как причина прогрессирования хронической сердечной недостаточности // Медицина: теория и практика. 2024. Т. 9. № 1. С. 62–68. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.25.47.007>

Поступила: 22.11.2023

Одобрена: 20.12.2023

Принята к печати: 22.02.2024

РЕЗЮМЕ. Одной из главных задач кардиологического медицинского сообщества является решение проблемы профилактики декомпенсаций и создание базиса для стабильного лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако ранее выполненные исследования в РФ были ограничены одним или несколькими регионами и имели небольшой размер выборки (предъявлялись строгие критерии включения) и короткий период наблюдения. Имеющиеся данные о лечении амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью (СН), включая СН низкой фракции выброса (ФВ) и СН с умеренно сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ), являются немногочисленными и противоречивыми. Активность нейрогуморальных механизмов играет ключевую роль в прогрессировании СН. Эти механизмы имеют важное значение для регуляции вазопрессорных и вазодилатирующих процессов в кровообращении и водно-солевом обмене. Симпатоадреналовая система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), натрийуретическая система и эндотелиальные механизмы взаимодействуют в сложной сети, обеспечивая нормальное функционирование организма. Цель данного обзора — анализ механизмов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Проведен анализ доступных публикаций за последние 5 лет по ключевым фразам: «хроническая сердечная недостаточность», «механизм развития» в русскоязычной литературе (elibrary) и англоязычных базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность; нейрогуморальный дисбаланс; нейрогуморальные механизмы.

NEUROHUMORAL IMBALANCE AS A CAUSE OF PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE

© Olga A. Osipova^{1, 2}, Victor N. Fedorets³, Elena V. Gosteva^{1, 4}, Anastasia S. Brizhaneva¹,
Anna Yu. Ulyanova¹, Anastasia A. Kryshka¹, Anna V. Serdukova¹

¹ Belgorod State National Research University. Pobedy str., 85, Belgorod, Russian Federation, 308015

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigskiy per., 10, building 3, Moscow, Russian Federation, 101990

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

⁴ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. Studencheskay str., 10B, Voronezh, Russian Federation, 394036

Contact information: Anastasia S. Brizhaneva — Cardiologist of the Cardiac Surgery Department of St. Joseph's Hospital, Assistant of the Department of Hospital Therapy of the Belgorod State National Research University.

E-mail: brizhaneva.anastasya@yandex.ru ORCID ID: 0009-0007-3640-652X

For citation: Osipova OA, Fedorets VN, Gosteva EV, Brizhaneva AS, Ulyanova AY, Kryshka AA, Serdukova AV. Neurohumoral imbalance as a cause of progression of chronic heart failure. Medicine: theory and practice (St. Petersburg). 2024;9(1):62-68. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.25.47.007>

Received: 22.11.2023

Revised: 20.12.2023

Accepted: 22.02.2024

ABSTRACT. One of the main tasks of the cardiological medical community is to solve the problem of decompensation prevention and create a basis for stable treatment of chronic heart failure (CHF). However, previously performed studies in the Russian Federation were limited to one or more regions and had a small sample size (strict inclusion criteria were imposed) and had a short follow-up period. Available data on the treatment of outpatient patients with heart failure (HF), including low ejection fraction (EF) and HF with moderately reduced left ventricular LV, are few and contradictory. The activity of neurohumoral mechanisms plays a key role in the progression of HF. These mechanisms are important for the regulation of vasopressor and vasodilating processes in blood circulation and water-salt metabolism. The sympathoadrenal system, renin-angiotensin-aldosterone system, natriuretic system and endothelial mechanisms interact in a complex network, ensuring the normal functioning of the body. The purpose of this review is to analyze the mechanisms of development and progression of chronic heart failure. The analysis of available publications over the past 5 years has been carried out by keywords: “chronic heart failure”, “the mechanism” of development in Russian-language literature (elibrary) and English-language databases (PubMed, Scopus, Web of Science).

KEY WORDS: chronic heart failure, neurohumoral disbalance, neurohumoral mechanisms.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — прогрессирующий клинический синдром, характеризующийся высокой распространенностью, снижением качества жизни и неблагоприятным прогнозом для пациентов [13]. По результатам эпидемиологического исследования «ЭПОХА — ХСН», количество пациентов, страдающих ХСН, достигало 15 млн человек. Медиана времени дожития среди пациентов с ХСН I–II функционального класса (ФК) составила 8,4 года, а пациентов с ХСН III–IV ФК — 3,8 года, что свидетельствует о плохом прогнозе больных с ХСН любого ФК [1, 5]. Ежегодная смертность от сердечной недостаточности (СН) в России достаточно высока и составляет около 440 тысяч пациентов [1, 9, 15, 19]. По данным европейского исследования ESC-HF Pilot, ежегодная смертность пациентов с I–II ФК и III–IV ФК ХСН оказалась 4,8 и 13,5% пациентов [1].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ХСН прогрессирует в результате изменений в активности нейрогуморальных механиз-

мов, регулирующих вазопрессорные и вазодилатирующие процессы в кровообращении и водно-солевом обмене [2, 14]. Данные механизмы участвуют в сложной сети взаимодействий, включающей симпатoadреналовую систему, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), натрийуретическую систему и эндотелиальные механизмы. Чрезмерная активация нейрогуморальной системы приводит к гипертрофии миокарда, ремоделированию миокарда и сосудов, гибернции миокарда, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [5]. В настоящее время не существует единого механизма, полностью объясняющего развитие ХСН. Однако многочисленные российские и зарубежные исследования указывают на тесную взаимосвязь между гемодинамической дисфункцией миокарда и нейрогуморальным дисбалансом [2, 3, 6, 7, 16, 20].

Предиктором неблагоприятного прогноза и ранним признаком активации системы симпатoadреналовой системы и проявления СН является высокий уровень норадреналина (НА), который направлен на усиление сократительной функции сердца и изменение гемодинамических показателей (снижение сердечного выброса, сокращение объема циркулирующей крови) [9, 10, 12, 19]. Одновременно с актива-

цией α_1 -адренорецепторов происходит положительное инотропное действие и развитие патологической гипертрофии кардиомиоцитов. Избыточная симпатическая активность может спровоцировать некроз кардиомиоцитов в результате кардиотоксического воздействия гиперактивированных бета-адренорецепторов сердца [5, 7, 8, 11, 16].

Длительная избыточная выработка НА стимулирует работу других нейрогуморальных систем: она способствует увеличению секреции ренина и, впоследствии, ангиотензина II, благодаря активации бета-адренорецепторов клеток юкстагломерулярного аппарата. Компонент РААС, отвечающий за «быстрый отклик» (10% общей активности системы), обеспечивает кратковременный контроль сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза. Ангиотензин II способен повысить артериальное давление различными способами: в качестве сильного вазоконстриктора, вызывает задержку натрия и воды, тахикардию, приводит к гиперплазии комплекса интимы-медиа сосудов, а также увеличивает жесткость сосудистой стенки. Эти эффекты опосредуются через симпатическую нервную систему, антидиуретический гормон, альдостерон или блокирование активности блуждающего нерва. Увеличение выработки альдостерона в результате активации РААС стимулирует синтез коллагена фибробластами, а также может играть роль в приведении к апоптозу кардиомиоцитов через воздействие на электролитный баланс. [5, 7, 8, 12, 16, 18, 19, 21].

Тканевые РААС (90% общего объема системы) играют роль в длительной регуляции, обеспечивая медленное модулирование структуры и функций органов и тканей (центральная нервная система, надпочечники, почки, сердце, половые железы, легкие). При этом их активность постепенно усиливается, но остается достаточно высокой при нормализации уровней ренина и ангиотензина II в периферической крови [19, 20].

Как и в случае любого адаптационного процесса, активация системы симпатоадреналовой секреции и РААС изначально служит защитным механизмом, целью которого является компенсация нарушений гемодинамики, в то же время гиперактивация этих процессов имеет патологический характер [15, 18].

Все эти механизмы имеют свои патогенетические последствия для сердца и сосудов при СН. Они включают отеки и другие клинические проявления, дисфункцию ЛЖ, повышенную аритмогенность миокарда, вазоконстрикцию периферических сосудов и другие [2, 4,

18, 20]. В результате исследования Neri и соавт. (2001) выявлено, что главной целью ангиотензина II являются клетки интерстициальной ткани миокарда, что объясняет появление фиброза вокруг коронарных артерий на ранних стадиях ремоделирования. Важно отметить, что ангиотензин II также способствует гипертрофии кардиомиоцитов [19, 20].

Доказано, что повышение уровня альдостерона и ангиотензина II связано с более высокой смертностью пациентов с СН. Высокий уровень альдостерона выступает как негативный прогностический фактор для выживаемости больных [7, 20].

Кроме того, чрезмерная выработка НА также стимулирует секрецию вазопрессина, что способствует задержке воды в организме и повышению объема циркулирующей крови. В целом это приводит к повышению артериального давления и нагрузке на сердце, что может быть фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония и СН.

Натрийуретические пептиды (НУП) играют важную роль в поддержании гомеостаза электролитов и водного баланса, а также снижают нагрузку на сердце благодаря своему диуретическому, натрийуретическому и сосудорасширяющему действию. Они способны снизить симпатический тонус сосудов, что приводит к улучшению регуляции вегетативной активности в головном мозге, а также снижению высвобождения катехоламинов [5, 7, 13, 15, 21]. Кроме того, НУП подавляют секрецию альдостерона, ренина и ангиотензина II, препятствуя развитию атеросклероза, и оказывают антигипертрофическое и антифибротическое действие. Кардиофибробласты также вырабатывают пептиды В-типа натрийуретического фактора, которые оказывают антифибротическое воздействие. Эта система играет компенсаторно-адаптивную роль в патогенезе СН [8–10, 12, 17]. Увеличение уровня пептидов В-типа в крови наблюдается при развитии систолической СН, что может быть использовано в качестве диагностического теста для определения систолической дисфункции миокарда. Конечным результатом действия НУП является снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, а также подавление влияния на центральную и периферическую нервную системы. Это приводит к снижению преднагрузки на сердце, уменьшению гипертрофии сосудистых клеток и задержке прогрессирования СН. Помимо напряжения стенки миокарда, другие эндокринные, паракринные и аутокринные факторы, такие как

норадреналин, РААС и цитокины, также влияют на секрецию и экспрессию генов мозгового НУП [7, 15, 21].

Эндотелиальная дисфункция может быть вызвана различными факторами, такими как хронические заболевания (сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия), инфекции (вирусы, бактерии), вредные привычки (курение, употребление алкоголя), а также генетические факторы и стресс [5, 7, 10, 19, 21]. Снижение функции эндотелиальных клеток может вызвать повышение сосудистого тонуса, ухудшение микроциркуляции, увеличение риска развития тромбоза и воспалительных процессов в сосудах. Это также может быть предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и инсульт, а также способствовать прогрессированию ХСН [4].

Эндотелиальная дисфункция на начальных стадиях артериальной гипертензии приводит к повышению сосудистого тонуса, а на более поздних стадиях она может стимулировать развитие ремоделирования артерий. Для оценки функции эндотелия используется методика измерения прироста кровотока после введения ацетилхолина. При нормальной функции эндотелия, ацетилхолин приводит к расширению сосудов и увеличению кровотока. Однако при нарушении функции эндотелия наблюдается недостаточный ответ сосудов на стимуляцию ацетилхолином, что указывает на нарушение синтеза оксида азота и дисфункцию эндотелия [10, 12]. Согласно исследованиям, нарушение функции эндотелия проявляется в недостаточном синтезе эндотелием вазодилатирующих факторов, таких как оксид азота и гиперполяризующий фактор, а также в усилении сосудосуживающих факторов, таких как эндотелин 1 и ангиотензин II. В результате возникают изменения в артериях, включая ремоделирование, гипертрофию и потерю эластичности стенок сосудов. Вышеописанные изменения приводят к увеличению периферического сосудистого сопротивления и прогрессированию артериальной гипертензии и СН [5, 7, 8, 12, 16, 18, 19, 21].

Важно отметить, что все рассмотренные системы являются частью сложной нейрогуморальной системы, нарушения в которых могут иметь как компенсаторное, так и патологическое значение при развитии симптомов ХСН. При декомпенсации происходят такие отрицательные изменения, как кардиотоксичность, усиление работы сердца, вазоспазм, десенситизация адренорецепторов кардиомиоцитов, раз-

витие фиброза миокарда, а также увеличение реабсорбции натрия и воды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре показано, что ХСН как клинический синдром характеризуется тесным взаимодействием между гемодинамической дисфункцией миокарда и компенсаторными нейрогуморальными механизмами. На данный момент не существует единого механизма, полностью объясняющего развитие СН. Однако многочисленные российские и зарубежные исследования указывают на тесную взаимосвязь между гемодинамической дисфункцией миокарда и нейрогуморальным дисбалансом. Эти механизмы взаимодействуют друг с другом и постепенно усиливаются, что приводит к повышению уровней напряженности в симпатической нервной, РААС, эндотелиальной и в других нейрогуморальных системах.

Несмотря на значительное количество исследований в этой области, понимание механизмов развития ХСН все еще является предметом активных исследований. Тем не менее существующее знание позволяет нам лучше понять характер и сложность этого заболевания и разработать новые стратегии лечения.

Таким образом, проблема ХСН имеет огромное значение в связи с неуклонным ростом числа случаев, сохраняющейся высокой заболеваемостью и смертностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020; 60(4): 91–100 <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1014>
2. Осипова О.А., Гостева Е.В., Брижанева А.С. и др. Роль биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления в ремоделировании миокарда у пациентов со стабильной хронической ишемической болезнью сердца и обструктивным апноэ сна. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22(12): 20–7. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3819. EDN FPMMDJ
3. Осипова О.А., Гостева Е.В., Чефранова Ж.Ю. и др. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(5): 26–51. DOI: 10.15829/17288800 2020 2651.
4. Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина Е.А. Клинико-прогностическое значение определения уровня неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса. Медицинский вестник Юга России. 2018; 9(3): 84–9. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-84-89.
5. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021; 61(4): 4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
6. Попов Е.А., Полунина Е.А., Воронина Л.П. и др. Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(5): 47–52. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-47-52
7. Фомин И.В., Поляков Д.С., Вайсберг А.Р. 25 лет реальной клинической практики в лечении хронической сердечной недостаточности в РФ — все ли мы правильно делаем в 2022 году? Медицинский альманах. 2022; 4(73).
8. Шишкина В.В., Атяшкин Д.А. Участие тучных клеток кожи в механизмах фибриллогенеза под влиянием невесомости. Морфология. 2019; 155(2): 328.
9. Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021; 385(16): 1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
10. Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. J Cell Sci. 2002; 115(Pt19): 3719–27. DOI: 10.1242/jcs.00063.
11. Buken C., Sahana J., Corydon T.J. et al. Morphological and Molecular Changes in Juvenile Normal Human Fibroblasts Exposed to Simulated Microgravity. Scientific Reports. 2019; 9(1): 11882. DOI: 10.1038/s41598-019-48378-9.
12. Hou J.Y., Wang X.N., Qiu G. et al. Correlation between CT small airway parameters, T-lymphocyte subsets and MMP-9 level in patients with bronchial asthma. J Biol Regul Homeost Agents. 2020; 34(6): 2299–2304. DOI: 10.23812/20-520-L.
13. Ibrahim N.E., Song Y., Cannon C.P. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry? ESC Heart Fail. 2019; 6: 784–92.
14. Lahdentausta L., Leskelä J., Winkelmann A. et al. Serum MMP9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence. Cardiovasc Transl Res. 2018; 11(3): 210–20. DOI: 10.1007/s12265-018-9789-x.
15. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2022; 24(1): 4–131. DOI: 10.1002/ehf.2333.
16. Newby A.C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. Physiol Rev. 2005; 85(1): 1–31. DOI: 10.1152/physrev.00048.2003.
17. Persic V., Bastiancic A.L., Rosovic I. et al. Correlation between immunological inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease. Med Hypotheses. 2018; 115: 726. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.04.001.
18. Rosano GMC., Seferovic P., Savarese G. et al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. ESC Heart Fail. 2022; 9(5): 2767–78. DOI: 10.1002/ehf2.14076.
19. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S. et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2019; 381(17): 1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
20. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B. et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced

or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387(12): 1089–98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.

21. Woessner J.F. MMPs and TIMPs — an historical perspective. *Mol Biotechnol.* 2002; 22(1): 33–49. DOI: 10.1385/MB:22:1:033.

REFERENCES

1. Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. Analiz smernosti u patsiyentov s KHSN posle dekompensatsii pri dlitel'nom nablyudenii v usloviyakh spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi i v real'noy klinicheskoy praktike. [Analysis of mortality in patients with CHF after decompensation during long-term observation in specialized medical care and in real clinical practice]. *Kardiologiya.* 2020; 60(4): 91–100 DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1014. (in Russian).
2. Osipova O.A., Gosteva Ye.V., Brizhanova A.S. i dr. Rol' biomarkerov obmena kollagena i sistemnogo vospaleniya v remodelirovanii miokarda u patsiyentov so stabil'noy khronicheskoy ishemicheskoy bolezni s serdtsa i obstruktivnym apnoe sna. [The role of biomarkers of collagen metabolism and systemic inflammation in myocardial remodeling in patients with stable chronic coronary heart disease and obstructive sleep apnea]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2023; 22(12): 20–7. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3819. EDN FPMMDJ. (in Russian).
3. Osipova O.A., Gosteva Ye.V., Chefranova Zh.Yu. i dr. Vliyaniye farmakoterapii na dinamiku markerov obmena kollagena u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu s promezhutochnoy fraktsiyey vybroza na fone ishemicheskoy bolezni serdtsa v starshikh vozrastnykh gruppakh. [The influence of pharmacotherapy on the dynamics of markers of collagen metabolism in patients with chronic heart failure with intermediate ejection fraction against the background of coronary heart disease in older age groups]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2020; 19(5): 26–51. DOI: 10.15829/17288800 2020 2651. (in Russian).
4. Polunina O.S., Voronina L.P., Sevost'yanova I.V., Polunina Ye.A. Kliniko-prognosticheskoye znachenie opredeleniya urovnya neopterinu u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu s sokhrannoy fraktsiyey vybroza. [Clinical and prognostic value of determining the level of neopterin in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii.* 2018; 9(3): 84–9. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-84-89. (in Russian).
5. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N. i dr. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossiyskoy Federatsii: chto izmenilos' za 20 let nablyudeniya? [Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of observation?] *Rezultaty issledovaniya EPOKHA-KHSN. Kardiologiya.* 2021; 61(4): 4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628. (in Russian).
6. Popov Ye.A., Polunina Ye.A., Voronina L.P. i dr. Analiz urovnya markerov vospaleniya u bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. [Analysis of the level of inflammatory markers in patients with chronic heart failure]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2018; 17(5): 47–52. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-47-52. (in Russian).
7. Fomin I.V., Polyakov D.S., Vaysberg A.R. 25 let real'noy klinicheskoy praktiki v lechenii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v RF — vse li my pravil'no delayem v 2022 godu? [25 years of real clinical practice in the treatment of chronic heart failure in the Russian Federation — are we doing everything right in 2022?] *Meditsinskiy al'manakh.* 2022; 4(73). (in Russian).
8. Uchastiye tuchnykh kletok kozhi v mekhanizмах fibrillogeneza pod vliyaniyem nevesomosti. [Participation of skin mast cells in the mechanisms of fibrillogenesis under the influence of weightlessness]. *Morfologiya.* 2019; 155(2): 328. (in Russian).
9. Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385(16): 1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
10. Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci.* 2002; 115(Pt19): 3719–27. <https://doi.org/10.1242/jcs.00063>.
11. Buken C., Sahana J., Corydon T.J. et al. Morphological and Molecular Changes in Juvenile Normal Human Fibroblasts Exposed to Simulated Microgravity. *Scientific Reports.* 2019; 9(1): 11882. DOI: 10.1038/s41598-019-48378-9.
12. Hou J.Y., Wang X.N., Qiu G. et al. Correlation between CT small airway parameters, T-lymphocyte subsets and MMP-9 level in patients with bronchial asthma. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020; 34(6): 2299–2304. DOI: 10.23812/20-520-L.
13. Ibrahim N.E., Song Y., Cannon C.P. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry? *ESC Heart Fail.* 2019; 6: 784–92.
14. Lahdentausta L., Leskelä J., Winkelmann A. et al. Serum MMP 9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence. *Cardiovasc Transl Res.* 2018; 11(3): 210–20. DOI: 10.1007/s12265-018-9789-x.
15. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24(1): 4–131. DOI: 10.1002/ehf.2333.

16. Newby A.C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev.* 2005; 85(1): 1–31. DOI: 10.1152/physrev.00048.2003.
17. Persic V., Bastiancic A.L., Rosovic I. et al. Correlation between immunological inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease. *Med Hypotheses.* 2018; 115: 726. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.04.001.
18. Rosano GMC., Seferovic P., Savarese G. et al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. *ESC Heart Fail.* 2022; 9(5): 2767–78. DOI: 10.1002/ehf2.14076.
19. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S. et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(17): 1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
20. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B. et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387(12): 1089–98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.
21. Woessner J.F. MMPs and TIMPs — an historical perspective. *Mol Biotechnol.* 2002; 22(1): 33–49. DOI: 10.1385/MB:22:1:033.