

УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ БАЛАНСА КОЛЛАГЕНА I ТИПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Полунина Е.А.¹, Климчук Д.О.¹, Войнова В.И.¹, Пустохайлов И.В.¹, Полунина О.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru

Целью исследования стало изучить и проанализировать уровень сыровоточных биомаркеров баланса коллагена I типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от фракции выброса левого желудочка и функционального класса заболевания. Исследование включало в себя 270 пациентов с ХСН, разделенных на группы в зависимости от фракции выброса левого желудочка и от функционального класса заболевания. Группа контроля включала в себя 60 соматически здоровых добровольцев. Уровень биомаркеров баланса коллагена I типа (С-концевого телопептида коллагена I типа (CITP) и С-терминального пропептида проколлагена I типа (PICP)) определялся с помощью метода иммуноферментного анализа в сыворотке крови. У всех пациентов с ХСН наблюдалось статистически значимое по сравнению с группой контроля увеличение уровня PICP и CITP и значения соотношения PICP/CITP. По результатам анализа уровня изучаемых биомаркеров баланса коллагена I типа в зависимости от функционального класса ХСН было установлено, что у пациентов с разной фракцией выброса левого желудочка наблюдаются разнонаправленные сдвиги баланса коллагена I типа. Пациенты с промежуточной фракцией выброса левого желудочка по значению уровня биомаркеров баланса коллагена I типа занимали промежуточное положение между пациентами с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка. У них наблюдалось как усиление фиброобразования, так и усиление процессов деградации коллагена I типа. По результатам корреляционного анализа было выявлено наличие взаимосвязей между клиническими проявлениями ХСН и уровнем изучаемых маркеров баланса коллагена I типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, С-концевого телопептида коллагена I типа, С-терминального пропептида проколлагена I типа

THE LEVEL OF SERUM BIOMARKERS IN THE BALANCE OF COLLAGEN TYPE I IN CHRONIC HEART FAILURE

Polunina E.A.¹, Klimchuk D.O.¹, Voynova V.I.¹, Pustokhaylov I.V.¹, Polunina O.S.¹

¹Federal state budget educational institution of higher education «Astrakhan state medical university», Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru

The aim of the study was to study and analyze the level of serum biomarkers of collagen type I balance in patients with chronic heart failure (CHF), depending on the left ventricular ejection fraction and functional class of the disease. The study included 270 patients with CHF divided into groups depending on the left ventricular ejection fraction and the functional class of the disease. The control group included 60 somatically healthy volunteers. The level of biomarkers in the balance of type I collagen (C-terminal telopeptide collagen type I (CITP) and C-terminal propeptide of procollagen type I (PICP)) was determined using the method of enzyme immunoassay in serum. All patients with CHF had a statistically significant increase in PICP and CITP levels and PICP/CITP ratio compared to the control group. According to the results of the analysis of the level of the target biomarker of the balance of collagen type I depending on the functional class of CHF was found that in patients with different ejection fraction of the left ventricle, there are divergent shifts in the balance of collagen type I. Patients with mid-range ejection fraction of the left ventricle of the value of the level of biomarkers in the balance of collagen type I takes an intermediate position between patients with preserved and reduced ejection fraction of the left ventricle. They observed both increased fibrosis and increased degradation of collagen type I. The results of the correlation analysis revealed the presence of relationships between clinical manifestations of CHF and the level of studied markers of collagen balance of collagen type I.

Key words: chronic heart failure, ejection fraction, C-terminal telopeptide of collagen type I, C-terminal propeptide of procollagen type I

В последние годы исследователи делают особый акцент на изучении процесса фиброобразования как одного из ведущих патогенетических звеньев у пациентов с ХСН и на

поиске «идеального биомаркера фиброза» [1]. Это связано, во-первых, с увеличением доли пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ). По данным исследований в основе патогенеза данной формы ХСН лежит интенсификация процессов фиброобразования [2]. Во-вторых, доказано, что сердечный фиброз является центральной патологической особенностью ремоделирования сердца, его выраженность коррелирует с клиническими проявлениями ХСН у пациентов с различной фракцией выброса левого желудочка, а также влияет на прогноз [3, 4].

Также выявлено прогностически значимое изменение уровня биомаркеров фиброза при заболеваниях, являющихся распространенной этиологической основой для ХСН, таких как артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда (ИМ) и др. [5, 6].

При этом известно, что интенсификация процессов фиброобразования является результатом развития дисбаланса между превалирующим синтезом коллагена и неизменной или подавленной деградацией коллагена. При этом большая часть коллагеновых волокон внеклеточного матрикса миокарда представлена коллагеном I и III типов [7].

По результатам анализа современной литературы в настоящее время считается перспективным изучение у пациентов с ХСН уровня С-терминального телопептида коллагена I типа (С1ТР) – биомаркера деградации коллагена I типа – и биомаркера образования коллагена С-терминального пропептида проколлагена I типа (P1СР) [8–10]. Стоит отметить, что, несмотря на большое количество исследований, в современной литературе представлены единичные исследования, посвященные анализу уровня С1ТР, P1СР и их соотношения у пациентов с ХСН в зависимости от функционального класса заболевания, а также не предложены предельные значения уровня С1ТР и P1СР, которые могут помочь в принятии клинических решений. Исследования по изучению уровня С1ТР, P1СР и значению соотношения P1СР/С1ТР у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) в доступной литературе не представлены.

Цель исследования: изучить и проанализировать уровень сывороточных биомаркеров баланса коллагена I типа у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса и функционального класса заболевания.

Материалы и методы исследования. Данное одномоментное исследование включало в себя 270 пациентов с ХСН, разделенных на группы в зависимости от фракции выброса левого желудочка: пациенты с СНсФВ, пациенты с СНпФВ и пациенты с низкой фракцией выброса (СНнФВ) (табл. 1).

Таблица 1

Дизайн исследования и характеристика пациентов

| Показатель | Пациенты с СНсФВ (50% и >), n=148 | Пациенты с СНпФВ (40–49%), n=65 | Пациенты с СНнФВ (<40%), n=132 |
|---|---|---------------------------------|--------------------------------|
| Возраст, лет | 62 [46; 69] | 61 [54; 68] | 60 [59; 76] |
| Пол: | | | |
| мужчины, n (%) | 50 (33,8) | 31 (47,7) | 64 (48,5) |
| женщины, n (%) | 98 (66,2) | 34 (52,3) | 68 (51,5) |
| Функциональный класс ХСН, n (%) | | | |
| I | 25 (16,9) | 9 (13,8) | 17 (12,9) |
| II | 53 (35,8) | 21 (32,3) | 42 (31,8) |
| III | 58 (39,1) | 26 (40,1) | 54 (40,9) |
| IV | 12 (8,1) | 9 (13,8) | 19 (14,4) |
| Тест 6-минутной ходьбы, м | 399 [137; 541] | 307 [112; 507] | 259 [78; 459] |
| Баллы по ШОКС | 7[2; 12] | 7 [2; 16] | 8 [2; 18] |
| Длительность симптомов ХСН, лет | 6 [2; 12] | 8 [2; 11] | 8 [3; 10] |
| Критерии включения пациентов в исследование | Верифицированный диагноз ХСН на фоне: стенокардии напряжения (СТ), АГ, СТ + АГ, фибрилляция предсердий + перенесенный в прошлом ИМ; перенесенный в прошлом ИМ давностью не менее 12 месяцев; содержание в крови NT-proBNP>125 пг/мл | | |
| Критерии исключения пациентов | Врожденные и приобретенные пороки сердца; кардиохирургическое лечение в анамнезе; заболевания почек с нарушением их функции – развитие признаков почечной недостаточности (снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин); индекс массы тела более 40 кг/м ² и менее <18,5 кг/м ² | | |

Примечание: пациенты с ХСН с различной фракцией выброса были сопоставимы по процентному распределению пациентов в зависимости от функционального класса заболевания

Группу контроля составили соматически здоровые лица (n=60). Лица, вошедшие в группу контроля, были сопоставимы по возрасту и полу с основной группой пациентов. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Проведение данного клинического исследования одобрено региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 г., протокол № 2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не

было. От всех пациентов было получено письменное согласие на обследование. Диагноз ХСН ставился на основании Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН от 2017 г. Для диагностики тяжести течения ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния больных (ШОКС) и тест 6-минутной ходьбы (6МТХ).

Эхокардиографическое исследование выполняли одним исследователем на ультразвуковом сканере «Vivid 7» (GE DingedUltrasound AS, Норвегия) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии по стандартной методике.

Методом иммуноферментного анализа по методикам, рекомендованным производителями реактивов в сыворотке крови, определяли уровень:

- СІТР, (нг/мл) с помощью коммерческой тест-системы для определения С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа («IDS», Англия);
- PІСР, (нг/мл) с помощью коммерческой тест-системы «ELISA KitforProcollagen I C-TerminalPropeptide (PІСР)» («CLOUD-CLONE CORP», США).

Статистическая обработка проводилась при помощи программы STATISTICA 12.0, (StatSoft, Inc., США). Поскольку в большинстве групп признаки имели распределение, отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных использовали U-критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы Me [5-й и 95-й процентиля]. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Для проверки статистических гипотез при сравнении коэффициентов корреляции использовали двусторонний тест. Уровень статистической значимости (p) был выбран <0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Как видно из таблицы 2, уровень всех изучаемых биомаркеров баланса коллагена I типа и значение соотношения PІСР/СІТР у всех пациентов с ХСН были достоверно выше, чем в группе контроля (табл. 2).

Таблица 2

Уровень биомаркеров баланса коллагена I типа в обследуемых группах

| Биомаркер | Контроль n=60 | СНсФВ n=148 | СНпФВ n=65 | СНнФВ n=132 |
|-------------|------------------------|--------------------------------|--|-------------------------------------|
| СІТР, нг/мл | 0,28 [0,153; 0,687] | 0,741 [0,403; 1,238] p1* | 1,123 [0,484; 1,838] p1*, p3=0,021, p4* | 1,623 [0,732; 2,284] p1*, p2* |
| PІСР, нг/мл | 31,2 [22,3; 82] | 122 [59; 470] p1* | 111,2 [49,1; 134,8] p1*, p3=0,132, p4=0,215 | 117,5 [38; 149] p1*, p2=0,051 |

| | | | | |
|-----------|------------------------|---|---|---|
| РІСР/СІТР | 111,7 [49,6; 130,4] | 164,7 [55,1; 309,4] p ₁ =0,001 | 99,5 [60,3; 281,1] p ₁ =0,001, p ₂ =0,032, p ₃ =0,046 | 76,8 [58,0; 94,8] p ₁ =0,001, p ₂ * |
|-----------|------------------------|---|---|---|

Примечание: p* < 0,001; p₁ – с группой контроля; p₂ – с группой пациентов с СНсФВ; p₃ – с группой пациентов с СНнФВ; p₄ – с группой пациентов с СНнФВ

Выявленные изменения говорят о наличии дисбаланса обмена коллагена I типа у всех обследуемых пациентов с ХСН. Полученные результаты анализа значения соотношения РІСР/СІТР свидетельствует о том, что у пациентов с СНсФВ наблюдался сдвиг в сторону избыточного коллагенообразования I типа, а у пациентов с СНнФВ – напротив, в сторону избыточной деградации коллагена I типа. Однако у пациентов с СНнФВ наблюдалось и одновременное усиление процессов фиброобразования, что отражало увеличение значения уровня РІСР по сравнению с группой контроля. В то же время при СНсФВ одновременно с избыточным фиброобразованием происходит активация процессов распада коллагена I типа (повышение уровня СІТР), выраженная в меньшей степени, чем при СНнФВ. Возможно, данная активация является компенсаторным механизмом, сдерживающим избыточный коллагеногенез. Интенсивность процессов коллагенообразования у пациентов с СНнФВ была статистически значимо меньше, чем у пациентов с СНсФВ. Вероятно, такая гиперпродукция компонентов экстрацеллюлярного матрикса у пациентов с СНнФВ несет органосохраняющую и в некоторой степени компенсаторную функцию, ограничивая процессы дилатации сердечных камер за счет усиления жесткости стенок (поскольку коллаген I типа отвечает за такие свойства соединительной ткани, как жесткость и сопротивление растяжению). Пациенты с СНпФВ по значению уровня маркеров баланса коллагена занимали промежуточное положение между пациентами с СНсФВ и СНнФВ, у них наблюдалось как усиление фиброобразования, так и усиление процессов деградации интерстициального коллагена.

По данным корреляционного анализа нами было выявлено наличие корреляционных связей между уровнем СІТР и РІСР и клиническими проявлениями ХСН разной силы в зависимости от фракции выброса левого желудочка (табл. 3).

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа между уровнем биомаркеров баланса коллагена I типа и клиническими проявлениями ХСН

| Биомаркер | Кол-во баллов по ШОКС | Результаты 6МТХ, м |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|
| <i>Пациенты с СНсФВ</i> | | |

| | | |
|------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| СІТР, нг/мл | $r=0,13; p_1=0,372$ | $r=-0,16; p_1=0,224$ |
| РІСР, нг/мл | $r=0,81; p_1^*$ | $r=-0,86; p_1^*$ |
| <i>Пацієнты с СНФВ</i> | | |
| СІТР, нг/мл | $r=0,26; p_1=0,045; p_2=0,412$ | $r=-0,29; p_1=0,035; p_2=0,367$ |
| РІСР, нг/мл | $r=0,73; p_1^*; p_2=0,193$ | $r=-0,79; p_1^*; p_2=0,145$ |
| <i>Пацієнты с СНФВ</i> | | |
| СІТР, нг/мл | $r=0,64; p_1^*; p_2^*; p_3=0,002$ | $r=-0,72; p_1^*; p_2^*; p_3^*$ |
| РІСР, нг/мл | $r=0,21; p_1=0,093; p_2^*; p_3^*$ | $r=-0,24; p_1=0,051; p_2^*; p_3^*$ |

Примечание: $p^* < 0,001$; p_1 для коэффициента корреляции Спирмена (r); p_2 – с группой пациентов с СНФВ; p_3 – с группой пациентов с СНФВ

Далее мы проанализировали уровень изучаемых биомаркеров баланса коллагена I типа в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН. Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Уровень биомаркеров баланса коллагена I типа у пациентов с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка в зависимости от функционального класса ХСН

| Биомаркер | I ФК n=25 | II ФК n=53 | III ФК n=58 | IV ФК n=12 |
|------------------------|--|---|--|--|
| <i>Пацієнты с СНФВ</i> | | | | |
| СІТР, нг/мл | 0,451 [0,388; 0,624] | 0,579 [0,412; 0,924] $p^1=0,031$ | 0,887 [0,489; 1,118] p^1, p^2 | 0,703 [0,421; 0,988] $p^1, p^2, p^3=0,021$ |
| РІСР, нг/мл | 64 [58,6; 129] | 101 [79,4; 248] p^1 | 169 [81; 418] p^1, p^2 | 218 [182; 470] p^1, p^2, p^3 |
| РІСР/СІТР | 141,9 [63,5; 212,1] | 174 [98,5; 269,4] p^1 | 190,5 [74,8; 383,5] $p^1, p^2=0,045$ | 310 [114,1; 470,3] p^1, p^2, p^3 |
| <i>Пацієнты с СНФВ</i> | | | | |
| СІТР, нг/мл | 0,814 [0,708; 0,928] $p^4=0,001$ | 1,023 [0,815; 1,203] p^1, p^4 | 1,725 [1,031; 2,013] p^1, p^2, p^4 | 2,005 [1,622; 2,293] p^1, p^2, p^4 |
| РІСР, нг/мл | 61 [38; 97] $p^4=0,054$ | 81 [65; 116] $p^1=0,041, p^4=0,033$ | 108 [52; 149] $p^1, p^2, p^4=0,013$ | 92 [54; 121] $p^1, p^2=0,031,$ |

| | | | | |
|-----------|--|--|---|--|
| | | | | p3=0,151, p4* |
| РІСР/СІТР | 74,6 [76,2; 116] p ⁴ <0,001 | 79,2 [78,3; 98,3] p ¹ =0,611, p ⁴ <0,001 | 62,8 [50,4; 91,1] p ¹ *, p ³ =0,011, p ⁴ * | 45,8 [42,1; 71] p ¹ *, p ² *, p ³ *, p ⁴ * |

Примечание: p* < 0,001; p¹ – с пациентами с I ФК; p² – с пациентами со II ФК; p³ – с пациентами с III ФК; p⁴ – с группой пациентов с СНсФ

Результаты анализа уровня изучаемых биомаркеров баланса коллагена I типа в зависимости от функционального класса ХСН у пациентов с СНсФВ указывают на важную роль нарушения баланса коллагенообразования в патогенезе заболевания с преобладанием его синтеза при прогрессировании заболевания, о чем свидетельствует более высокое значение соотношения РІСР/СІТР у пациентов с более тяжелым функциональным классом. При этом стоит отметить, что значение уровня СІТР у пациентов с СНнФВ I, II, III и IV ФК было статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ соответствующих ФК. Уровень РІСР и значение соотношения РІСР/СІТР у пациентов I, II ФК были сопоставимы с пациентами с СНсФВ соответствующих ФК, а у пациентов III и IV ФК – статистически значимо меньше. Таким образом, у пациентов с СНнФВ тенденция изменения значения уровня биомаркеров баланса коллагена I типа указывает на нарушение процессов коллагенообразования в сторону усиления процессов деградации коллагена I типа.

На последнем этапе исследования был проанализирован уровень изучаемых биомаркеров баланса коллагена I типа у пациентов с СНпФВ. Из полученных нами данных следует, что пациенты с СНпФВ по значению уровня маркеров баланса коллагена занимают промежуточное положение, у них наблюдалось как усиление фиброобразования, так и усиление процессов деградации коллагена I типа (табл. 5).

Таблица 5

Уровень биомаркеров баланса коллагена I типа у пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от функционального класса ХСН

| Биомаркер | I ФК n=25 | II ФК n=53 | III ФК n=58 | IV ФК n=12 |
|-------------|---|---|---|--|
| СІТР, нг/мл | 0,611 [0,484; 0,902] p ⁴ =0,015, p ⁵ =0,137 | 0,853 [0,598; 1,112] p ¹ *, p ² *, p ⁴ *, p ⁵ * | 1,386 [0,805; 1,701] p ¹ *, p ² *, p ⁴ *, p ⁵ * | 1,618 [0,996; 1,838] p ¹ *, p ² *, p ³ =0,001, p ⁴ *, p ⁵ * |
| РІСР, нг/мл | 71,2 [49,1; 98,3] p ⁴ =0,625, | 88,3 [62,1; 118] p ¹ *, p ⁴ =0,031, | 122,2 [54; 134,8] p ¹ *, p ² *, p ⁴ =0,571, | 109,2 [92; 119,3] p ¹ *, p ² =0,418, p ³ * |

| | p ₅ =0,637 | p ₅ =0,544 | p ₅ =0,057 | p ₄ [*] , p ₅ =0,021 |
|-----------|--|---|---|--|
| PICP/CITP | 116,5 [91,3; 281,1] p ₄ =0,022, p ₅ [*] | 103,5 [80,3; 143,5] p ₁ =0,041, p ₄ [*] p ₅ =0,012 | 88,2 [64,2; 141,1] p ₁ =0,025, p ₂ =0,421, p ₄ [*] , p ₅ [*] | 67,5 [62,3; 131,2] p ₁ [*] , p ₂ =0,002 p ₃ =0,003, p ₄ [*] , p ₅ [*] |

Примечание: p^{*}<0,001; p₁ – с пациентами с I ФК; p₂ – с пациентами с II ФК; p₃ – с пациентами с III ФК; p₄ – с пациентами с СНсФВ; p₅ – с пациентами с СНнФВ

Заключение. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН с разной фракцией выброса левого желудочка имеются разнонаправленные сдвиги в балансе коллагена I типа. Результаты анализа уровня изучаемых биомаркеров в зависимости от функционального класса заболевания у пациентов с ХСН указывают на важную роль нарушения баланса коллагенообразования в патогенезе заболевания. Так, у пациентов с СНсФВ наблюдалось преобладание его синтеза при прогрессировании заболевания, о чем свидетельствует более высокое значение соотношения PIСP/CITP в группах пациентов с более тяжелым функциональным классом. У пациентов с СНнФВ тенденция изменения значения уровня биомаркеров баланса коллагена I типа указывает на нарушение процессов коллагенообразования в сторону усиления процессов деградации коллагена I типа. Пациенты с СНпФВ по значению уровня биомаркеров баланса коллагена занимали промежуточное положение между пациентами с СНсФВ и СНнФВ, у них наблюдалось как усиление фиброобразования, так и усиление процессов деградации интерстициального коллагена. Изменение уровня изучаемых биомаркеров баланса коллагена I типа имеет корреляционные взаимосвязи разной силы с клиническими проявлениями ХСН у пациентов с различной фракцией выброса левого желудочка. В результате проведенного исследования нами были выявлены особенности изменения уровня биомаркеров баланса коллагена I типа в зависимости от функционального класса заболевания у пациентов с ХСН с различной фракцией выброса левого желудочка.

Список литературы

1. Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 1. С. 88-93. DOI: 10.17116/terarkh201789188-93.
2. Wu C.K., Su M.M., Wu Y.F., Hwang J.J., Lin L.Y. Combination of plasma biomarkers and clinical data for the detection of myocardial fibrosis or aggravation of heart failure symptoms in heart failure with preserved ejection fraction patients. J. Clin. Med. 2018. vol. 7. no 11. P. pii: E427.

DOI: 10.3390/jcm7110427.

3. Querejeta R., López B., González A., Sánchez E., Larman M., Martínez Ubago J.L., Díez J. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 2004. vol. 110. no 10. P. 1263-1268. DOI: 10.1161/01.cir.0000140973.60992.9a.
4. Cypen J., Ahmad T., Testani J.M., DeVore A.D. Novel biomarkers for the risk stratification of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr. Heart. Fail. Rep.* 2017. vol. 14. no 5. P. 434-443. DOI: 10.1007/s11897-017-0358-4.
5. Kupari M., Laine M., Turto H., Lommi J., Werkkala K. Circulating collagen metabolites, myocardial fibrosis and heart failure in aortic valve stenosis. *J. Heart. Valve. Dis.* 2013. vol. 22. no 2. P. 166-176.
6. Говорин А.В., Рацина Е.В., Фетисова Н.В., Соколова Н.А. Содержание в крови биомаркеров коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. 2016. Т. 3. № 131. С. 75-79. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-75-79.
7. Nagao K., Inada T., Tamura A., Kajitani K., Shimamura K., Yukawa K., Aida K., Sowa N., Nishiga M., Horie T., Makita T., Ono K., Tanaka M. Circulating markers of collagen types I, III, and IV in patients with dilated cardiomyopathy: relationships with myocardial collagen expression. *ESC Heart Failure*. 2018. vol. 5. no 6. P. 1044-1051. DOI: 10.1002/ehf2.12360.
8. Löfsjögård J., Kahan T., Díez J., López B., González A., Ravassa S., Mejhert M., Edner M., Persson H. Usefulness of collagen carboxy-terminal propeptide and telopeptide to predict disturbances of long-term mortality in patients ≥ 60 years with heart failure and reduced ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2017. vol. 119. no 12. P. 2042-2048. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.03.036.
9. Ravassa S., Trippel T., Bach D., Bachran D., González A., López B., Wachter R., Hasenfuss G., Delles C., Dominiczak A.F., Pieske B., Díez J., Edelmann F. Biomarker-based phenotyping of myocardial fibrosis identifies patients with heart failure with preserved ejection fraction resistant to the beneficial effects of spironolactone: results from the Aldo-DHF trial. *Eur. J. Heart. Fail.* 2018. vol. 20. no 9. P. 1290-1299. DOI: 10.1002/ejhf.1194.
10. Fukui M., Goda A., Komamura K., Nakabo A., Masaki M., Yoshida C., Hirotani S., Lee-Kawabata M., Tsujino T., Mano T., Masuyama T. Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure. *Heart. Vessels*. 2016. vol. 31. no 2. P. 173-182. DOI: 10.1007/s00380-014-0597-1.