

УДК 616-005.8, 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-13-24

ПРУДНИКОВ А. Р., ЩУПАКОВА А. Н.

Матриксные металлопротеиназы: роль в развитии постинфарктного ремоделирования миокарда

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

210023, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27

e-mail: prudnikov92@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 26.06.17; принята к печати 12.12.17

Реферат

Обзор посвящен роли матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в развитии ремоделирования миокарда после инфаркта сердечной мышцы. Отражены особенности строения протеиназ, их функции в организме, уровни контроля их синтеза и действия, функционирования вместе с природными ингибиторами. Показаны данные многочисленных авторов, которые отражают сведения об активности металлопротеиназ и их ингибиторов в различные сроки после развития некроза миокарда у человека и смоделированного инфаркта у различных животных.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, инфаркт миокарда, ремоделирование

Для цитирования: Прудников А. Р., Щупакова А. Н. Матриксные металлопротеиназы: роль в развитии постинфарктного ремоделирования миокарда. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(1):13–24. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-13-24

UDC 616-005.8, 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-13-24

PRUDNIKOV A. R., SCHUPAKOVA A. N.

Matrix metalloproteinases: role in the development of myocardial postinfarction remodeling

Vitebsk state order of peoples ' friendship medical university

Belarus, Vitebsk, pr. Frunze, 27

e-mail: prudnikov92@yandex.ru

Received 26.06.17; accepted 12.12.17.

Summary

The review is focused on the role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of myocardial remodeling after infarction of the heart muscle. The article describes the structural features of proteases and their function in the body, levels of control of their synthesis and their action function together with the natural inhibitors. The paper shows data of numerous authors, which reflect information regarding the activity of metalloproteinases and their inhibitors at different times after the development of myocardial necrosis in humans and simulated heart attack in different animals.

Key words: matrix metalloproteinases, myocardial infarction, remodeling

For citation: Prudnikov A. R., Schupakova A. N. Matrix metalloproteinases: role in the development of myocardial postinfarction remodeling. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(1):13–24. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-13-24

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) ведет к серьезным комплексным изменениям соединительнотканного каркаса как поврежденной, так и неповрежденной сердечной мышцы. Наиболее значимые из них – это дилатация левого желудочка (ЛЖ) и истончение тканей в месте инфаркта. В результате повышается риск развития таких осложнений, как сердечная недостаточность, формирование аневризмы ЛЖ и разрыв сердца. Самым серьезным среди них является разрыв сердечной мышцы – он наблюдается в 5–30 % случаев и развивается в течение первой недели пребывания в стационаре после ИМ. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – основные ферменты, которые регулируют состояние экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ)

путем деградации коллагена и имеют важное значение в процессе роста и развития человека. Данные ферменты участвуют в патогенезе широкого спектра сердечно-сосудистых расстройств, включая атеросклероз, рестеноз коронарных артерий, кардиомиопатию, хроническую сердечную недостаточность, ИМ и аневризму аорты, и, соответственно, вносят весомый вклад в процесс постинфарктного ремоделирования.

Матриксные металлопротеиназы: структура, контроль деятельности, функции

Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство структурно связанных протеолитических ферментов, содержащих ион Zn^{2+} в активном центре [4].

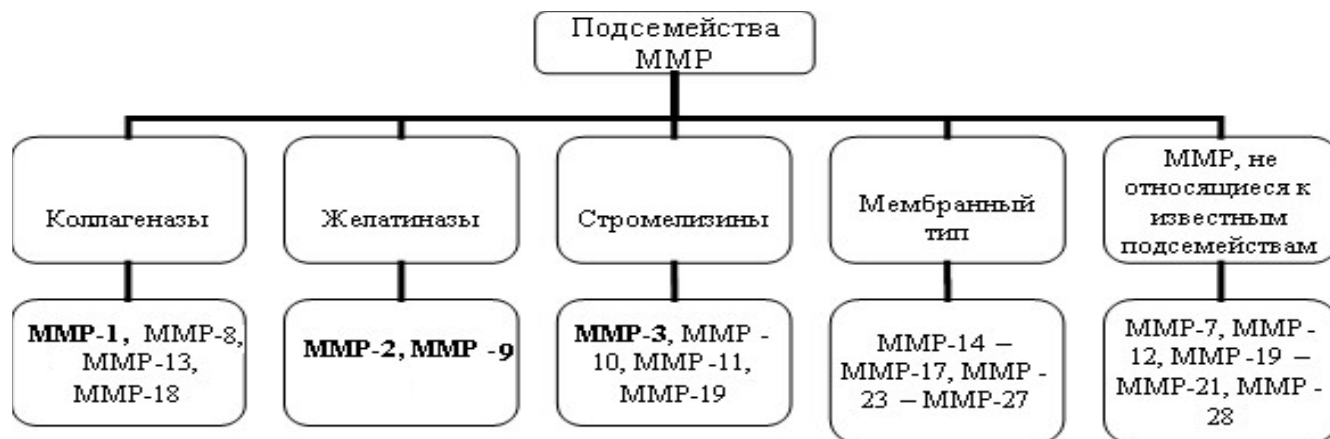


Рис. 1. Подсемейства MMP: жирным шрифтом отмечены протеазы, вырабатываемые преимущественно различными клетками в сердце. Составлено на основе [7]

Fig. 1. MMP Subfamily: proteases produced mainly by different cells in the heart are marked in bold. Compiled by the authors on the basis of the source [7]

На основании доменной структуры и субстратной специфичности MMP можно разделить на 5 подсемейств [7] (рис. 1).

Активность MMP контролируется на трех уровнях: экспрессия генов, активация проформ, ингибирование тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) (табл. 1) [39, 50].

Первые 4 группы MMP синтезируются в виде неактивных проферментов [28, 35]. Для выполнения своих функций, а именно – разрушения компонентов внеклеточного матрикса, необходима активация MMP, осуществляемая различными ферментами, например, урокиназой, панкреатической эластазой, трипсином, химотрипсином, калликреином, катепсином G, тромбином, нейтрофильной эластазой, термолитином, среди которых самым мощным активатором является плазмин (второй уровень контроля, рис. 2) [11, 51]. Стоит отметить, что сам распад молекул экстрацеллюлярного матрикса изменяет межклеточные взаимодействия и способствует выходу из клеток различных факторов роста, что усиливает активность протеолитических ферментов.

Кроме того, несколько MMP являются субстратом для других про-MMP, что приводит к автокаталитической активации про-MMP. Например, про-MMP-1

активируется с помощью MMP-7, MMP-7 может активировать про-MMP-9 до 50 % ее активности. Активация про-MMP-2 осуществляется с помощью комплекса, включающего MT1-MMP и TIMP-2, в котором MT1-MMP служит одновременно рецептором и активатором про-MMP-2. В активации про-MMP-9, находящейся в неактивном состоянии в составе комплекса с TIMP-1, принимает участие MMP-3. В процессе активации может принимать участие эластаза лейкоцитов, которая избирательно расщепляет TIMP-1 и тем самым дает возможность MMP-3 активировать про-MMP-9 [15, 26].

Таким образом, активация одних ферментов может запустить каскад протеолитической активности многих других протеиназ.

Пятая группа в классификации включает MMP мембранного типа (MT-MMP), уникальный класс MMP. В отличие от первых 4 групп, MT-MMP активирована единожды своей позицией, которую она занимает в клеточной мембране. MT-MMP сохраняет свои пропептидные домены, которые требуются для соединения с TIMP, а также для последующей активации MMP [63].

Третий уровень контроля синтеза MMP представлен антипротеиназной системой. Она содержит комплекс природных ингибиторов протеиназ и является одной из основных систем защиты организма от «избыточного» действия протеолитических ферментов. Активность MMP при физиологических условиях регулируется универсальным ингибитором α 2-макроглобулином (α 2-MG) и специфическими TIMP [20].

α 2-MG является универсальным ингибитором, так как он способен ингибировать все 4 класса протеиназ (цистеиновые, аспартатные, сериновые и металлопротеиназы). α 2-MG работает как «молекулярная западня», он взаимодействует с ферментами (протеиназами) и лишает их протеолитической активности [20].

Таблица 1	
Уровни контроля MMP	
Table 1	
Control's level of MMP	
Уровень контроля MMP	Контролирующие факторы
1. Индукция экспрессии генов	Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF), факторы роста (TGF β , PDGF, bFGF), фрагменты коллагена
2. Активация латентных форм	T-активированные клетки, плазмин, трипсин, химазы, эластаза нейтрофилов, калликреин, MMP-2, -3, -13, -17, -26
3. α 2-макроглобулин и TIMP 1-4 (при активных MMP)	IL-10, PDGF, TGF-5, 7

Примечание: составлено на основе [39, 52].

Также активность ММП контролируется ТИМП [39, 64], которые состоят из двух доменов, фиксируемых шестью дисульфидными связями. Один домен в основном ответственен за ингибирование, в то время как другой домен может стимулировать пролиферацию некоторых клеток. Активность ММП контролируется их тканевыми ингибиторами как на генном, так и на белковом уровнях. Для поддержания жесткой архитектуры тканей необходима относительно строгая поддержка баланса экспрессии ММПs и ТИМПs [64].

Синтез и выход ТИМП контролируется различным количеством цитокинов и факторов роста. Так, индукция синтеза ТИМП-1 осуществляется IL-10 [45], а ТИМП-3 - тромбоцитарным фактором роста (PDGF) и трансформирующими факторами роста 5, 7 (TGF-5, 7) (табл. 1).

ТИМП связываются с активным центром ММП в стехиометрическом соотношении 1:1 молярного соотношения, тем самым блокируя доступ к внеклеточному матриксу субстратов.

Существуют различия между ТИМП по специфичности их связи с ММП: считается, что ТИМП-1 ингибирует преимущественно желатиназу В (ММП-9), ТИМП-2 значительно лучше ингибирует желатиназу А (ММП-2), а ТИМП-3 – как ММП-2, так и ММП-9. Реальная картина воздействия определенных белков ТИМП на ферменты несколько сложнее. Любой из белков ТИМП может ингибировать практически любую ММП, но с разными константами ингибирования в различных тканях [9].

ТИМП вырабатываются в различных органах, но ТИМП-4 синтезируется в достаточно высокой концентрации в тканях сердца, и поэтому она также называется «сердечным» ингибитором ММП. Однако K. J. Leco et al. (1997) показали, что она также синтезируется и в других тканях, например, в мозговой ткани, яичке и скелетных мышцах [48].

Основное действие ТИМП заключается в ингибировании металлопротеиназ, однако многочисленные результаты исследований говорят об ингибиторах ММП также как о стимуляторах роста клеток, их антиапоптотической, антиангиогенной деятельности и стимулировании производства стероидных гормонов [22]. Что касается антиангиогенной активности, то она осуществляется двумя путями: блокирование рецепторов к VEGF (vascular endothelial growth factor), расположенных на поверхности эндотелия, либо взаимодействуя с ингибитором VEGFR-2 [28].

Кроме того, ММП могут ингибироваться продуктами их собственной активности. Так, продукт расщепления коллагена – эндостатин – способен по-

Таблица 2

Различные типы коллагена, составляющие ЭЦМ

Table 2

Different types of collagen that make up the ECM

Тип коллагена	Локализация выработки
I ¹	Соединительная ткань, кости
II	Хрящ, стекловидное тело и роговица глаза
III ¹	Стенки крупных кровеносных сосудов
IV	Базальные мембраны, капсула хрусталика
V	Хорион, амнион, эндо- и перимизий, кожа
VI–XVI	Интерстициальные и нефибриллярные коллагены

Примечание: ¹ – типы коллагена, составляющие основу соединительнотканного каркаса сердца. Составлено на основе [22].

давливать активацию про-ММП-2 и ингибировать активность ММП-2, образуя комплекс с этим ферментом [26]. Ингибиторы, в свою очередь, могут быть инактивированы с помощью ряда протеиназ – трипсина, химотрипсина, стромелизина-3 и эластазы нейтрофилов [28].

Стоит отметить, что различные цитокины также принимают участие в регулировании активности ММП. При этом сами металлопротеазы активно участвуют как в деградации, так и в высвобождении многочисленных факторов роста. Например, провоспалительный цитокин IL-1 β может быть разрушен и инактивирован ММП-1, -2, -3 и -9. Дополнительно деградация белков матрикса, таких как декорин, посредством ММП-2, ММП-3, ММП-7 может высвобождать факторы роста, такие как TGF- β 1, который запасается в матриксе [22].

ММП секретируются различными клетками (фибробластами, макрофагами, гладкомышечными клетками сосудистой стенки, нейтрофилами и др.) и гидролизуют все элементы ЭЦМ: все коллагены (табл. 2) и проколлагены, протеогликаны, эластин, фибронектин, ламинин и др. [22].

В многочисленных исследованиях выявлена важная роль ММП в разных процессах жизнедеятельно-

Таблица 3

Подходы к определению термина «ремоделирование сердца»

Table 3

Approaches to the definition of the term «heart's remodeling»

Авторы	Определение
N. Sharpe (1970)	Структурные и геометрические изменения после острого ИМ
M. A. Pfeffer (1985)	Структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функций
Международный форум по ремоделированию сердца (США, 2000 г.)	Молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, а также изменения экспрессии генов, которые клинически манифестируют изменением размеров, формы и функции сердца после его повреждения

Примечание: составлено на основе [2, 55].

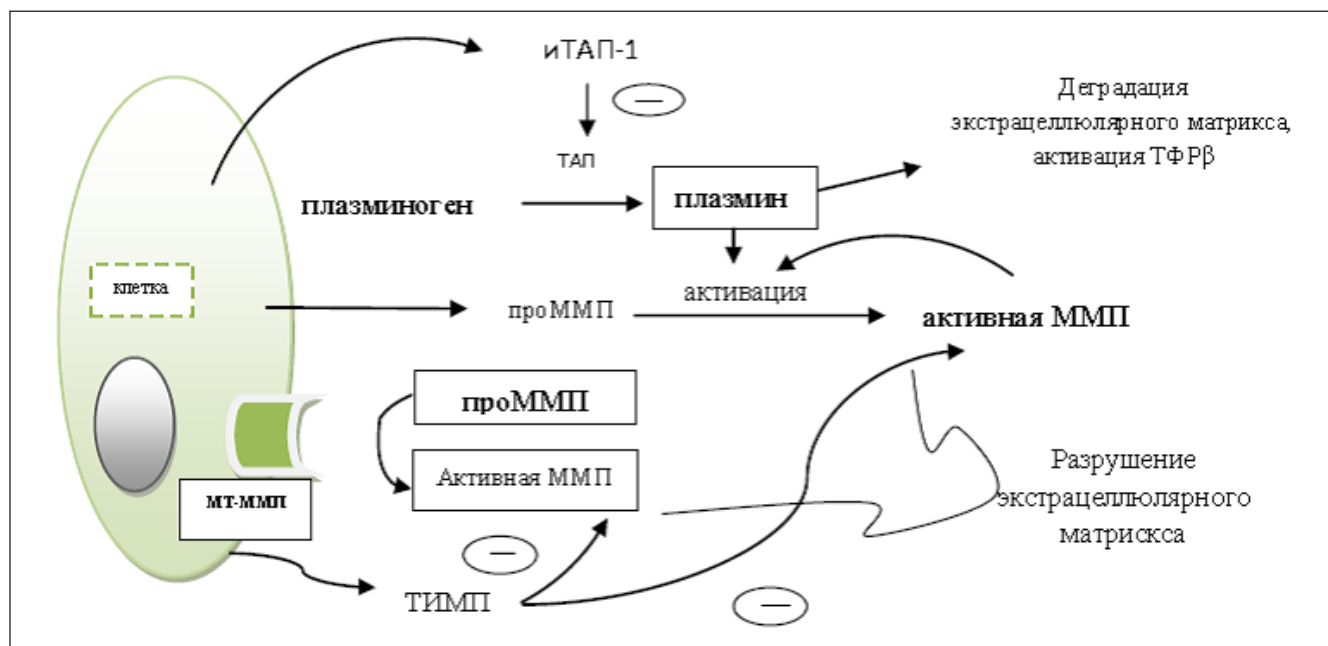


Рис. 2. Активация ММП с помощью плазмина: иТАП – ингибитор тканевого активатора плазминогена. Составлено на основе [35]

Fig. 2. MMP activation by plasmin: иТАП – inhibitor of tissue plasminogen activator. Compiled by the authors on the basis of the source [35]

сти: в эмбриональном развитии, морфогенезе органов, ангиогенезе, апоптозе, росте нервной ткани, ремоделировании тканей, заживлении ран, в том числе после инфаркта миокарда и инсульта, и др. [22]. Увеличение содержания и активности ММП часто коррелирует с наличием и прогрессированием нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, онкологических, воспалительных заболеваний, фиброза легких, печени, поджелудочной железы и т. д. [22].

2. Значение активности ММП в различные сроки постинфарктного ремоделирования

Острый инфаркт миокарда, а также его осложнения остаются одними из наиболее частых причин смерти и снижения качества жизни населения [1]. На фоне снижения количества функционирующих кардиомиоцитов в сердце, вследствие развития ИМ, развиваются процессы адаптации, направленные на сохранение и поддержание достаточного минутного объема кровообращения. Таким образом, не сам ИМ является фатальным для большинства пациентов,

а его осложнения в виде различной степени выраженности сердечной недостаточности, которая и будет важнейшим фактором, определяющим качество жизни и выживаемость пациентов после ИМ [4].

Ответная реакция сердца на уменьшение количества кардиомиоцитов и объема функционирующего миокарда обозначается термином «ремоделирование» (табл. 3) [2, 55].

Стоит отметить, что понятие «ремоделирование» собирательное, оно может наблюдаться как при нормальном развитии организма, так и при различной патологии (рис. 2).

Постинфарктное ремоделирование ЛЖ остается основной причиной развития дисфункции миокарда ЛЖ и сердечной недостаточности, а степень такого ремоделирования приобретает значение одного из прогностических факторов развития осложнений и смерти (рис. 3).

В основе ремоделирования миокарда после ИМ лежат два противоположных процесса, происходящих в его внеклеточном матриксе: в ранние сроки после ИМ преобладает лизис белков внеклеточного матрикса



Рис. 3. Различные варианты ремоделирования миокарда. Составлено на основе [5]

Fig. 3. The different variants of myocardium remodeling. Compiled by the authors on the basis of the source [5]

са протеолитическими ферментами, в более поздние сроки происходит синтез и отложение фибриллярных и нефибриллярных белков (фиброз миокарда) [21, 59].

В здоровом сердце основу клеточного состава миокарда составляют фибробласты (до 75 % всех клеток миокарда [42]), и именно они синтезируют белки внеклеточного матрикса. Фибробласты синтезируют также и матриксные металлопротеиназы, преимущественно в латентной форме, их активация и выработка повышаются при патологических процессах в миокарде. Однако после ИМ, кроме фибробластов, белки внеклеточного матрикса и ММП начинают синтезировать и другие клетки – миофибробласты, нейтрофилы, тучные клетки, лимфоциты и макрофаги (табл. 4) [42].

Имеются данные о том, что в случае развития ишемии и реперфузии миокарда может отмечаться активация синтеза ММП внутри самих кардиомиоцитов, обуславливая разрушение белков-саркомеров, а это, в свою очередь, вносит дополнительный вклад в повреждение кардиомиоцитов в условиях усиленного свободно-радикального окисления [30].

Еще одним моментом, усугубляющим течение постинфарктного периода, является процесс образования новых кровеносных сосудов (неоангиогенез). С одной стороны, это необходимый этап в процессе восстановления поврежденного органа, с другой – новообразованные сосуды, тонкие и ломкие, являются источником дополнительного количества клеток системы иммунитета, провоспалительных цитокинов, ММП и т. д. Данная ситуация влечет за собой, во-первых, продолжение развития воспалительных повреждений в миокарде уже после процесса очищения его от некротических масс; во-вторых, проникающие лейкоциты в атеросклеротические бляшки коронарных сосудов превращают их в нестабильные, что способствует дестабилизации бляшек, и впоследствии развивается новый эпизод сердечно-сосудистой патологии [10].

Остается актуальным вопрос, способствует ли полное и стойкое восстановление кровотока у пациентов, имеющих диагноз «Острый коронарный синдром», предотвращению или, по крайней мере, замедлению, патологического постинфарктного ремоделирования, которое проявляется после окклюзии сосуда и включает в себя не только некротические и апоптотические изменения, но и деградацию соединительнотканного (коллагенового и эластинового) матрикса миокарда в области сосудистого поражения. Поэтому в последнее время активно ведется поиск новых биомаркеров, с помощью которых возможно уточнить прогноз пациентов и позитивный эффект реперфузии на процессы патологического ремоделирования матрикса [16].

Многочисленные публикации по данной проблематике носят больше экспериментальный характер, клинические исследования немногочисленны. Поэтому в качестве примеров воздействия различных ММП и ТИМП в разные сроки развития инфаркта при-

водятся опыты с участием лабораторных животных. Рассмотрим активность ММП и их ингибиторов в различные сроки постинфарктного ремоделирования (табл. 5).

В табл. 5 приведена информация не по всем известным ММП, это связано с составом матрикса миокарда. В большинстве случаев он (на 90 %) представлен коллагеном 1-го и 3-го типов, которые являются основной мишенью для ММП-2, ММП-9, а ингибирует их активность, в свою очередь, ТИМП-1 [7].

В последнее время обнаружена важная роль желатиназ (ММП-2 и ММП-9) в разрушении не только коллагена 1-го и 3-го типов внутриклеточного матрикса, но и внутриклеточных белков кардиомиоцитов (тяжелых цепей миозина), а также участия ММП-9 в нарушении структуры стенок коронарных артерий и развитии фибрилляции предсердий [3]. По мнению S. Yasmin et al., ММП-2 и ММП-9, обладая эластазной активностью, разрушают эластин стенок артерий, что способствует повышению их ригидности и развитию артериальной гипертензии [3]. Стоит отметить, что активность других ММП также высока (ММП-3,7); например, по результатам работы А. А. Турны (2010), у пациентов с ОКС (как предиктор ИМ) наиболее повышенным среди других оказался ММП-9 [20].

По данным P. I. Rugmani et al. (2015), ММП-9 отводится ключевая роль в атеросклерозе, артериальной гипертензии, инфаркте миокарда и сердечной недостаточности [41]. Принципы активации и действия данной протеазы имеют свои особенности. Уменьшение ФНО-α влечет за собой уменьшение инфильтрации лейкоцитов, ослабление деградации коллагена и снижение частоты разрыва левого желудочка у лабораторных животных. ТФР (трансформирующий фактор роста) также принимает активное участие в контроле функции ММП-9, при этом их взаимосвязь весьма примечательна. Для активации ТФР необходима ММП-9, но данная протеаза также и ингибирует этот фактор. Однако, подавляя активность ММП-9, мы способствуем остановке развития фиброза миокарда, ведь ТФР отвечает именно за синтез коллагеновых волокон [41].

Таблица 4

Экспрессия ММП и ТИМП различными клетками вовлеченные в постинфарктный период

Table 4

Expression of MMPs and TIMPs by various cells involved in postinfarction period

Клеточный тип	Секретируемые ММП
Кардиомиоциты	ММП-1, -2, -3, -7, -9, -14, ТИМП-1, -4
Кардиальные фибробласты	ММП-1, -2, -3, -9, -13, -14, ТИМП-1, -2
Миофибробласты	ММП-2, -14
Нейтрофилы	ММП-8, -9
Макрофаги	ММП-1, -3, -7, -8, -9, -12
Эндотелиальные клетки	ММП-2, -9
Гладкомышечные клетки сосудов	ММП-2, -9

Пр и м е ч а н и е: составлено на основе [50].

Существуют несколько источников синтеза ММП-9. Первый – нейтрофилы, они обнаруживаются уже спустя 15 мин после реперфузии миокарда. При этом сам ММП-9 защищает нейтрофил от апоптоза, тем самым продолжая развитие воспалительного процесса [49]. Второй – макрофаги, однако их функция, особенно фенотипа M2, заключается в завершении воспаления и, соответственно, способствует началу восстановления поврежденных структур органа. Таким образом, проявляется двойственная роль ММП-9 в постинфарктном ремоделировании миокарда. С одной стороны, он, в том числе, индуцирует апоптоз эндотелиоцитов, разобщает миоциты в сосудах; с другой стороны, необходим для адекватной ангиогенной реваскуляризации миокарда, кроме случаев, когда источником ММП-9 становится

макрофаг, трансформирующийся в пенистую клетку [27]. В этом случае процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки возобновляется и повышается риск повторного эпизода сердечно-сосудистой патологии. И третий источник – ММП-9 это фибробласты, которые восстанавливают структуры соединительнотканного каркаса сердца [27].

Также одним из немаловажных факторов рассмотрения именно этих ферментов в нашем литературном обзоре – это публикационная активность исследователей в этой области проблем.

Данные о различных исследованиях, касающихся участия в постинфарктном ремоделировании ММП-9 у лабораторных животных со смоделированным ИМ, приведены в табл. 6.

Таблица 5

Активность ММП и их ингибиторов в различные сроки постинфарктного ремоделирования

Table 5

The activity of MMPs and their inhibitors at different times of post-infarction remodeling

Тип ММП	Изменение активности	Срок после ИМ, сутки	Модель	Источник
ММП-9	↑ ↓	1–3 После 4	Мышь, коронарная окклюзия Мышь, коронарная окклюзия	[63]
ММП-9	↑ ↓ ↑ ↑	1–7 7–21 После 21 1–180	Человек, ИМ с аневризмой ЛЖ Человек, ИМ с аневризмой ЛЖ Человек, ИМ с аневризмой ЛЖ Человек, ИМ	[5] [39]
ММП-2	↑ ↑ ↓	2–7 1–5 После 5	Мышь, коронарная окклюзия Человек, ИМ Человек, ИМ	[63] [24] [24]
ММП-3	↑ ↑	4–14 2–4	Мышь, коронарная окклюзия Человек, ИМ	[63] [44]
ММП-9	↑ ↓ ↓	1 2–3 4–7	Мышь, постоянная коронарная окклюзия (1-я группа) и окклюзия с реперфузией (2-я группа)	[50]
ММП-2	↓ ↑ ↑	1 2–3 4–7	Мышь, постоянная коронарная окклюзия (1-я группа) и окклюзия с реперфузией (2-я группа)	[50]
ММП-1	↓ ↑ ↑	1 2–3 4–7	Мышь, постоянная коронарная окклюзия (1-я группа) и окклюзия с реперфузией (2-я группа)	[50]
ТИМП-1	↔ ↑ ↔	1–7 8–14 15–35	Мышь, постоянная коронарная окклюзия	[50]
ТИМП-1	↑ ↓ ↔	1–130 1–4 После 5	Мышь, коронарная окклюзия Кролик, коронарная окклюзия	[63] [63]
ТИМП-1	↑ ↓ ↑ ↓	1–7 7–21 7–21 2–90	Человек, ИМ с и без аневризмы ЛЖ Человек, ИМ с аневризмой ЛЖ Человек, ИМ без аневризмы ЛЖ Человек, ИМ	[5] [5] [5] [66]
ТИМП-2	↔ ↑ ↑ ↑	1–7 8–14 15–35 2–90	Мышь, постоянная коронарная окклюзия Человек, ИМ	[50] [66]
ТИМП-4	↔ ↓ ↔	1–7 8–14 15–35	Мышь, постоянная коронарная окклюзия	[50]

Примечание: составлено на основе [5, 24, 39, 44, 50, 63, 66].

Одной из первых публикаций, в которой изучалось клиническое значение ММП-9 в качестве нового прогностического биомаркера для лиц с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, была работа Blankenberg et al. (2003) [38]. По их данным, уровень ММП-9 коррелирует с СРБ, фибриногеном и ИЛ-6, а также данная протеаза имеет самостоятельное значение в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. В табл. 7 приведены данные о наиболее часто упоминающихся в литературе клинических исследованиях отечественных и зарубежных авторов.

Стоит отметить, что высокая концентрация ТИМП-1 также может быть независимым предиктором последующего риска смерти и ИМ, что было продемонстрировано в результатах нескольких исследований [18, 29, 61].

По данным E. Cavusoglu et al. (2006), ТИМП-1 является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых причин в течение 24 месяцев, при этом показатель смертности напрямую зависит от концентрации этого ингибитора: при содержании менее 65 нг/мл 2-летняя выживаемость составляла 95,3 %, при содержании 66,5–100 нг/мл – 89,3 %, при содержании более 100 нг/мл – 72,2 % [29].

По результатам исследования А. Т. Теплякова и др. (2014), увеличение концентрации ТИМП-1 относительно референтных значений имело прямую корреляционную связь с функциональным классом сердечной недостаточности. Авторы отмечают, что в настоящее время не определены оптимальные целевые уровни ТИМП-1, но по результатам ROC-анализа данного исследования определен уровень ТИМП-1 (более 485,7 нг/мл) при котором с 80 %-й чувствительностью и 100 %-й специфичностью можно ожидать развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [18].

В то же время дефицит ТИМП-1 негативно сказывается на постинфарктном ремоделировании (снижение сократительной функции миокарда ЛЖ, увеличение конечно-диастолического объема и конечно-диастолического давления ЛЖ) [34].

Соотношение ММП и ТИМП определяет, как в дальнейшем будет происходить ремоделирование миокарда – будет оно медленно прогрессирующим или быстро развивающимся. Стоит отметить, что дисбаланс между ММП и ТИМП в чью-либо сторону ведет к развитию сердечной недостаточности – главному осложнению инфаркта миокарда в долгосрочной перспективе.

Одним из механизмов развития систолической сердечной недостаточности является гиперактивация ММПs ввиду недостаточного ингибирующего влияния ТИМП. Данная ситуация приводит к избыточному разрушению компонентов внеклеточного матрикса – «соединительнотканного каркаса» сердца. В итоге прогрессируют проявления сердечной недостаточности из-за развивающейся дилатации ЛЖ [5].

Механизм же развития диастолической сердечной недостаточности, наблюдающийся при артериальной гипертензии, рестриктивной и гипертрофической кардиомиопатиях, несколько иной. У пациентов, имеющих диастолическую сердечную недостаточность, избыточный синтез коллагена из-за высокой активности ТИМП-1 ведет к развитию гипертрофии левого желудочка еще и за счет повышенного фиброза. Данная ситуация еще больше ухудшает сократительную функцию ЛЖ, и диастолическая сердечная недостаточность прогрессирует [5].

Однако некоторые авторы ставят под большое сомнение, что вышеперечисленные биомаркеры по отдельности будут полезными биомаркерами для диагностики и прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. По их мнению, их необходимо оценивать в сочетании с другими маркерами (клиническими, инструментальными, лабораторными) [23, 29, 47, 56]. Например, P. Ferroni et al. постулируют, что увеличенная концентрация ММП-9 при атеросклерозе коррелирует с содержанием СРБ, ИЛ-6, фибриногена, и данное сочетание признаков является «хорошим» идентификационным комплексом для развития будущих сердечно-сосудистых событий. С другой стороны, ММП-9 разрушает

Таблица 6

Участие ММП-9 в постинфарктном ремоделировании у лабораторных животных

Table 6

The participation of MMP-9 in laboratory animals when they has post-infarction remodeling

Авторы и год	Модель животного	Вывод
Heymans et al., 1999	ММП-9-дефицитные мыши пост-ИМ	Снижение случаев разрыва миокарда
Ducharme et al., 2000	ММП-9-дефицитные мыши пост-ИМ	Снижение накопления коллагена и инфильтрации макрофагов, ↓ размера левого желудочка, ↑ ММП-2, ММП-13 и ТИМП-1
Romanic et al., 2001	Кролик пост-ИМ	↑ ММП-9 в течение 24 ч после ИМ
Lindsey et al., 2005	Стареющие CB6F1-мыши	↑ конечно-диастолического размера ЛЖ и утолщение стенки у зрелых и стареющих мышей
Lindsey et al., 2005	ММП-9-дефицитные мыши пост-ИМ	Усиление неоваскуляризации миокарда
Mukherjee et al., 2006	Желатиназа В-трансгенные мыши	↑ ММП-9 в течение 3–7 дней
Yang et al., 2006	C57BL/6J-мыши пост-МИ	↑ случаев разрыва ЛЖ у зрелых и стареющих мышей, ↑ ММП-9 и ремоделирования ЛЖ
Chiao et al., 2011	Стареющие C57/BL6J-мыши	↑ ММП-9, количества макрофагов

Примечание: составлено на основе [38].

фибрин, что может способствовать уменьшению размеров тромба и сыграть благотворную роль в подавлении прогрессирования атеросклероза [35].

Заключение

На основании приведенных литературных данных необходимо постулировать, что роль ММП и их ингибиторов в постинфарктном ремоделировании весьма неоднозначна. Поэтому надлежит сделать выводы о

действиях и функциях этих протеаз для более полного понимания данной проблемы, а также привести примеры «научных стереотипов», навязанных литературными источниками.

1. Увеличение концентрации ММП не является всегда пагубным для миокарда, так как, например, при подавлении ММП-12 в период после 3 ч с начала инфаркта миокарда происходит развитие дисфункции и расширение полости левого желудочка (ЛЖ).

Таблица 7

Участие ММП-9 в постинфарктном ремоделировании у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией

Table 7

The role of MMP-9 in patients with post-infarction remodeling who has the different cardiovascular pathology

Авторы, год	Исследуемая популяция	Страна	Вывод
Blankenberg et al., 2003	ИБС, 1127 человек	Германия	ММП-9 – новый предиктор сердечно-сосудистой смертности
Squire et al., 2004	Острый ИМ, 60 человек	Великобритания	ММП-9 секретируется в течение ремоделирования ЛЖ
Sundstrom et al., 2004	ИМ в анамнезе, 699 человек	США	Уровень ММП-9 ассоциируется с увеличением диастолического размера ЛЖ и его толщины
Yan et al., 2006	Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, 184 человека	Канада и США	ММП-9 коррелирует с сердечной дисфункцией
Н. М. Лупач и др., 2006	ИБС, 115 человек	Россия	Обнаружено нарастание концентрации ММП-9/ТИМП-1 пропорционально распространенности атеросклеротического поражения коронарных артерий
Hlakty et al., 2007	Острый ИМ и стабильная стенокардия, 199 человек	США	ММП-9 независимо сочетается с риском развития острого ИМ, чем при стабильной стенокардии
Martos et al., 2007	Артериальная гипертензия с диастолической дисфункцией, 86 человек	Ирландия	ММП-9 сочетается с активным фиброзом миокарда
Orn S et al., 2007	Долговременное наблюдение после ИМ, 52 человека	Великобритания и США	ММП-9 обладает протективным эффектом в течение ремоделирования миокарда
Van den Borne et al., 2009	Аутопсия после разрыва миокарда, 20 проб	Нидерланды	ММП-9 ассоциируется с разрывом миокарда
Hansson et al., 2011	1082 человек местной популяции	Швеция	ММП-9 и ТИМП-1 являются факторами риска смертности от БСК
Kobayashi et al., 2011	ОКС с и без подъема ST, 266 человек	Япония	ММП-9 более диагностически чувствителен, чем hsp-тропонин
К. В. Труфанов и др., 2012	Острый ИМ, 36 человек	Россия	Сывороточная концентрация ММП-9 на 3–4-е сутки после ИМ не является предиктором раннего постинфарктного ремоделирования
Г. А. Кухарчук и др., 2012	Острый ИМ, 122 человека	Россия	ММП-9 может быть использован в качестве «суррогатного» маркера постинфарктного ремоделирования
Н. И. Несетров и др., 2013	ИМ, 137 человек	Россия	Неблагоприятное течение ИМ при дисбалансе соотношения ММП-9/ТИМП-1 в сторону увеличения ММП
Т. Б. Печерин и др., 2013	ИМ, 175 человек	Россия	Высокие концентрации ММП-9, оцененные в 1-е сутки ИМ, – независимый маркер неблагоприятного исхода

Примечание: составлено на основе [6, 12, 14, 19, 38].

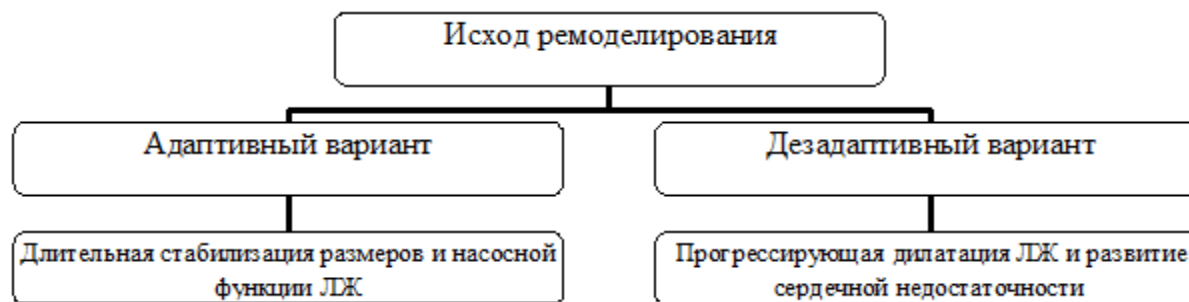


Рис. 4. Исходы ремоделирования у пациентов после ИМ. Составлено на основе [5]

Fig. 4. The outcomes of remodeling in patients after MI. Compiled by the authors on the basis of the source [5]

ММП-12 стимулирует *in vivo* апоптоз нейтрофилов, что, соответственно, снижает степень воспалительного повреждения миокарда [41].

2. Измерение только активного фермента (протеазы) не характеризует в полной мере эту или иную протеазу, так как ММП не обязательно должна быть функционально активной, чтобы быть функционально значимой. Например, G. A. Bannikov et al. продемонстрировали, что про-ММП-9 в присутствии субстрата обладают ферментативной активностью без потери 10-кДа продомена [25].

3. ММП-2 и -9 не являются наиболее важными ММП, они лишь наиболее изучены, и, соответственно, количество публикаций по этой тематике наибольшее. По мнению M. L. Lindsey, скорее всего, это связано с использованием зимографии с желатином как одного из первых и удобных методов для измерения желатиназы. В настоящее время изучаются и другие ММП, в частности, ММП-7 и ММП-14, но все же существует большой пробел в знаниях о роли и других членов ММП в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [50]. В качестве примера приведем исследования A. Ducharme et al., которые выявили, что ММП-9 не играет основной роли в ранней фазе воспаления (самого прогностически опасного периода) после смоделированного инфаркта миокарда (путем тотальной коронарной окклюзии) у лабораторных животных [36].

4. Спектр деятельности ММП не ограничивается только действием против экстрацеллюлярного матрикса. Они обладают способностью расщеплять, в том числе, и протеины. Данный протеолиз может стимулировать или деактивировать внутриклеточные сигнальные пути, такие как апоптоз и аутофагические пути [31]. Поэтому принципиальным моментом для характеристики ММП будет определение основных субстратов, с которыми та или иная протеаза взаимодействует [32]. В качестве примера приведем субстраты, с которыми взаимодействует ММП-9 (табл. 8).

5. ММП не имеют клеточную специфику. Они часто назывались в зависимости от типа клеток, из которых были впервые идентифицированы. Например, ММП-8 – коллагеназа нейтрофилов, которая ранее была представлена в качестве нейтрофильного маркера [62]. Однако дальнейшие исследования показали, что ММП-8 экспрессируется и другими клетками, например, макрофагами и эндотелиальными клетками

Таблица 8

Субстраты, с которыми взаимодействует ММП-9

Table 8

Substrates are interacted with the MMP-9

Локализация субстрата	Субстраты
Экстрацеллюлярный матрикс	Коллаген, фибронектин, ламинин, остеопонтин, тенасцин, тромбоспондин-1
Другие субстраты	CD 36, цитрат-синтаза, CXCL 1-4, 5, 7, 12 (хемокины), галектин-3, ИЛ-1β

Примечание: составлено на основе [35].

[43]. Аналогичным образом ММП-9 была впервые выявлена как нейтрофильная желатиназа, а ММП-12 была известна как макрофагальная металлоэластаза, тогда как обе протеазы присутствуют и в других клетках организма [57].

6. ММП не действуют в организме строго внеклеточно. Они могут изменять количество белка в цитоплазме, митохондриях и ядре. Данные о внутриклеточном синтезе кардиомиоцитами ММП при определенных условиях мы оговаривали выше, поэтому приведем еще один пример. Шульц и др. показали, что ММП-2 имеет внутриклеточные субстраты для своего действия в кардиомиоцитах, одним из которых является тропонин. Аналогичным образом ММП-9 и ММП-11 могут расщеплять белки цитоскелета актинин и актин. Считается, что вышеперечисленные субстраты играют важную роль в реагировании миокарда на ишемию и реперфузию [43].

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interests.

Литература / References

1. Барбухатти К. О., Антипов Г. Н., Порханов В. А. Отдаленные результаты хирургического лечения постинфарктных аневризм левого желудочка // Кубан. науч. мед. вестн. – 2012. – № 1. – С. 12–15 [Barbuhatti KO, Antipov GN, Porhanov VA Otdalennyye rezul'taty hirurgicheskogo lecheniya postinfarktnykh anevrizm levogo zheludochka. Kubanskij nauchnyy medicinskiy vestnik. 2012;1:12-15. (In Russ)].
2. Белов Ю. В., Вараксин В. А. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 19–23 [Belov YUV, Varaksin VA Prediction of Left Ventricular

Remodeling After Acute Myocardial Infarction. Kardiologiya. 2003;1:19-23. (In Russ)].

3. Бершова Т. В. Роль матриксных металлопротеиназ в процессах ремоделирования сердца у детей с рестриктивной кардиомиопатией // *Вопр. соврем. педиатрии*. – 2009. – Т. 8. – № 5. – С. 36–39 [Bershova TV The role of matrix metalloproteinases in processes of heart re-modeling in children with restrictive cardiomyopathy. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2009;8(5):36-39. (In Russ)].

4. Блеткин А. Н., Борисов И. А., Симоненко В. Б., Савичев Д. Д. Постинфарктное ремоделирование и аневризма левого желудочка // *Клин. мед.* – 2007. – № 6. – С. 8–14 [Bletkin AN, Borisov IA, Simonenko VB, Savichev DD Remodeling of the left ventricle in complicated forms of ischemic heart disease. *Klinicheskaya medicina*. 2007;6:8-14. (In Russ)].

5. Говорин А. В., Рацина Е. В., Соколова Н. А. Показатели матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 при остром трансмуральном инфаркте миокарда, осложненном аневризмой // *Росс. кардиол. журн.* – 2014. – № 7. – С. 87–90 [Govorin NV, Ratsina EV, Sokolova NA Changes in matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in different forms of ischemic heart disease. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2014;7:87-90. (In Russ)].

6. Головкин А. С., Матвеева В. Г., Григорьев Е. В. и др. Послеоперационная динамика уровня матриксных металлопротеиназ у пациентов с осложнениями коронарного шунтирования // *Кардиология*. – 2012. – Т. 52. – № 9. – С. 4–7 [Golovkin AS, Matveeva VG, Grigoriev EV, et al. Postoperative dynamic changes in matrix metalloproteinase levels in patients with coronary artery bypass graft procedure complications. *Kardiologiya*. 2012;52(9):4-7. (In Russ)].

7. Григорьева И. Н., Рагино Ю. В. Роль матриксных металлопротеиназ и некоторых цитокинов в развитии фиброза поджелудочной железы // *Сучасна Гастроентерологія*. – 2013. – № 1. – С. 21–24. [Grigorieva IN, Ragino YUV The role of matrix metalloproteinases and some cytokines in the development of pancreas fibrosis // *Suchasna Gastroenterologiya*. 2013;1:21-24 (In Russ)].

8. Кухарчик Г. А., Нестерова Н. Н., Гайковская Л. Б. и др. Содержание матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при ремоделировании миокарда у пациентов, перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. – 2012. – Т. 7. – № 1. – С. 416–420 [Kuharchik GA, Nesterova NN, Gajkovskaya LB et al. Soderzhanie matritksnyh metalloproteinaz i ih tkanevyh inhibitorov pri remodelirovanii miokarda u pacientov, perenesshih ostryj koronarnyj sindrom s pod'emom segmenta ST Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potenciala – problemy i puti ih resheniya. 2012;7(1):416-420. (in Russ)].

9. Лесниченко И. Ф., Грицаев С. В., Капустин С. И. Матриксные металлопротеиназы: характеристика, роль в лейкозогенезе и прогностическое значение // *Вопр. онкол.* – 2011. – Т. 57. – № 3. – С. 286–294 [Lesnichenko IF, Gritsaev SV, Kostroma II Matrix metalloproteinases-2 and -9 in plasma of bone marrow aspirates of patients with acute myeloid leukemia. *Voprosy onkologii*. 2011;57(3):286-294 (In Russ)].

10. Лупач Н. М., Хлудеева Е. А., Потапов В. Н., Лукьянов П. А. Матриксные металлопротеиназы, оксидантный статус и дисфункция эндотелия с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца // *Тихоокеан. мед. журн.* – 2010. – № 4. – С. 71–74 [Lupach NM, Khludeeva EA, Potapov VN, Lukianov PA Matrix Metalloproteinases, Oxidative Status and Endothelium Dysfunction in Persons with Hypercholesterolemia and in Patients with Various Forms of Ischemic Heart Disease. *Pacific Medical Journal*. 2010;4:71-74 (In Russ)].

11. Маркелова Е. В., Здор В. В., Романчук А. Л., Бирко О. Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* – 2016. – № 2. – С. 11–22 [Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON Matrix metalloproteinases: relationship with cytokines system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016;2:11-22. doi: 10.14427/jipai.2016.2.11 (In Russ)].

12. Нестерова Н. Н., Кухарчик Г. А., Сичинава Л. Б. и др. Дисбаланс в системе «матриксные металлопротеиназы – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ» и характер течения постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. – 2013. – Т. 8. – № 1. – С. 420–424 [Nesterova N, Kukcharchik G, Sichinava L, et al. Disbalance in the «matrix metalloproteinase - tissue inhibitor of matrix metalloproteinases» and the character of postinfarction left ventricular remodeling. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potenciala – problemy i puti ih resheniya*. 2013;8(1):420-424 (In Russ)].

13. Овчинников А. Г., Свирида О. Н., Азизова А. Г., Агеев Ф. Т. Состояние баланса коллагена у пациентов с сердечной недостаточностью и нормальной фракцией выброса в зависимости от типа наполнения левого желудочка и соотношения E/e // *Сердечная недостаточность*. – 2011. – Т. 12. – № 3. – С. 127–135 [Ovchinnikov AG, Svirida ON, Azizova AG, Ageev FT Balance of collagen in patients with heart failure and normal ejection fraction, depending on the type of left ventricular filling and E/e' ratio. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost'*. 2011;12(3):127-135. doi: 10.18087/rhif.2011.3.1539 (In Russ)].

14. Печерина Т. Б., Груздева О. В., Каштапан В. В. и др. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре // *Кардиология*. – 2013. – № 6. – С. 18–24 [Pecherina T.B., Gruzdeva O.V., Kashtalap V.V., et al. The role of matrix metalloproteinases in assessment of prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction during hospital stay. *Kardiologiya*. 2013;6:18-24 (In Russ)].

15. Рогова Л. Н., Шестернина Н. В., Замечник Т. В., Фастова И. А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // *Вестн. новых мед. технол.* – 2011. – Т. XVIII. – № 2. – С. 86–89 [Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (Review). *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2011;XVIII(2):86-89. (In Russ)].

16. Скрамная А. В. Влияние успешного стентирования коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом и хронической ишемической болезнью сердца на активность процессов протеолиза // *Медицина неотложных состояний*. – 2013. – № 2 (49). – С. 165–169 [Skromnaya AV The influence of successful coronary arteries stenting in patients with acute coronary syndrome and ischemic heart disease on proteolysis processes activity. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2013;2(49):165-169 (In Russ)].

17. Соколова Н. Ю., Бакулина А. В., Магомедова Н. М. и др. Предикторы быстрого прогрессирования каротидного атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца после операций реваскуляризации миокарда // *Креативная кардиол.* – 2017. – Т. 11. – № 3. – С. 222–234 [Sokolova NYu, Bakulina AV, Magomedova NM, et al. Predictors of rapid progression of carotid atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease after myocardial revascularization. *Kreativnaya kardiologiya*. 2017;11(3):222-234. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-222-234 (In Russ)].

18. Тепляков А. Т., Андриянова А. В., Пушникова Е. Ю. и др. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической недостаточности // Сибир. мед. журн. – 2014. – Т. 29. – № 2. – С. 28–34 [Teplyakov AT, Andriyanova AV, Pushnikova EY Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) as an independent marker of ischemic myocardial remodeling in heart failure Sibirskij medicinskij zhurnal. 2014;29(2):28-34 (In Russ)].
19. Труфанов К. В., Ракита Д. Р., Вулех В. М. и др. Прогностическое значение матриксной металлопротеиназы-9 для развития ремоделирования левого желудочка в госпитальном периоде острого инфаркта миокарда // Росс. медико-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2012. – № 4. – С. 87–91 [Trufanov KV, Rakita DR, Vulekh VM, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase-9 in the course of left ventricular remodeling during hospital period of acute myocardial infarction. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2012;4:87-91 (In Russ)].
20. Турна А. А. Диагностическое значение активности матриксной металлопротеиназы 9 (желатиназы В) при остром коронарном синдроме // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 6. – С. 582–586 [Tourna AA Diagnostic significance of the matrix metalloproteinase 9 activity (gelatinase B) in acute coronary syndrome. Arterial'naya hipertenziya. 2010;16(6):582-586 (In Russ)].
21. Шляхто Е. В. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. – СПб.: НП-Принт, 2013. – 399 с. [Shlyakhto EV Kardioprotekciya: fundamental'nye i klinicheskie aspekty. Saint-Petersburg, NP-Print, 2013; 399 (In Russ)].
22. Ярмолинская М. И., Молотков А. С., Денисова В. М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2012. – Т. 61. – № 1. – С. 113–125 [Yarmolinskaya MI, Molotov AS, Denisova VM Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2012;61(1):113-125 (In Russ)].
23. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Murakami MM. Assessment of the multiple-biomarker approach for diagnosis of myocardial infarction in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. Clin Chem. 2009;55:93–100. doi: 10.1373/clinchem.2008.102905.
24. Apple KA, Yarbrough WM, Mukherjee R et al. Selective targeting of matrix metalloproteinase inhibition in post-infarction myocardial remodeling. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2006;47:228–235 doi: 10.1097/01.jfc.0000200989.23987.b8.
25. Bannikov GA, Karelina TV, Collier IE et al. Substrate binding of gelatinase B induces its enzymatic activity in the presence of intact propeptide. J Biol Chem. 2002;277:16022–16027 doi: 10.1074/jbc.M110931200.
26. Bellayr IH, Mu X, Li Y. Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments. Future Med Chem 2009;1(6):1095–1111. doi: 10.4155/fmc.09.83.
27. Boersma CE, Draijer C, Melgert BN. Macrophage heterogeneity in respiratory diseases. Mediators Inflamm, 2013; 769214. doi: 10.1155/2013/769214.
28. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity. Biochim Biophys Acta. 2010;1803(1):55–71. doi: 10.1016/j.bbamec.
29. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction. Am. Heart J. 2006;151(5):1101–1108. doi: https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.02.029.
30. Cerisano G, Buonamici P, Valenti R et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIPTOP trial. Eur Heart J 2013;35:184–191.
31. Chang C, Werb Z. The many faces of metalloproteases: cell growth, invasion, angiogenesis and metastasis. Trends Cell Biol. 2001;11:37–43. doi: 10.1016/s0962-8924(01)82222-4.
32. Chakraborti S, Mandal M, Das S et al. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. Mol Cell Biochem. 2003;253(1-2):269–285. doi: doi.org/10.1023/A:1026028303196.
33. Cheung PY, Sawicki G, Wozniak M et al. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart. Circulation. 2000;101:1833–1839. doi: doi.org/10.1161/01.CIR.101.15.1833.
34. Creemers EE, Davis JN, Parkhurst AM. Deficiency of TIMP-1 exacerbates LV remodeling after myocardial infarction in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;284(1):H364–71. doi: 10.1152/ajpheart.00511.2002.
35. Creemers EEJM, Cleutjens JPM, Smits JFM et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? Circ Res. 2001;89:201–210. doi: doi.org/10.1161/hh1501.094396.
36. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. J Clin Invest. 2000;106:55–62. doi: doi: 10.1172/JCI8768.
37. Egeblad M, Werb N. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression, Nat Rev Cancer 2002;2(3):161–174. doi: 10.1038/nrc745.
38. Halade GV, Jin YF, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation. Pharmacol Ther 2013;139:32–40. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.03.009.
39. Ikeda U, Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery diseases. Clin Cardiol 2003;26:55–59. doi: 10.1002/clc.4960260203.
40. Iyer RP, Jung M, Lindsey ML. MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016;311(1):H190–8.
41. Iyer RP, Patterson NL, Zouein FA. Early matrix metalloproteinase-12 inhibition worsens post-myocardial infarction cardiac dysfunction by delaying inflammation resolution. International journal of cardiology. 2015;185:198–208. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.054.
42. Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? Circulation. 2003;108(11):1395–1403. doi: doi.org/10.1161/01.CIR.0000085658.98621.49.
43. Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. Cardiovasc Res. 2010;85(3):413–23. doi: 10.1093/cvr/cvp268.
44. Kelly D, Khan SQ, Thompson M et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction. European Heart Journal. 2008; 29(17):2116–2124. doi:10.1093/eurheartj/ehn315.
45. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R et al. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates Timp-1 production in human mononuclear phagocytes. Journal of Clinical Investigation. 1995;96(5):2304–2310. doi: 10.1172/JCI118286.

46. Lalu MM, Pasini E, Schulze CJ. Ischaemia–reperfusion injury activates matrix metalloproteinases in the human heart. *European Heart Journal*. 2005;26:27-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehi007.
47. Li MJ, Huang CX, Okello E et al. Treatment with spironolactone for 24 weeks decreases the level of matrix metalloproteinases and improves cardiac function in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Can J Cardiol*. 2009;25(9):523-526. doi.org/10.1016/S0828-282X(09)70138.
48. Leco KJ, Apte SS, Taniguchi GT. Murine tissue inhibitor of metalloproteinase-4 (TIMP-4): cDNA isolation and expression in adult mouse tissues. *FEBS Lett*. 1997;401(2-3):213–217. doi: 10.1016/S0014-5793(96)01474-3.
49. Lindsey M, Wedin K, Brown MD. Matrix-dependent mechanism of neutrophil-mediated release and activation of matrix metalloproteinase 9 in myocardial ischemia reperfusion. *Circulation*. 2001;103:2181-2187. doi: 10.1161/01.CIR.103.17.2181.
50. Lindsey ML, Zamilpa R. Temporal and spatial expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases following myocardial infarction. *Cardiovasc. Ther*. 2012;30:31-41. doi:10.1111/j.1755-5922.2010.00207.x.
51. Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemost*. 2001;86:324–333.
52. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiological Reviews*. 2005;85:1-31. doi: 10.1152/physrev.00048.2003.
53. Onal IK, Altun B, Onal ED et al. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment. *Eur J Intern Med* 2009 Jul 28;20(4):369-372. doi: dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2008.10.003.
54. Pauschinger M, Rutschow S, Chandrasekharan K et al. Carvedilol improves left ventricular function in murine coxsackievirus-induced acute myocarditis association with reduced myocardial interleukin-1 β and MMP-8 expression and a modulated immune response. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:444-452. doi: 10.1371/journal.pone.0041047.54.
55. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C et al. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation*. 1985;72(2):406-412.
56. Radauceanu A, Ducki C, Virion JM et al. Extracellular matrix turnover and inflammatory markers independently predict functional status and outcome in chronic heart failure. *J Card Fail* 2008;14:467-474. doi: 10.1371/journal.pone.0052125.
57. Salmela MT, Karjalainen-Lindsberg ML, Puolakkainen P et al. Upregulation and differential expression of matrilysin (MMP-7) and metalloelastase (MMP-12) and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-3 in Barrett's oesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2001;85(3):383-392 doi: 10.1054/bjoc.2001.1929.
58. Schonherr E, Schaefer L, O'Connell BC, Kresse H. Matrix metalloproteinase expression by endothelial cells in collagen lattices changes during co-culture with fibroblasts and upon induction of decorin expression. *J Cell Physiol*. 2001;187:37-47. doi:10.1002/1097-4652(2001)9999:9999::AID-JCP1048>3.0.CO;2-W.
59. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiological Reviews*. 2007;87:1285-1342. doi: doi.org/10.1152/physrev.00012.2007.
60. Strongin AY. Proteolytic and non-proteolytic roles of membrane type-1 matrix metalloproteinase in malignancy. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803:133-141. doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.04.009.
61. Sundstrom J, Evans JS, Benjamin EJ et al. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study. *European Heart Journal*. 2004;25:1509-1516. doi: doi.org/10.1161/01.CIR.0000129318.79570.84.
62. Tyagi SC. Proteinases and myocardial extracellular matrix turnover. *Mol Cell Biochem*. 1997;168:1-12. doi:10.1023/A:1006850903242.
63. Davy Vanhoutte D, Schellings M, Pinto Y et al. Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: a temporal and spatial window. *Cardiovascular Research*. 2006;69(3):604-613. doi: doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.10.002.
64. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003;92:827-839. doi: doi:10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.
65. Webb CS, Bonnema DD, Ahmed SH et al. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction relation to left ventricular remodeling / C. Webb [et al.]. *Circulation*. 2006;114:1020-1027. doi: doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.600353.
66. Weir RA, Clements S, Steedman T et al. Plasma TIMP-4 predicts left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17:465– 471. doi: https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.02.002.
67. Yabluchanskiy A, Ma Y, Chiao YA. Matrix metalloproteinase-9 deletion blunts inflammation and facilitates scar formation post-myocardial infarction in the aging left ventricle. *Circulation*. 2013;128:A15285.
68. Yasuda S; Miyazaki, S Kinoshita H et al. Enhanced cardiac production of matrix metalloproteinase-2 and -9 and its attenuation associated with pravastatin treatment in patients with acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2007;112:43-49. doi: 10.1042/CS20060110.
69. Yamamoto D, Takai S, Miyazaki M. Inhibitory profiles of captopril on matrix metalloproteinase-9 activity. *Eur J Pharmacol*. 2008;588(2-3):277-279. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.04.031.

Информация об авторах

Прудников Александр Русланович – магистр медицинских наук, аспирант кафедры внутренних болезней № 1 УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», e-mail: prudnikov92@yandex.ru.

Шупакова Алина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебно-фармацевтической работе и последипломному образованию, профессор кафедры внутренних болезней № 1 УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Author information

Prudnikov Alexander R. – magister of medical science, PhD (post graduate) student of internal disease № 1 department Vitebsk state order of peoples ' friendship medical university, e-mail: prudnikov92@yandex.ru.

Schupakova Alina N. – rector of medical and pharmaceutical work and postgraduate education, doctor of medical sciences, professor of internal disease № 1 department Vitebsk state order of peoples ' friendship medical university.