

Роль матриксных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда

В.В. Базылев, Т.В. Канаева 

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Пенза, Россия

 kanaeva_tatyana@bk.ru

Аннотация

Основным структурным событием в развитии сердечной недостаточности является ремоделирование миокарда. Известно, что внеклеточный матрикс, некогда считавшийся инертным каркасом кардиомиоцитов, играет важную роль в ремоделировании сердца. Ферментная система, в первую очередь ответственная за деградацию внеклеточного матрикса, представлена матриксными металлопротеиназами (ММП). В обзоре рассматриваются доказательства участия ММП в ремоделировании миокарда и недавние исследования ММП как прогностических маркеров процесса ремоделирования. Регулирование индукции и/или активации ММП представляется потенциальной терапевтической мишенью.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Базылев В.В., Канаева Т.В. Роль матриксных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (3): 22–28. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200374

Review

The role of matrix metalloproteinases in the myocardial remodeling

Vladlen V. Bazylev, Tatyana V. Kanaeva 

Federal Center of Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

 kanaeva_tatyana@bk.ru

Abstract

The main structural event in the development of heart failure is the myocardial remodeling. The extracellular matrix, that was known as, considered an inert framework of cardiomyocytes, plays an important role in cardiac remodeling. The enzyme system, primarily responsible for the degradation of the extracellular matrix, is a matrix metalloproteinases (MMP). This review examines the evidence for the participation of MMP in the myocardial remodeling and recent studies of MMP as prognostic markers. Regulation of induction and/or activation of MMP are potential therapeutic targets.

Key words: matrix metalloproteinases, myocardial remodeling, chronic heart failure.

For citation: Bazylev V.V., Kanaeva T.V. The role of matrix metalloproteinases in the myocardial remodeling. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (3): 22–28. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200374

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИК – искусственное кровообращение
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
ЛЖ – левый желудочек
ММП – матриксная металлопротеиназа

СН – сердечная недостаточность
ТИМП – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ
ФВ – фракция выброса
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
BNP – натрийуретический пептид В-типа

Сердечная недостаточность (СН) является одной из нерешенных проблем современного здравоохранения. Распространенность СН в развитых странах составляет примерно 1–2% взрослого населения и достигает 10% населения в возрасте старше 70 лет. Среди людей старше 65 лет каждый 6-й имеет бессимптомную СН [1, 2].

Нет сомнений в том, что прогноз пациентов с СН остается неудовлетворительным даже в условиях развития множества эффективных терапевтических и хирургических вмешательств. Самые последние европейские данные показывают, что 12-месячная смертность от всех причин для госпитализированных и стабильных/амбулаторных пациентов с СН составила 17 и 7% соответственно, а 12-месячная госпитализация – 44 и 32% соответственно [3, 4].

СН – клинический синдром недостаточного сердечного выброса. Неблагоприятное ремоделирование сердца после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) является самой частой причиной СН.

Утрата части функционирующего миокарда вследствие инфаркта, повторных эпизодов ишемии миокарда сопровождается комплексом структурных изменений, включающих как поврежденные, так и неповрежденные участки миокарда. Данные изменения в структуре и геометрии камер сердца, именуемые «ремоделирование сердца», часто предшествуют клиническому проявлению СН [5, 6].

В 2000 г. опубликован консенсус Международного форума по ремоделированию сердца, который определил ремоделирование сердца как группу молекулярных, клеточных и интерстициальных изменений, которые клинически проявляются в виде изменений

в размере, форме и функции сердца в результате сердечной травмы [7].

Ранее детально изучены клеточные процессы ремоделирования, включающие рост миоцитов, апоптоз и некроз. В настоящее время становится очевидным, что динамические изменения, происходящие внутри интерстиция, играют фундаментальную роль в процессе ремоделирования миокарда. Ремоделирование сопровождается обширной реорганизацией каркасного внеклеточного матрикса.

Признано, что семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) играет важную роль в процессе разрушения внеклеточного матрикса. Металлопротеиназы катализируют деградацию белков внеклеточного матрикса, тем самым контролируя процесс ремоделирования тканей [8–12].

В обзоре рассматриваются основные клинические исследования, имеющие доказательства участия ММП в ремоделировании миокарда.

Биологические свойства ММП

ММП – семейство цинкзависимых внеклеточных эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса соединительной ткани. Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований подтверждают роль семейства ММП в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей и многих других биологических процессах.

Впервые ММП описаны у позвоночных J. Gross и C. Lurie в 1962 г. при исследовании ферментативной активности в хвосте головастика в период метаморфоза.

Все ММП обладают характерными свойствами [13]. По своей химической природе являются гликопротеинами, в макромолекулах которых присутствуют олигосахариды, предохраняющие их от протеолитического действия других протеаз. ММП обладают сходной мультидоменной структурой: каталитический домен, включающий 170–180 аминокислотных остатков, связывает атом цинка в активном центре. ММП относятся к кальцийзависимым протеиназам. Основная функция ММП – расщепление одного или нескольких компонентов матрикса и базальных мембран. Практически все ММП, кроме ММП мембранного типа (МТ-ММП), секретируются в виде проферментов, пропептидный домен содержит консервативную последовательность, которая отвечает за активацию про-ММП. Активируются рядом протеиназ, тиолмодифицирующими агентами и хаотропными реагентами, ингибируются специфическими ТИМП, хелатными агентами.

Выявлено 4 основных вида ТИМП, наиболее изученными из которых являются ТИМП-1 и ТИМП-2, причем ТИМП-1 – универсальный ингибитор большинства ММП [14].

У здоровых лиц уровень активности ММП достаточно низкий. Активация синтеза ММП осуществляется на 3 уровнях: индукция экспрессии, активация латентных форм, ингибирование ТИМП [15]. Активация синтеза ММП на уровне транскрипции осуществляется разными провоспалительными цитокинами – интерлейкин (ИЛ)-1, 6; фактор некроза опухоли α (ФНО- α) – и факторами роста (трансформирующий, эпидермальный и фактор роста тромбоцитов). Прямой контакт «клетка–клетка» может быть дополнительным регулятором экспрессии ММП в атеросклеротической бляшке [16].

Активированные Т-клетки играют ключевую роль в индукции экспрессии ММП-1, ММП-3, ММП-9, ММП-11 в макрофагах и гладкомышечных клетках сосудов. Все ММП синтезируются в виде неактивных проферментов, и для деградации компонентов внеклеточного матрикса необходима их активация, которая осуществляется следующими ферментами: плазмин, трипсин, химаза, эластаза и калликреин. Среди них плазмин является самым мощным активатором большинства ММП [17].

Также активность ММП контролируется ТИМП [15]. Экспрессия ТИМП контролируется меньшим количеством цитокинов и факторов роста. Так, индукция синтеза ТИМП-1 осуществляется ИЛ-10 [18], а ТИМП-3 – тромбоцитарным фактором роста и трансформирующими факторами роста [15, 17].

В настоящее время известно 28 изоформ семейства ММП. Каждому представителю данного семейства присваивается номер (от ММП-1 до ММП-28).

На основании генной организации и доменной структуры ММП, их субстратной специфичности у человека в семействе ММП выделено 4 подсемейства: коллагеназы, стромелизины (ММП-3, ММП-7, ММП-10, ММП-11), желатиназы (ММП-2, ММП-9) и неклассифицированные МТ-ММП, которые секретируются активными и локализируются на клеточной мембране [13].

Коллагеназы – наиболее изученное подсемейство ММП. Современный перечень коллагеназ включает ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18. Коллагеназы гидролизуют интактные коллагены I, II и III, VII, X типов, другие растворимые протеины матрикса [17]. Коллагеназы расщепляют интерстициальный коллаген по связи глицин–лейцин, расположенной на расстоянии 1/4 длины от С-конца молекулы коллагена, образуя 3/4 и 1/4 фрагменты коллагена, которые являются чрезвычайно стойкими к воздействию большинства протеиназ. Установлено, что С-концевой домен коллагеназ определяет их специфическое связывание с субстратами и ингибиторами [18].

Желатиназы расщепляют коллаген IV, V, VII, XI, эластин, ламинин, агрекан, фибронектины и желатин. К данной группе относятся ММП-2 и ММП-9. Желатиназы гидролизуют коллагены по тем же связям, что и коллагеназы, но в коллагене IV типа гидролизуемая желатиназами связь расположена на расстоянии 3/4 длины молекулы от С-конца [19]. ММП-9 впервые стала известна как нейтрофильная желатиназа, или желатиназа В. Хотя ММП-9 высоко связана с нейтрофилами и макрофагами, она также экспрессируется в сердечных миоцитах, фибробластах, сосудистых гладкомышечных и эндотелиальных клетках.

Третье семейство ММП представляют 2 фермента – стромелизин-1 (ММП-3) и стромелизин-2 (ММП-10). Данные по клонированию ДНК и аминокислотной последовательности позволили идентифицировать как стромелизины ряд ранее исследованных ферментов: транзины, протеогликоназу, активатор проколлагеназы [20].

К группе неклассифицированных ММП [13, 20, 21] относятся ферменты, которые по своей структуре и функциям существенно отличаются от представителей предыдущих 3 подсемейств ММП: матрелизин (ММП-7, ММП-26), стромелизин-3 (ММП-11), металлоэластаза макрофагов (ММП-12), МТ-ММП. Матрелизины в отличие от других матриксинов не содержат С-концевого домена. Стромелизин-3 (ММП-11) – фермент, который активируется внутриклеточно, по своим свойствам и структуре существенно отличается от стромелизинов 1 и 2 и поэтому исключен из

подсемейства стромелизинов. По современной классификации ММП-11 относится к матрелизинам.

В 1994–1996 гг. обнаружены ММП (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24, ММП-25), которые обладали уникальным свойством – они локализовались на поверхности клетки и не секретиrowались в среду [20, 21]. Ферменты получили название МТ-ММП. Все 6 мембранных ММП имеют фуриррасщепляющий сайт в пропептиде и С-терминальной области. МТ-ММП проявляют ферментативную активность, не отщепляясь от клеток. Все МТ-ММП, кроме ММП-17, активируют про-ММП-2. В группу прочих металлопротеиназ входят: ММП-12, ММП-19, ММП-20, ММП-21, ММП-23, ММП-27, ММП-28 [20].

Исследования ММП: от моделей животных до человека

В настоящее время роль ММП при патологическом ремоделировании миокарда хорошо изучена [22, 23].

Изменения уровня ММП продемонстрированы в многочисленных экспериментальных моделях, а также у пациентов [24]. Уже в первые 20 мин ишемии миокарда происходят активация ММП и снижение активности ТИМП [25].

Модели животных полезны для определения временных изменений, происходящих в экспрессии ММП, и их активности после ишемического повреждения [26, 27].

Например, у свиньи в течение нескольких часов после ИМ увеличивалась активность ММП-2 [28]. Свиней, подвергшихся ИМ, обследовали методами неинвазивной визуализации и выявили увеличение активности ММП почти в 4 раза в области инфаркта в течение 1 нед, которая оставалась повышенной до 1 мес после ИМ. Постинфарктные изменения конечных диастолических объемов левого желудочка (ЛЖ) коррелировали с активностью ММП ($p=0,04$). Активность ММП была увеличена в пограничных и отдаленных участках миокарда на раннем этапе после ИМ и снизилась только через 1 мес [29].

В экспериментальном исследовании на овцах показано, что после острой ишемии миокарда индукция ММП способствует неблагоприятному ремоделированию ЛЖ. Уровень повышения ММП более выражен в зоне ИМ и снижается по мере удаления от данной зоны, тогда как уровень ТИМП достоверно снижается в обратной последовательности [30].

Изучая патологическое кардиальное ремоделирование при объемной перегрузке, ряд исследователей сообщают о повышенной экспрессии и активности ММП после индукции перегрузки ЛЖ, что сопровождается потерей эндогенного ингибирования ММП [31].

Исследования, использующие модели объемной перегрузки у собаки, выявили различия в профилях активации ММП, зависящих от времени и модели [32]. Активность ММП-9 увеличилась более чем в 3 раза при острых перегрузках ЛЖ объемом и снизилась до контрольных уровней при длительной перегрузке. Отношение активности к избытку ММП-9 увеличилось более чем в 4 раза при острой перегрузке, что свидетельствует о потере ингибирующего контроля. Содержание эндогенного ММП-ингибитора не изменилось.

В модели крысы ММП-9 увеличивается уже через 6 ч после лигирования коронарной артерии и достигает максимального уровня через 24 ч [33]. В другом исследовании индуцировали ИМ у трансгенных мышей, индукция промотора ММП-9 обнаружена через 3 дня, достигла максимума через 7 дней после ИМ и

была самой высокой на границе между зоной инфаркта и здоровым миокардом [34].

В экспериментальном ИМ у свиньи активность ММП-9 увеличивается через 3 ч после окклюзии коронарной артерии в области инфаркта [35]. В модели кроликов экспрессия ММП-9 индуцирована в течение 24 ч после ИМ [36]. Повышенная активность ММП-9 обнаруживается на 1-й день и достигает максимума на 2–4-й день ИМ у мышей и соответствует инфильтрации нейтрофилов и макрофагов в области инфаркта [37].

Во время исследования эволюции ММП при ремоделировании ЛЖ после ИМ у крыс обнаружили, что активность одних ММП значительно увеличена в течение 1-й недели после ИМ (ММП-13, ММП-2 и ММП-9), тогда как активность ММП-8 и ММП-14 увеличивалась позже – до 16 нед после ИМ [38].

Экспериментальное исследование в моделях мыши показывает, что деградация внеклеточного матрикса ММП играет важную роль в разрыве миокарда при инфаркте [39].

При изучении сверхэкспрессии человеческого ММП-9 в макрофагах мыши показано, что сверхэкспрессия ММП-9 в макрофагах привела к улучшению функции ЛЖ, снижению воспалительных реакций в тканях ЛЖ и снижению фиброзных реакций на 5-й день после ИМ [40].

Показано, что уровень ММП-9 повышается на ранней стадии в плазме и миокарде пациентов после ИМ и нескольких животных моделей и целевое удаление ММП-9 у мышей защищает от разрыва сердца и неблагоприятного ремоделирования желудочков после ИМ [41, 42]. Исследование образцов сердец пациентов, умерших от разрыва миокарда после инфаркта, свидетельствует о том, что повышенная активность ММП-8 и ММП-9 в области инфаркта, вызванная выраженной инфильтрацией воспалительными клетками, способствует разрыву миокарда у человека [43].

Значимость этих и других доклинических исследований, направленных на лучшее понимание роли ММП в заболеваниях миокарда человека, нельзя переоценить [44].

В исследовании, посвященном 53 пациентам с ИМ, обнаружили, что циркулирующая ММП-9 значительно повышается уже в 1-й день после ИМ. Ранее повышение ММП-9 связано с риском дилатации ЛЖ [45].

У пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией уровни сыворотки ММП-2 и ММП-9 (но не ММП-1), ТИМП-1, ФНО- α и ИЛ-6 значительно выше по сравнению со здоровыми контрольными группами, что указывает на то, что данные ММП, ТИМП-1 и провоспалительные цитокины могут играть важную роль в патофизиологии острого коронарного синдрома [46].

Измерение временных изменений уровней ММП и ТИМП плазмы после ИМ показало быстрое и устойчивое увеличение ММП-9 и ММП-8 с задержкой увеличения уровней ТИМП-2 и ТИМП-4 [47]. Уровни ММП-2 и ММП-9 плазмы повышались у пациентов с ИМ, но только уровни ММП-9 проявляли 2-фазный профиль, который достиг пика в течение первых 12 ч, а затем упал до плато [47].

В другом исследовании сообщали о раннем пике уровня ММП-9, который коррелировал с количеством лейкоцитов и нейтрофилов после ИМ и обратно коррелировал с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и конечным диастолическим объемом ЛЖ. Напротив, более поздние пики уровня ММП-9 связаны с относительным сохранением функции ЛЖ [48].

Уровень ММП-9 может иметь прогностическое значение у пациентов с ИМ. Двухлетнее наблюдение показало, что пациенты с высокими уровнями ММП-9 имели значительный риск позднего ремоделирования ЛЖ и развития СН (но не ММП-2, ФНО- α , С-реактивного белка, креатинкиназы или натрийуретического пептида В-типа – про-BNP) [49].

М. Fertin и соавт. (2012 г.) провели систематический обзор опубликованных данных об ассоциации циркулирующих биомаркеров с ремоделированием ЛЖ после ИМ. Отобрали и рассмотрели 59 публикаций с 1996 по 2011 г. В целом в данных исследованиях изучено 112 отношений между 52 разными биомаркерами и ремоделированием ЛЖ. Высокие уровни ММП-9 ассоциировались довольно последовательно с ремоделированием ЛЖ [50].

I. Squire и соавт. продемонстрировали, что концентрация плазменной ММП-9 коррелирует с нейрогормональными и эхокардиографическими показателями дисфункции ЛЖ после ИМ [51]. Уровень ММП-9 коррелирует с объемами ЛЖ и ФВ у пациентов с хронической систолической СН [52].

У пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию при ИМ, продемонстрировано, что повышенные уровни ММП-2 и ММП-9 обнаружены в перикардиальной жидкости [53]. В другом исследовании в кардиохирургии выполнена биопсия предсердий до остановки миокарда и искусственного кровообращения (ИК) и при реперфузии миокарда [54]. Повышенный уровень ММП, в частности ММП-2 и ММП-9, наблюдался в образцах миокарда предсердий, а также в образцах плазмы, полученных непосредственно из коронарного синуса, после короткого периода ишемии-реперфузии. Также обнаружили снижение уровня ТИМП-1 в образцах миокарда предсердий после реперфузии.

ИК индуцирует синтез и высвобождение ММП. Уровень ММП определялся во время и после ИК у пациентов, которым выполнено плановое аортокоронарное шунтирование. Продемонстрированы абсолютное увеличение уровня ММП-8 и проферментных форм – ММП-13 и ММП-9 – при проведении ИК и возвращение их к норме через 6 ч [55].

ИК вызывает увеличение концентрации и повышенные активности ММП-9. Уровни и активность ММП-9 в плазме значительно увеличились через 2–6 ч после начала ИК, тогда как у пациентов, которым выполнено коронарное шунтирование без ИК, уровни ММП-9 не увеличивались. Уровень ТИМП-1 в плазме постепенно возрастал в течение 6 ч, в то время как отношение ММП-9/ТИМП-1 увеличивалось через 2–4 ч после начала ИК [56].

Фармакологические подходы в регулировании уровня ММП и ТИМП

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы β -адренергических рецепторов и другие лекарственные препараты могут влиять на экспрессию и активность ММП и ТИМП.

Активность ММП снижается *in vitro* некоторыми ИАПФ [57]. В модели СН у крыс применение ИАПФ рамиприла ассоциировалось со снижением желатинолитической активности и усилением ММП-ингибирования. Фуросемид не показал положительных эффектов рамиприла, но не ухудшил функцию ЛЖ [58]. Аналогичным образом в модели СН у крыс ИАПФ (трандолаприл) понижал активность ММП-2 и индуцировал уровни ТИМП-2, тем самым улучшая функцию ЛЖ.

Комбинированная терапия с антагонистом эндотелиновых рецепторов была более эффективной [59].

D. Yamamoto и соавт. показали в модели ИМ хомячка, что ИАПФ (имидоприл) ингибирует активность ММП-9 после ИМ [60].

В модели ишемии-реперфузии собак введение валсартана не оказывало существенного влияния на активность ММП. Тем не менее значительное усиление экспрессии ТИМП-3 и изменение баланса ТИМП-3/ММП-9 приводили к кардиопротекции [61].

В исследовании влияния β -адренергической рецепторной блокады на экспрессию цитокинов сердца и на заживление ран анализировали у крыс через 6–72 ч после ИМ. Лечение пропранололом имело отрицательный хронотропный эффект в течение периода наблюдения 72 ч. Это уменьшало конечно-диастолическое давление в ЛЖ и в конечном итоге увеличивало сердечный выброс. Желатинолитическая активность ММП-9 заметно ослаблялась пропранололом, что указывало на задержку резорбции некротической ткани [62]. Пропранолол, следовательно, может имитировать некоторые из полезных эффектов, наблюдаемых при реперфузии.

Экспериментально показано, что нитроглицерин в фармакологически значимых концентрациях усиливает экспрессию и активность ММП-2, ММП-7 и ММП-9 и подавляет экспрессию ТИМП в макрофагах человека. Последующий дисбаланс в экспрессии ММП/ТИМП может способствовать деградации матрицы, что может отрицательно сказаться на стабильности бляшек [63].

Аналогично показано, что гепарин индуцирует уровни ММП-1 и ММП-2 [64]. Данное исследование продемонстрировало роль гепарина в ремоделировании внеклеточного матрикса.

Другие исследования выявили, что росиглитазон снижает уровень ММП-9 в сыворотке крови у пациентов с диабетом 2-го типа, что указывает на потенциально благоприятное воздействие на общий риск сердечно-сосудистых заболеваний [65].

Блокаторы кальциевых каналов увеличивают активность ММП-1 и ММП-2 в культивируемых сосудах эндотелиальных клетках человека [66].

Статины ингибируют секрецию нескольких ММП (ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9), что, следовательно, может способствовать их эффектам, стабилизирующим бляшки [67].

В группе пациентов с нестабильной стенокардией наблюдалось статистически значимое снижение уровней ММП-9, ТИМП-1 и ИЛ-6 после 30-дневного приема аторвастатина [68]. Снижение липидов с помощью диеты уменьшает активность ММП-3, ММП-9 и увеличивает содержание коллагена в атероме кролика, что является потенциальным механизмом стабилизации атеросклеротических бляшек [69, 70]. Лечение статинами подавляет развитие экспериментальных аневризм аорты у мышей, независимо от снижения липидов [71]. Симвастатин подавляет активность ММП-9 в плазме у пациентов с гиперхолестеринемией [72]. Правастатин в исследовании уменьшал уровень ММП-2 и увеличивал содержание ТИМП-1 и коллагена в каротидных бляшках человека [73].

Перспективные направления исследований

На современном этапе перспективной представляется разработка новых «антиремоделирующих» агентов для терапевтических вмешательств.

Один из ингибиторов ММП, который участвовал в клинических исследованиях, – фармакологический

ингибитор ММП (PG116800) [75, 76]. Этот специфический ингибитор ММП использовался в исследованиях на крупных животных для разработки фармакокинетических данных и первоначального доказательства концепции. PG116800 показал значительные антиремоделлирующие эффекты на животных моделях. После этого провели клиническое исследование под названием «Селективный матриксный ингибитор металлопротеиназы» для предотвращения ремоделирования желудочков после ИМ (исследование PREMIER) [77, 78]. Исследование PREMIER включало 253 пациентов с ИМ. В результате получены следующие результаты: ингибирование ММП с помощью PG116800 не позволило уменьшить ремоделирование ЛЖ или улучшить клинические результаты после ИМ.

Совершенно другим и первоначально довольно неожиданным ингибитором ММП, доведенным до клинических испытаний, был доксициклин [79, 80].

В доклиническом исследовании F. Villarreal и соавт. продемонстрировали, что применение доксициклина снижает неблагоприятное ремоделирование после ИМ и данный эффект не зависел от какого-либо антимикробного действия [81].

Последующие изыскания одной и той же исследовательской группы дополнительно подтвердили эти наблюдения у крупных животных [82], а также расширили антиремоделлирующие свойства доксициклина (через 2–7 дней после инфаркта) [83].

В 2014 г. выполнили клиническое исследование ТИРТОР, в котором оценена эффективность субмикробных доз доксициклина (100 мг) в течение 7 дней у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST и ФВ <40% после первичного чрескожного вмешательства, n=110 [84]. Отметили значительное уменьшение объемов ЛЖ, размера зоны инфаркта и его тяжести в группе, получавшей доксициклин.

В настоящее время планируется проведение более крупных клинических исследований для подтверждения использования данного класса соединений в качестве средства для ограничения неблагоприятного сердечного ремоделирования с использованием химически модифицированных тетрациклинов, которые продемонстрировали очевидный безопасный клинический профиль [85].

В последние годы идет разработка специфического ингибитора ММП для терапевтических вмешательств по предотвращению ремоделирования ЛЖ после ИМ [86–88].

Заключение

Клиническая диагностика ремоделирования сердца основана на обнаружении морфологических изменений диаметра полости, массы и геометрии. Наиболее часто используемые методы для обнаружения данных изменений – эхокардиография, вентрикулография и ядерный магнитный резонанс.

Диагностический метод, который еще не используется в обычной клинической практике, заключается в обнаружении маркеров ремоделирования сердца.

В настоящее время результаты многих экспериментальных и клинических исследований позволяют рассматривать несколько плазменных или сывороточных белков в качестве потенциальных биомаркеров кардиального ремоделирования. В список включены маркеры внеклеточного матрикса – коллаген, ММП и ТИМП; воспалительные маркеры – С-реактивный белок, ФНО- α и ИЛ-1, 6 и 18; маркеры окислительного стресса – гомоцистеин и миелоперокси-

даза; нейрогормональные маркеры активации – ренин, ангиотензин II и альдостерон; маркеры повреждения миоцитов – сердечные специфические тропонины и креатинкиназа; маркеры миоцитарного стресса – BNP и N-концевой про-BNP.

Биомаркеры, в частности ММП, могут помочь улучшить стратификацию риска ремоделирования миокарда для более персонализированного медицинского подхода, а также пролить свет на патофизиологические процессы ремоделирования. Мониторинг маркеров может обеспечить важную прогностическую информацию в отношении прогрессирования СН у конкретного пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 30–41.
2. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 1–20.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the heart failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18 (8): 891–975.
4. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2016; 22 (9): 659–69.
5. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57 (1): 84–95.
6. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81 (4): 1161–72.
7. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (3): 569–82.
8. Bishop JE, Lindahl G. Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 27–44.
9. Burlew BS, Weber KT. Connective tissue and the heart. *Functional significance and regulatory mechanisms. Cardiol Clin* 2000; 18: 435–42.
10. Coghlan HC, Coghlan L. Cardiac architecture: Gothic versus Romanesque. A cardiologist's view. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 417–30.
11. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling: concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569–82.
12. Jaffe R, Flugelman MY, Halon DA, Lewis BS. Ventricular remodeling: from bedside to molecule. *Adv Exp Med Biol* 1997; 430: 257–66.
13. Woessner JF. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 1991; 5 (8): 2145–54.
14. Hideaki H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006; 69 (3): 562–73.
15. Ikeda U, Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2003; 26: 55–9.
16. Hojo Y, Ikeda U, Takahashi M et al. Matrix metalloproteinase-1 expression by interaction between monocytes and vascular endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 8 (32): 1459–68.

17. Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemost* 2001; 86: 324–33.
18. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R et al. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 2304–10.
19. Aimes RT, Quijley JP. Matrix metalloproteinase-2 is interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments. *J Biol Chem* 1995; 270: 5872–6.
20. Nagase H. Zinc Metalloproteinases in health and disease. London: Taylor and Francis Ltd, 1996; p. 153–8.
21. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827–39.
22. Wilson EM, Spinale FG. Myocardial remodeling and matrix metalloproteinases in heart failure: turmoil within the interstitium. *Ann Med* 2001; 33: 623–34.
23. Spinale FG, Wilbur NM. Matrix metalloproteinase therapy in heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009; 11: 339–46.
24. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007; 87: 1285–342.
25. Cheung P-Y, Sawicki G, Wozniak M et al. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart. *Circulation* 2000; 15 (101): 1833–9.
26. Yabluchanskiy A, Li Y, Chilton RJ, Lindsey ML. Matrix metalloproteinases: drug targets for myocardial infarction. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 276–86.
27. Iyer RP, de Castro Bras LE, Jim YF, Lindsey ML. Translating Koch's postulates to identify matrix metalloproteinase roles in postmyocardial infarction remodeling: cardiac metalloproteinase actions (CarMA) postulates. *Circ Res* 2014; 114: 860–71.
28. Etob T, Joffs C, Deschamps AM et al. Myocardial and interstitial matrix metalloproteinase activity after acute myocardial infarction in pigs. *Am J Physiol* 2001; 281: H987–94.
29. Sabul ZH, Mukherjee R, Song J et al. Targeted imaging of the spatial and temporal variation of matrix metalloproteinase activity in a porcine model of postinfarct remodeling: relationship to myocardial dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 381–91.
30. Wilson EM, Moaimie SL, Baskin JM et al. Region- and typespecific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling. *Circulation* 2003; 107: 2857–63.
31. Hutchinson KR, Stewart JA Jr, Lucchesi PA. Extracellular matrix remodeling during the progression of volume overload-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 564–9.
32. Nagatomo Y, Carabello BA, Coker ML et al. Differential effects of pressure or volume overload on myocardial MMP levels and inhibitory control. *Am J Physiol* 2000; 278: H151–61.
33. Deten A, Volz HC, Holzl A et al. Effect of propranolol on cardiac cytokine expression after myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 2003; 251 (1–2): 127–37.
34. Mukherjee R, Mingoia JT, Bruce JA et al. Selective spatiotemporal induction of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 transcription after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291 (5): H 2216–28.
35. Etob T, Joffs C, Deschamps AM et al. Myocardial and interstitial matrix metalloproteinase activity after acute myocardial infarction in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281 (3): H987–94.
36. Romanic AM, Burns-Kurtis CL, Gout B et al. Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit. *Life Sci* 2001; 68 (7): 799–814.
37. Tao ZY, Cavasin MA, Yang F et al. Temporal changes in matrix metalloproteinase expression and inflammatory response associated with cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *Life Sci* 2004; 74 (12): 1561–72.
38. Peterson JT, Li H, Dillon L, Bryant JW. Evolution of matrix metalloprotease and tissue inhibitor expression during heart failure progression in the infarcted rat. *Cardiovasc Res* 2000; 46 (2): 307–15.
39. Lindsey ML, Escobar GP, Dobrucki LW et al. Matrix metalloproteinase-9 gene deletion facilitates angiogenesis after myocardial infarction. *Am J Physiol* 2006; 290 (1): H232–9.
40. Zamilpa R, Ibarra J, de Castro Brás LE et al. Transgenic overexpression of matrix metalloproteinase-9 in macrophages attenuates the inflammatory response and improves left ventricular function post-myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 53: 599–608.
41. 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.
42. Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 2850–6.
43. Van den Borne SW, Cleutjens JP, Hanemaaijer R et al. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 2009; 18 (1): 37–43.
44. 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.
45. Yan AT, Yan RT, Spinale FG et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is correlated with left ventricular volumes and ejection fraction in patients with heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 514–19.
46. Tziakas DN, Chalikias GK, Parissis JT et al. Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes. The effects of short-term atorvastatin administration. *Int J Cardiol* 2004; 94: 269–77.
47. 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. *Circulation* 2006; 114: 1020–7.
48. Kelly D, Cockerill G, Ng LL et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28: 711–8.
49. Wagner DR, Delagardelle C, Ernens I et al. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. *J Card Fail* 2006; 12: 66–72.
50. Fertin M, Dubois E, Belliard A et al. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 110: 277–83.
51. Squire IB, Evans J, Ng LL et al. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 2004; 10: 328–33.
52. Yan AT, Yan RT, Spinale FG et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is correlated with left ventricular volumes and ejection fraction in patients with heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 514–9.
53. Kameda K, Matsunaga T, Abe N et al. Increased pericardial fluid level of matrix metalloproteinase-9 activity in patients with acute myocardial infarction: possible role in the development of cardiac rupture. *Circ J* 2006; 70: 673–8.
54. Lalu MM, Pasini E, Schulze CJ et al. Ischaemia-reperfusion injury activates matrix metalloproteinases in the human heart. *Eur Heart J* 2005; 26: 27–35.
55. Joffs C, Gunasinghe HR, Multani MM et al. Cardiopulmonary bypass induces the synthesis and release of matrix metalloproteinases. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1518–23.
56. Lin TC, Li CY, Tsai CS et al. Neutrophil-mediated secretion and activation of matrix metalloproteinase-9 during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2005; 100 (6): 1554–60.
57. Reimhardt D, Stgusch HH, Hense J et al. Cardiac remodeling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP. *Heart* 2002; 88 (5): 525–30.

58. Seeland U, Kouchi I, Zolk O et al. Effect of ramipril and furosemide treatment on interstitial remodeling in post-infarction heart failure rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34 (2): 151–63.
59. Fraccarollo D, Bauersachs J, Kellner M et al. Cardioprotection by long-term ET(A) receptor blockade and ACE inhibition in rats with congestive heart failure: mono-versus combination therapy. *Cardiovasc Res* 2002; 54 (1): 85–94.
60. Yamamoto D, Takai S, Jin D et al. Molecular mechanism of imidapril for cardiovascular protection via inhibition of MMP-9. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43 (6): 670–6.
61. Sawicki G, Menon V, Jugdutt BI. Improved balance between TIMP-3 and MMP-9 after regional myocardial ischemia-reperfusion during AT1 receptor blockade. *J Card Fail* 2004; 10 (5): 442–9.
62. Deten A, Volz HC, Holzl A et al. Effect of propranolol on cardiac cytokine expression after myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 2003; 251 (1–2): 127–37.
63. Death AK, Nakbla S, McGrath KC et al. Nitroglycerin upregulates matrix metalloproteinase expression by human macrophages. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1943–50.
64. Tyagi SC, Kumar S, Katwa L. Differential regulation of extracellular matrix metalloproteinase and tissue inhibitor by heparin and cholesterol in fibroblast cells. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 391–404.
65. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM et al. Effect of rosiglitazone treatment on non-traditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679–84.
66. Eickelberg O, Roth M, Mussmann R et al. Calcium channel blockers activate the interleukin-6 gene via the transcription factors NF-IL-6 and NF-KB in primary human vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1999; 99: 2276–82.
67. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 769–75.
68. 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. *Circulation* 2006; 114: 1020–7.
69. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 1998; 97: 2433–44.
70. Aikawa M, Rabkin E, Voglic SJ et al. Lipid lowering promotes accumulation of mature smooth muscle cells expressing smooth muscle myosin heavy chain isoforms in rabbit atheroma. *Circ Res* 1998; 83: 1015–26.
71. Steinmetz EF, Buckley C, Shames ML et al. Treatment with simvastatin suppresses the development of experimental abdominal aortic aneurysms in normal and hypercholesterolemic mice. *Ann Surg* 2005; 241: 92–101.
72. Kob KK, Son JW, Ahn JY et al. Comparative effects of diet and statin on NO bioactivity and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 19–23.
73. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Sbab PK et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 926–33.
74. Jingchao L, Jie H, Hong D et al. Amlodipine and Atorvastatin Improved Hypertensive Cardiac Remodeling through Regulation of MMPs/TIMPs in SHR Rats. *Cell Physiol Biochem* 2016; 39: 47–60.
75. King MK, Coker ML, Goldberg A et al. Selective matrix metalloproteinase inhibition with developing heart failure: effects on left ventricular function and structure. *Circ Res* 2003; 92 (2): 177–85.
76. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (1): 15–20.
77. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (1): 15–20.
78. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of 200 mg oral dose of PG-116800 given as the sodium salt (PG-530742) twice daily for 90 days to patients following acute myocardial infarction, with post-treatment follow-up. *Investigator's Regulatory Brochure* 2004; 2002135: 8–51.
79. Villarreal FJ, Griffin M, Omens J et al. Early short-term treatment with doxycycline modulates postinfarction left ventricular remodeling. *Circulation* 2003; 108 (12): 1487–92.
80. Brown DL, Desai KK, Vakili BA et al. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (4): 733–8.
81. Villarreal FJ, Griffin M, Omens J et al. Early short-term treatment with doxycycline modulates postinfarction left ventricular remodeling. *Circulation* 2003; 108 (12): 1487–92.
82. Villarreal F, Omens J, Dillmann W et al. Early degradation and serum appearance of type I collagen fragments after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36 (4): 597–601.
83. Garcia RA, Go KV, Villarreal FJ. Effects of timed administration of doxycycline or methylprednisolone on post-myocardial infarction inflammation and left ventricular remodeling in the rat heart. *Mol Cell Biochem* 2007; 300 (1–2): 159–69.
84. 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* 2014; 35 (3): 184–91.
85. Gu Y, Walker C, Ryan ME et al. Non-antibacterial tetracycline formulations: clinical applications in dentistry and medicine. *J Oral Microbiol* 2012; 4: 10.
86. Zhang Y, Gu Y, Lee HM et al. Design, synthesis and biological activity of new polyenolic inhibitors of matrix metalloproteinases: a focus on chemically-modified curcumins. *Curr Med Chem* 2012; 19: 4348–58.
87. Johnson JL, Devel L, Czarny B et al. A selective matrix metalloproteinase-12 inhibitor retards atherosclerotic plaque development in apolipoprotein E-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31 (3): 528–35.
88. Robicbaud TK, Steffensen B, Fields GB. Exosite interactions impact matrix metalloproteinase collagen specificities. *J Biol Chem* 2011; 286 (43): 37535–42.

Информация об авторах / Information about the authors

Базылев Владлен Владленович – д-р мед. наук, глав. врач ФГБУ ФЦССХ

Vladlen V. Bazylev – D. Sci. (Med.), Federal Center of Cardiovascular Surgery

Канаева Татьяна Вячеславовна – канд. мед. наук, врач-кардиолог ФГБУ ФЦССХ. E-mail: kanaeva_tatyana@bk.ru

Tatyana V. Kanaeva – Cand. Sci. (Med.), Federal Center of Cardiovascular Surgery. E-mail: kanaeva_tatyana@bk.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020