

Предиктори структурного ремоделювання міокарда лівого передсердя у пацієнтів з миготливою аритмією

О.В. Горячий, Ю.І. Карпенко, О.М. Левченко, О.А.Гоженко, А.І. Гоженко

Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту Одеса; Одеська обласна клінічна лікарня; e-mail: avgoryachyi@gmail.com

Досліджували вміст матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) у сироватці крові, як незалежного предиктора рецидиву фібриляції передсердь після катетерної радіочастотної абляції (КРЧА). Обстежено 35 пацієнтів з тривалоперсистуючою формою фібриляції передсердь (ТПФП) тривалістю більше одного року і резистентною до медикаментозної терапії. Всім пацієнтам перед процедурою КРЧА вимірювали концентрацію ММП-9 і оцінювали її зв'язок з рецидивом аритмії у кінці післяопераційного періоду. Для цього використовували імуноферментний аналіз подвійними антитілами з ферментної міткою. Період спостереження становив $16,2 \pm 5,7$ міс, у 12 (34,3%) пацієнтів був рецидив аритмії після процедури абляції. Базовий вміст ММП-9 був вищим у пацієнтів з рецидивом аритмії ($261,3 \pm 35,3$ щодо $202,46 \pm 27,6$ нг/мл в контролі). Мультиваріантний аналіз показав, що такі показники, як вміст ММП-9, тривалість фібриляції передсердь і діаметр лівого передсердя були незалежними предикторами рецидиву аритмії.

Ключові слова: ремоделювання; матриксна металопротеїназа; фібриляція передсердь; катетерна абляція.

ВСТУП

Фібриляція передсердь (ФП) одне з найпоширеніших порушень серцевого ритму у клінічній практиці. Експериментальні та клінічні дослідження показали, наявність взаємозв'язку ФП і зміни передсердних електричних властивостей міокарда [1]. Незважаючи на це, патогенетичні механізми ФП все ще до кінця не вивчені. Передсердний інтерстиціальний фіброз є важливим субстратом виникнення ФП [2, 3], що призводить до збільшення розмірів лівого передсердя (ЛП), стоншення стінок і, таким чином, до повного ремоделювання ЛП [4]. У процес структурної реформації передсердного матриксу залучені ендogenousні ензими, до яких відносяться й матриксні металопротеїнази (ММП), субстрат яких є одним з видів колагену. У результаті цього сироватковий вміст ММП-9 вважається маркером позаклітинної деградації колагену [5]. Численні дослідження показали залучен-

ня ММП у розвиток міокардіального фіброзу. Наприклад, вміст ММП-9 є для цього важливим індексом [6,7], а також має тісний зв'язок з іншими серцево-судинними захворюваннями [8,9].

Мета нашого дослідження – визначити вміст ММП-9 у пацієнтів з тривало персистуючою формою фібриляції передсердь (ТПФП) на різних етапах прогресування захворювання і оцінити між ним зв'язок.

МЕТОДИКА

Обстежено 35 пацієнтів віком $51,3 \pm 7,6$ років, серед них 19 (54,2 %) чоловіки з медикаментозно-резистентною ТПФП, що добровільно надали згоду на проведення катетерної радіочастотної абляції (КРЧА). Фібриляцію передсердь діагностували згідно з рекомендаціями [10]. Критеріями виключення були структурні захворювання серця; гематологічні, ниркові або печінкові порушення; запал-

© О.В. Горячий, Ю.І. Карпенко, О.М. Левченко, О.А.Гоженко, А.І. Гоженко

лення; неопластичні захворювання; недавній (<3 міс) інфаркт міокарда або інсульт; ФП на тлі тиреотоксикозу або будь-яких гострих інфекцій. Дослідження було схвалено етичним комітетом Одеської обласної клінічної лікарні. Всі пацієнти підписали інформовану згоду.

На першому етапі, у всіх пацієнтів за день до проведення оперативного втручання визначали сироватковий вміст ММП-9 і виконували через стравохідну ехокардіографію (ЧСЕхо). Зразки крові отримували за допомогою пункції периферичної вени і центрифугували при 3200 об протягом 10 хв при 4° С протягом години після забору крові. Сироватка була відсепарована й зберігалася при -80° С до тих пір, поки персонал не виконає аналіз. Вміст ММП-9 визначали з використанням стандартного комерційного «in vivo» ензимзв'язаного імуноферментного аналізу (ELISA) відповідно до інструкцій виробника («Ray Biotech», США). Коефіцієнт варіації всередині і між аналізами був <10 і <12 % відповідно. Діаметр лівого передсердя (ДЛП), діаметр лівого шлуночка (ДЛШ) та фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) вимірювалися за допомогою ЧСЕхо.

На другому етапі виконували процедуру КРЧА фібриляції передсердь з використанням комбінованої анестезії (загальної та

місцевої). Пацієнти були на гепаринотерапії для підтримки активованого часу згортання (АЧЗ) більше ніж 300 с. Побудову тривимірної електроанатомічної моделі виконували з використанням системи електроанатомічного картування NavX («St. Jude Medical», США). Процедура абляції включала такі етапи: ізоляцію легеневих вен (ЛВ), лінійну абляцію даху ЛП, абляцію мітрального перешийка, абляцію міжпередсердної перетинки (МПП) і коронарного синуса (КС), абляцію зон комплексної фрагментованої активності (КФА). Кінцевою точкою процедури вважалося припинення ФП. У разі відсутності ефекту синусовий ритм відновлювався з використанням електричної кардіоверсії.

Відповідно до консенсусного висновку експертів 2015 HRS/EHRA/ECAS з катетерного та хірургічного лікування ФП, будь-яка передсердна тахікардія (ПТ), передсердне мерехтіння (ПМ) або епізод ФП тривалістю більше 30 с через 3 міс після абляції, повинен був бути розцінений як рецидив.

У післяопераційному періоді (16,2±5,7 міс), у 12 (34,3%) пацієнтів розвинувся рецидив ПТ/ТП/ФП. Базові характеристики пацієнтів обох груп наведені у табл. 1. Слід зауважити відсутність істотних відмінностей у віці, статі, індексі маси тіла (ІМТ), рівні

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів

Показник	Без рецидиву (n=23)	З рецидивом (n=12)	P
Вік, роки	51,3±7,6	54,6±7,9	0,057
Стать, чоловіки, %	52,2	50	0,819
Стать, жінки, %	47,8	50	0,813
Індекс маси тіла, кг/м ²	25,9±4,8	26,8±4,9	0,336
Анамнез фібриляції передсердь, міс	43,2±15,9	52,7±17,7	0,036
Гіпертонічна хвороба, %	13,2	12,5	0,888
Діаметр лівого передсердя, мм	39,4±7,6	44,8±9,2	0,007
Діаметр лівого шлуночка, мм	51,3±8,1	53,4±7,3	0,490
Фракція викиду лівого шлуночка, %	56,8±7,3	57,5±9,2	0,740
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, %	20	12,5	0,358
Аміодарон, %	50	56,3	0,740
β-Блокатори, %	93,3	93,7	0,995
Матрична металопротеїназа-9, нг/мл	234,41±93,36	297,73±81,28	0,006

артеріального тиску (АТ), діаметрі лівого шлуночка, фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) або прийомі препаратів між двома групами. Однак група пацієнтів з рецидивом аритмії мала більш тривалий анамнез аритмії, більший діаметр лівого передсердя (ДЛП) і більш високий вміст ММП-9 порівняно з групою без рецидиву.

Нами ретроспективно були проаналізовані результати пацієнтів з рецидивом і без нього.

Рівень відновлення синусового ритму (СР) при 1, 2 і 3-му етапах в обох групах істотно не відрізнялися. Єдиною суттєвою відмінністю між ними була абляція зон КФА. На цьому етапі, загальне відновлення синусового ритму становило 87% для осіб без рецидиву і 66,7% для пацієнтів з рецидивом. Таким чином, абляція зон КФА підвищила ефективність процедури на 30,5 і 8,4 % у пацієнтів без рецидиву і з ним відповідно (табл. 2).

Таблиця 2. Результати процедури абляції

Показник	Без рецидиву (n=23)	З рецидивом (n=12)
Ізоляція легеневих вен, %	0	0
Дах лівого передсердя, %	4,3	0
Мітральний перешийок, %	8,7	8,3
Міжпередсердна перетинка, коронарний синус, n (%)	11 (47,8)	6 (50)
Комплексна фрагментована активність, %	56,5	58,3
Електрична кардіоверсія, %	87,0	66,7

Проведений логістичний мультиваріантний аналіз показав, що вміст ММП-9, тривалість ФП і ДЛП були незалежними предикторами рецидиву ФП після виконання катетерної абляції у пацієнтів з ТПФП

(табл. 3). Предиктори рівня рецидиву показали чутливість 71,4% і специфічність 70,3%. Тому нами використовувалася цифра 279,3 нг/мл як точка відсікання для вмісту ММП-9.

Таблиця 3. Результати мультиваріантного аналізу

Показники	P	ВШ	ДІ
Вік, роки	0,393	0,980	0,862-1,101
Анамнез фібриляції передсердь, міс	0,037	1,242	1,081-1,426
Діаметр лівого передсердя, мм	0,016	1,224	1,023-1,442
Матриксна металопротеїназа-9, нг/мл	0,028	1,135	1,017-1,272

ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, P – індекс Юдена

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було виявлено, що у пацієнтів з ТПФП з підвищеним базовим вмістом ММП-9, ризик рецидиву ФП був також вищим. Вміст ММП-9 незалежно передбачав рецидив ПТ/ТП/ФП.

Механізм, що лежить в основі ФП, є складним, і порушення ритму часто викликається декількома факторами [12] (рис. 1).

Структурне і функціональне ремоделювання ЛП відображає цілий спектр патофізіо-

логічних змін, що виникли у відповідь на специфічні стресові фактори: на рівні іонних каналів, енергетичного балансу клітини, на нейрогормональному рівні, запальні відповіді і фізіологічна адаптація.

Таким чином, ФП може викликати різні зміни передсердної функції і архітекτονіки, відповідальні за ремоделювання і підтримку аритмії. Ремоделювання передсердь - важлива частина патофізіології ФП, яка має три

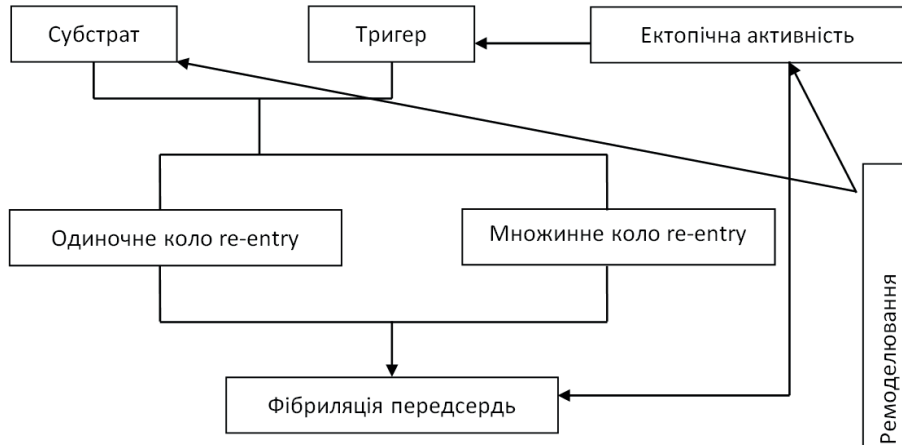


Рис. 1. Складові частини механізму фібриляції передсердь

основних компоненти: структурний, електричний і механічний [6].

Переконливо доведено важливий патофізіологічний зв'язок між ремоделюванням ЛП і ФП (рис. 2).

Міоцити передсердь і фіброзні зміни з'єднувального позаклітинного матриксу (ПМ) роблять свій внесок у розвиток ФП. У свою чергу фіброз викликаний дисбалансом між

деградацією і відкладенням кардіального ПМ, який являє собою неспецифічну відповідь на некроз або апоптоз кардіоміоцитів. ММП є сімейством структурно і функціонально гомогенних протеолітичних ферментів, регулюють функцію ПМ і можуть відігравати визначальну роль у структурному ремоделюванні передсердь, що беруть участь у розвитку та підтримці ФП [13]. Попе-

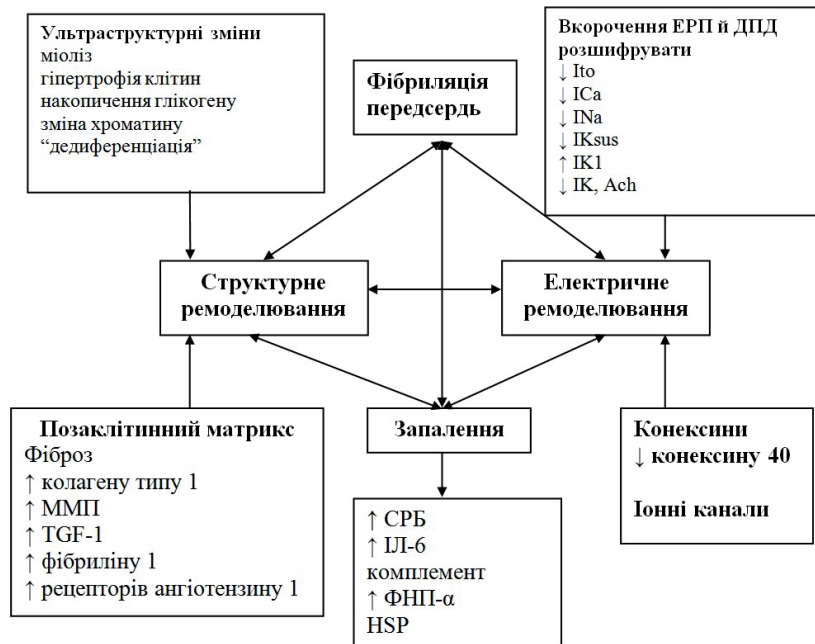


Рис. 2. Патогенез розвитку та підтримки фібриляції передсердь: Ito – короточасний ток K^+ з клітини; ICa – струм Ca^{2+} через Ca канали L-типу; INa – струм Na^+ ; IKsus – неактивуючий струм K^+ з клітини; IK1 - випрямлюючий струм K^+ в клітину; IK, Ach – випрямлюючий струм K^+ в клітину, пов'язаний з G-білками, ЕРП – ефективний рефрактерний період, ДПД – довжина потенціалу дії

редні експериментальні дослідження показали, що ММП-9 має значний вплив на ремоделювання міокарду і сприяє дилатації камер і надмірному накопиченню колагену як в серцях при старінні, так і після перенесеного інфаркту міокарда [14,15]. Нещодавно було встановлено, що вміст ММП-9 має тісний зв'язок з ініціацією і підтримкою ФП [16]. Було показано, що вміст ММП-9 корелював з розвитком ФП. При прогресуванні ідіопатичної ФП вміст ММП-9 поступово збільшувався від пароксизмальної до персистоючої та постійної форми ФП [17]. Попередні дослідження також відзначили, що вміст ММП-9 пов'язаний з ремоделюванням передсердь у пацієнтів з ФП.

Вперше продемонстровано тісний зв'язок між ММП-9 і ФП [18]. Показано, що підвищена експресія ММП-9 може сприяти структурному ремоделюванню передсердь і розширенню передсердь під час ФП. ММП-9 також бере участь у ремоделюванні передсердь після катетерної абляції. Крім того, значне збільшення регуляції ММП-9 пов'язано з великим зменшенням розміру ЛП [19]. Пацієнти, у яких розвинувся рецидив, мали вищий вміст ММП-9 в сироватці, що вказувало на більш серйозне ремоделювання передсердь і форму ФП. Ці припущення були підтверджені тривалим анамнезом ФП і великими розмірами ЛП у цій групі.

Нині ефективність КРЧА у пацієнтів з тривалоперсистоючою формою ФП залишається незадовільною. Незважаючи на прийняття нових методів, недавні дослідження показали, що до 40 % пацієнтів мають рецидив тахікардії після первинної процедури [20]. Які характеристики пацієнта можуть бути використані для оцінки їх прогнозу, залишається незрозумілим. Повідомлялося про різних кандидатів для прогнозування рецидиву ФП після катетерної абляції, включаючи вік, стать, ІМТ, ЕКГ, ехокардіографічні дані, спостереження, виконані з використанням серцево-судинної магнітно-резонансної томографії та деяких

сироваткових або плазмових факторів [21]. Деякі з цих досліджень суперечать один одному і найбільш точні предиктори рецидивів після стійкої абляції ФП залишаються невизначеними. ФП прогресує з загостренням фіброзу і запалення. Різні запальні фактори викликають вогнищевий некроз міокарда, модулюють функціональність іонного каналу, а потім ініціюють структурний і електричне ремоделювання передсердя. ММП-9 є одним з маркерів фіброзу і запалення, який пов'язаний з ремоделюванням передсердь у пацієнтів з ФП. Підвищений вміст ММП-9 асоціюється з виникненням і підтриманням ФП у пацієнтів з ТПФП [22]. У цій роботі ми досліджували фактори, які впливають на результати стійкої абляції ФП. Оскільки результати абляції і електричної кардіоверсії в двох групах (високий/низький вміст ММП-9) істотно відрізнялись, відмінність результатів не була зумовлена змінами у тактиці оперативного втручання. У результаті проведеного дослідження було виявлено значний зв'язок між аритмічним анамнезом, діаметром лівого передсердя, вмістом ММП-9 в сироватці крові та рецидивом ФП у післяопераційному періоді.

Крім ММП-9 інші члени сімейства (ММП-2, ММП-3 і ММП-7) і тканинні інгібітори ММП (ТІММП), такі, як ТІММП 1-3, також мають сильний зв'язок з частотою ФП [23]. У цьому дослідженні ми зосередилися на ММП-9, тому інші ММП/ТІММП є кандидатами для подальшого вивчення. Чи є який-небудь з цих ММП/ТІММП (або їх комбінацій) також індикаторами ризику рецидиву ФП після катетерної абляції залишається загадкою.

Наші результати корисні для вибору оптимального кандидата, для катетерної абляції ФП. Оскільки вміст ММП-9 корелює з фіброзом передсердь і прогнозує його рецидиви, він може також являти собою терапевтичну мішень. Інгібування ММП і регуляція позаклітинного генового матриксу ймовірно буде корисно терапевтично у

пацієнтів з ФП. Фармакологічне інгібування активності ММП послаблює ремоделювання передсердь і знижує уразливість до ФП [24]. У дослідженні “ТИРТОР” інгібітор тканини ММП доксициклін застосовувався короткочасно у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та дисфункцією лівого шлуночка. Було показано, що доксициклінова терапія корелює з розміром і важкістю інфаркту протягом 6 міс і дилатацією лівого шлуночка [25]. Не повідомлялося про клінічні випробування застосування інгібіторів тромбоцитів ММП для лікування ФП. Проспективне рандомізоване дослідження для визначення вмісту ММП-9 в прогнозуванні рецидиву ФП і для оцінки впливу інгібітора тканини ММП на стійку ФП може бути виправданим.

Фіброз передсердь корелює з розвитком миготливої аритмії. Біопсія після розтину, електроанатомічне картування і МРТ з використанням гадолініума показали, що у пацієнтів з персистою формою ФП структурні зміни міокарду більш виражені ніж при пароксизмальній формі. У свою чергу у хворих на постійну форму ФП ремоделювання міокарду передсердь більш виражене, ніж у пацієнтів з персистою [26]. Постійна форма зазвичай співіснує із структурною хворобою серця, яка може погіршити фіброз і запалення. У недавніх рекомендаціях катетерна абляція не рекомендується пацієнтам з постійною ФП. Це дослідження оцінювало тільки пацієнтів з персистою ФП без основного структурного захворювання, яке могло б обмежити його узагальненість.

ВИСНОВОК

1. ФП супроводжується структурним ремоделюванням ЛП та має більш виражений характер порівняно з пароксизмальною формою ФП.

2. З наявністю і прогресуванням передсердного ремоделювання пов'язані сироваткові

маркери фіброзу зокрема підвищення вмісту ММП-9.

3. Вміст ММП-9 у сироватці крові був вищим у пацієнтів з рецидивом й ідентифікувався як незалежний предиктор рецидиву аритмії після катетерної абляції у пацієнтів з персистою формою ФП.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**A. Goryachyi, Yu. Karpenko, E. Levchenko,
O. Gozhenko, A. Gozhenko**

MECHANISM OF STRUCTURAL MYOCARDIAL REMODELING PREDICTORS DETERMINING IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION.

In this work, the content of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the blood serum was studied as an independent predictor of recurrence of atrial fibrillation after catheter radiofrequency ablation (CRA). The results of analyzes of patients with long-persistent form of atrial fibrillation (LPAF) lasting more than one year and resistant to drug therapy are analyzed. All patients before the procedure of catheter radiofrequency ablation measured the concentration of MMP-9 and evaluated its association with the recurrence of arrhythmias at the end of the postoperative period. For this, enzyme-linked dual enzyme immunoassay was used. 35 patients with LPAF were examined. The follow-up period was 16.2 ± 5.7 months, in 12 (34.3%) patients there was a relapse of the arrhythmia after the ablation procedure. The basic content of MMP-9 was higher in patients with relapsed arrhythmia (261.3 ± 35.3 and 202.46 ± 27.6 ng/ml, respectively, $P < 0.05$). Multivariate analysis showed that parameters such as MMP-9 content, a history of atrial fibrillation and a diameter of the left atrium were independent predictors of arrhythmia recurrence. Thus, MMP-9 is an independent predictor of arrhythmia recurrence after performing the procedure of catheter radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation.

Key words: remodeling; matrix metalloproteinases; atrial fibrillation, catheter ablation.

*Ukrainian Research Institute of Transport Medicine;
Odessa Regional Clinical Hospital;
avgoryachyi@gmail.com*

**А.В. Горячий, Ю.И. Карпенко, Е.М. Левченко,
Е.А. Гоженко, А.И. Гоженко**

МЕХАНИЗМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕДИКТОРОВ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Изучали содержание матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в сыворотке крови, как предиктора рецидива фибрилляции предсердий после катетерной радиочастотной абляции (КРЧА). Обследовано 35 пациентов с длительноперсистирующей формой фибрилляции предсердий (ДПФП) продолжительностью более одного года и резистентной к медикаментозной терапии. Всем пациентам перед процедурой КРЧА измеряли концентрацию ММП-9 и оценивали ее связь с рецидивом аритмии в конце послеоперационного периода. Для этого использовали иммуноферментный анализ двойными антителами с ферментной меткой. Период наблюдения составил $16,2 \pm 5,7$ мес, у 12 (34,3%) пациентов был рецидив аритмии после процедуры абляции. Базовое содержание ММП-9 был выше у пациентов в группе с рецидивом аритмии ($261,3 \pm 35,3$ против $202,46 \pm 27,6$ нг/мл, в контроле ($P < 0,05$)). Мультивариантный анализ показал, что такие параметры, как содержание ММП-9, длительность фибрилляции предсердий и диаметр левого предсердия являются предикторами рецидива аритмии. Ключевые слова: ремоделирование; матриксные металлопротеиназы; фибрилляция предсердий, катетерная абляция.

REFERENCES

- Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(6):808-14.
- Elayi CS, Verma A, Di Biase L, Ching CK, Patel D, Barrett C, et al. Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm.* 2008;5(12):1658-64.
- Sanders P, Hocini M, Jais P, Sacher F, Hsu LF, Takahashi Y et al. Complete isolation of the pulmonary veins and posterior left atrium in chronic atrial fibrillation. Long-term clinical outcome. *Eur Heart J.* 2007;28(15):1862-71.
- Tilz RR, Rillig A, Thum AM, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(19):1921-9.
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace.* 2012;14(4): 528-606.
- Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):230-43.
- Van Wagoner DR. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;52(4):306-13.
- Wu G, Cheng M, Huang H, Yang B, Jiang H, Huang C. A variant of IL6R is associated with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population. *PLoS One.* 2014;9(6):e99623.
- Martin Aguilar, Xiao Yan Qi, Hai Huang, Philippe Comtois, Stanley Nattel I Fibroblast Electrical Remodeling in Heart Failure and Potential Effects on Atrial Fibrillation. *Biophys J.* 2014;107:2444-55.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations).
- Kalogeropoulos AS, Tsiodras S, Rigopoulos AG, Sakadakis EA, Triantafyllis A, Kremastinos DT, et al. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11:77.
- Qiu XB, Xu YJ, Li RG, Xu L, Liu X, Fang WY, et al. PITX2C loss-of-function mutations responsible for idiopathic atrial fibrillation. *Clinics.* 2014;69(1):15-22.
- Gramley F, Lorenzen J, Plisiene J, Rakauskas M, Benetis R, Schmid M, et al. Decreased plasminogen activator inhibitor and tissue metalloproteinase inhibitor expression may promote increased metalloproteinase activity with increasing duration of human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(10):1076-82.
- Yabluchanskiy A, Ma Y, Chiao YA, Lopez EF, Voorhees AP, Toba H, et al. Cardiac aging is initiated by matrix metalloproteinase-9-mediated endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(10):H1398-407.
- Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn, and L. Wallentin Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem.* 2017;63(1):152-64.
- Huxley RR, Lopez FL, MacLehose RF, Eckfeldt JH, Couper D, Leisencker-Foster C, et al. Novel association between plasma matrix metalloproteinase-9 and risk of incident atrial fibrillation in a case-cohort study: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *PLoS One.* 2013; 8(3):e59052.
- Li M, Yang G, Xie B, Babu K, Huang C. Changes in matrix metalloproteinase-9 levels during progression of atrial fibrillation. *J Int Med Res.* 2014;42(1):224-30.
- Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012;5:15.

19. Richter B, Gwechenberger M, Socas A, Zorn G, Albinni S, Marx M, et al. Time course of markers of tissue repair after ablation of atrial fibrillation and their relation to left atrial structural changes and clinical ablation outcome. *Int J Cardiol.* 2011;152(2):231-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.07.021>.
20. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(5):841-52.
21. Sramko M, Peichl P, Wichterle D, Tintera J, Weichet J, Maxian R, et al. Clinical value of assessment of left atrial late gadolinium enhancement in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2015;179: 351-7.
22. Lewkowicz J, Knapp M, Tankiewicz-Kwedlo A, Sawicki R, Kaminska M, Waszkiewicz E, et al. MMP-9 in atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2015.
23. Kato K, Fujimaki T, Yoshida T, et al. Impact of matrix metalloproteinase-2 levels on long-term outcome following pharmacological or electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2009; 11: 332-7.
24. Lombardi F, Belletti S, Battezzati PM, Pacciolla R, Biondi ML. MMP-1 and MMP-3 polymorphism and arrhythmia recurrence after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2011;12(1):37-42.
25. Cerisano G, Buonamici P, Gori AM, Valenti R, Sciagra R, Giusti B, et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor after reperfused ST-elevation myocardial infarction treated with doxycycline. Insights from the TIPTOP trial. *Int J Cardiol.* 2015;197:147-53.
26. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2239-51.

*Матеріал надійшов
до редакції 13.07.2017*