

УДК 616.127-605.8-092:547.964.1

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Докт. мед. наук Н. П. КОПИЦА, канд. мед. наук Н. В. БЕЛАЯ,
канд. мед. наук Н. В. ТИТАРЕНКО

ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малой АМН Украины», Харьков

Представлен обзор литературы о постинфарктном ремоделировании миокарда левого желудочка, приводящем к развитию сердечной недостаточности. Рассмотрена роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе постинфарктного ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: постинфарктное ремоделирование левого желудочка, матриксные металлопротеиназы.

Развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) приводит к комплексным архитектурным изменениям как поврежденного, так и неповрежденного миокарда. Дилатация левого желудочка (ЛЖ) и истончение в месте инфаркта — наиболее значимые структурные изменения, которые повышают риск развития таких осложнений, как сердечная недостаточность, формирование аневризмы ЛЖ и разрыв сердца [1–3]. Разрыв миокарда — одно из летальных осложнений ОИМ, составляющее 5–30% смертности в стационаре [4, 5] и развивающееся, как правило, в течение первой недели заболевания. Обычно он ассоциируется с трансмуральным инфарктом, отсутствием предшествующей стенокардии и развитием обширного инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с наличием гипертензии, при чрезмерной физической нагрузке,

диабете, гипертрофии миокарда, прогрессирующей инфаркта [4]. Преобладание каждого из этих факторов остается неустановленным.

Одним из ведущих механизмов в процессе заживления ИМ является повреждение и потеря экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [6, 7], что играет ведущую роль в патогенезе ремоделирования миокарда ЛЖ. Матриксные металлопротеиназы (ММП) — основные ферменты, которые регулируют состояние ЭЦМ путем деградации коллагена и имеют важное значение в процессе роста и развития человека. Серия исследований показала, что деградация ЭЦМ этими ферментами участвует в патогенезе широкого спектра сердечно-сосудистых расстройств, включая атеросклероз, рестеноз, кардиомиопатию, хроническую сердечную недостаточность, ИМ и аневризму аорты

[8, 9]. ММП, которые присутствуют в миокарде и способны деградировать все компоненты ЭЦМ сердца, являются движущей силой ремоделирования миокардиального матрикса [10]. В 1975 г. Montfort и Perez-Tamayo [11] доказали, что коллагеназы присутствуют в нормальном миокарде. Они находятся в интерстиции рядом с их субстратом, фибриллярным коллагеном. Сейчас установлено, что миокардиальные ММП продуцируются фибробластоподобными клетками, воспалительными клетками, кардиомиоцитами преимущественно в латентной форме и что их активация и выработка повышаются при патологических процессах в миокарде. Макромолекулы ЭЦМ формируют структурный каркас миокарда. В результате инфаркта происходит их деградация под действием ММП с образованием биологически активных молекул, которые повышают хемотаксис и стимулируют миграцию клеток, в частности макрофагов в зону некроза [12, 13].

Ряд исследований указывает на повышение активности ММП-1, 2, 3, 9 при ремоделировании после ИМ [14–17]. ММП-2 деградирует коллаген IV и V типов, желатин, ламинин, фибронектин и эластин [18], ММП-9 также расщепляет большинство из этих субстратов. Эти металлопротеиназы играют роль в процессе заживления и ангиогенезе. Раннее нарушение активности ММП после ИМ свидетельствует о роли ММП в процессе репарации в сердце [19, 20]. ММП вовлечены также в процесс ангиогенеза, ремоделирования вновь синтезированных компонентов соединительной ткани и регуляцию активности факторов роста.

Влияние ММП на постинфарктное ремоделирование миокарда ЛЖ подтверждается данными экспериментальных исследований. В исследовании Shinichiro Matsumura et al. [3] ИМ был произведен путем перевязки левой коронарной артерии у мышей с дефицитом ММП-2, диких мышей, принимавших селективный ингибитор ММП-2 (TISAM), и у диких мышей контрольной группы. Выживаемость была значительно выше в группе мышей с дефицитом ММП-2 и TISAM-пролеченных мышей. Основной причиной смерти в группе диких мышей был разрыв миокарда, который выявили на аутопсии в 38,5% случаев, в то время как в двух других группах смерти от разрыва миокарда не наблюдалось. В группе диких мышей отмечалась активация ММП-2, значительное повышение ее желатинолитической активности и деградация компонентов ЭЦМ, включая ламинин и фибронектин в зоне ИМ. В результате гистологического исследования было установлено, что подавление активности ММП-2 приводит к угнетению разрушения структуры базальной мембраны и коллагена в периинфарктной зоне на 3-й день после ОИМ. Таким образом, деградация компонентов базальной мембраны, таких как ламинин, коллаген I, III и IV типов, предотвращается у мышей с делецией гена ММП-2 и TISAM-пролеченных. Также во всех трех группах

мышей было проведено ультразвуковое исследование сердца перед перевязкой коронарной артерии, на 7-й и 28-й день после ИМ. Статистически значимых различий между группами выявлено не было. Это свидетельствует о том, что более высокая смертность в группе диких мышей не была обусловлена сердечной недостаточностью. Количество иммунореактивных макрофагов было значительно снижено (почти до базального уровня) на 3-й день у TISAM-пролеченных и у мышей с дефицитом ММП-2 в сравнении с дикими мышами ($p < 0,001$). Значительное угнетение инфильтрации макрофагами также наблюдалось на 7-й день у TISAM-пролеченных и у мышей с дефицитом ММП-2 в сравнении с дикими мышами в контрольной группе ($p < 0,05$). Некротизированные кардиомиоциты у диких крыс быстро фагоцитировались макрофагами, в группе же мышей с дефицитом ММП-2 и мышей, получавших TISAM, процесс фагоцитоза был замедлен. Таким образом, угнетение активности ММП-2 приводит к уменьшению деградации ЭЦМ и, как следствие, миграции макрофагов, задержке фагоцитоза миоцитов в зоне некроза макрофагами и улучшению выживаемости в результате предотвращения разрыва миокарда [3].

В исследовании Yukihiro Hojo et al. [21] было изучено клиническое значение ММП при ОИМ, а также вовлечение моноцитов периферической крови, которые, возможно, являются источником ММП, в процесс ОИМ. Были обследованы 40 пациентов с ОИМ. Исследование плазмы и моноцитов производилось на 1-й, 7-й, 14-й, 21-й дни после ИМ. Уровень ММП-1 в плазме крови практически не менялся с момента начала инфаркта, а уровень ММП-2 повышался значительно после ОИМ и достигал максимума к 21-му дню. Уровень ММП-1 в культуре моноцитов пациентов был значительно выше, чем у лиц контрольной группы. Сильные прямые корреляционные связи были выявлены между максимальным содержанием ММП-1 в культуре моноцитов и максимальным содержанием С-реактивного белка в плазме ($r = +0,55$, $p < 0,01$) и индексом конечно-диастолического объема ЛЖ ($r = +0,63$, $p < 0,001$). Таким образом, у пациентов с ОИМ отмечалось повышение плазменного уровня и активности ММП-2, а также увеличение продукции ММП-1 моноцитами [21].

В настоящее время перспективным является клиническое применение ингибиторов ММП [22, 23]. Существуют многочисленные данные о том, что острое фармакологическое угнетение ММП предотвращает дилатацию ЛЖ у мышей с ИМ. Это дает основание предположить, что ингибиторы ММП могут использоваться в потенциальной терапии пациентов с риском развития сердечной недостаточности после ИМ. Существует несколько возможных объяснений этих эффектов ингибиторов ММП. Задержка процесса заживления уменьшает миграцию миофибробластоподобных

клеток в зону инфаркта. Так как миофибробласты являются основными клетками, способными к синтезу коллагена, уменьшение их количества может привести к снижению накопления коллагена. Также ММП регулируют активность таких факторов роста, как фактор некроза опухоли, трансформирующий фактор роста и интерлейкин-1. Снижение активности трансформирующего фактора роста может уменьшить синтез новых коллагеновых волокон.

Тетрациклины являются антибиотиками с pleiotропными цитопротективными способностями, которые способны накапливаться как в нормальной, так и поврежденной ткани. В исследовании Michael O. Griffin et al. [24] были изучены 2 группы крыс, одна из которых до развития инфаркта в течение 48 ч принимала доксициклин. Далее производилась коронарная окклюзия в течение 30 мин с последующей реперфузией. Предварительный прием доксициклина снижал размер зоны инфаркта на 37%, что сопровождалось снижением уровня ММП-9 и плазмينا. Трансудация нейтрофилов оставалась неизменной в результате лечения доксициклином, что отражалось в активности миелопероксидазы. Для изучения воздействия ММП-9 и плазмينا на повреждение миоцитов культура неонатальных миоцитов ЛЖ крысы была пролечена ММП-9 или плазминогеном в присутствии или отсутствии доксициклина. Лечение ММП-9 не влияло на жизнеспособность миоцитов. Применение плазминогена приводило к повышению активности плазмينا и потере β 1-интегрина, разъединению миоцитов и апоптозу.

Доксициклин снижал активность плазмينا и сохранял связь миоцитов, в то время как лечение ингибитором металлопротеиназ GM6001 не давало эффекта. Исследование показало, что плазмин способствует нарушению связи и жизнеспособности миоцитов независимо от активации ММП *in vitro* и что угнетение плазмينا доксициклином может уменьшать некроз миоцитов в результате ишемии [24].

Миноциклин — высоко липофильный антибиотик, и в настоящее время также изучаются его возможные кардиопротекторные свойства. В исследовании Romero-Perez Diego et al. [25] состояние крыс оценивалось за 45 мин до ишемии и через 48 ч после реперфузии. Крысы были пролечены в течение 48 ч до и в течение 48 ч после реперфузии специфическим ингибитором ММП-2 или миноциклином. Миноциклин значительно снижал зону инфаркта (около 33%), активность ММП-9 и оксидантный стресс [25].

С большим интересом ожидаются результаты начавшегося в 2007 г. клинического исследования ТИРТОР по изучению эффективности доксициклина (ингибитора активности ММП-2 и ММП-9) в первые 7 дн ИМ с целью предотвращения ремоделирования ЛЖ.

Таким образом, в настоящее время актуальным является изучение роли матриксных металлопротеиназ в механизме постинфарктного ремоделирования левого желудочка. Применение препаратов, угнетающих активность ММП, может быть потенциально важным, особенно у пациентов с риском развития разрыва миокарда.

Литература

1. *Graham H. K., Horn M., Trafford A. W.* Extracellular matrix profiles in the progression to heart failure. European Young Physiologists Symposium Keynote Lecture-Bratislava // *Acta Physiol. (Oxf.)*.— 2008.— Vol. 194 (1).— P. 3–21.
2. *Romanic A. M., Burns-Kurtis C. L., Gout B.* Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit // *Life Sci.*— 2001.— Vol. 68 (7).— P. 799–814.
3. *Shinichiro Matsumura, Shiro Iwanaga, Satsuki Mochizuki.* Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice // *Clin. Invest.*— 2005.— Vol. 115 (3).— P. 599–609.
4. *Antman E. M., Braunwald E.* Acute myocardial infarction // *Heart Disease A Textbook of cardiovascular medicine* / Ed. by Braunwald.— Philadelphia / Toronto: Lippincott, Williams & Wilkins, 1997.— P. 1184–1288.
5. *Przyklenk K., Connelly C. M., McLaughlin R. J.* Effect of myocyte necrosis on strength, strain, and stiffness of isolated myocardial strips // *Am. Heart J.*— 1987.— Vol. 114.— P. 1349–1359.
6. *Kim H. E., Dalal S. S., Young E.* Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction // *J. Clin. Invest.*— 2000.— Vol. 106.— P. 857–866.
7. *Whittaker P., Boughner D. R., Kloner R. A.* Role of collagen in acute myo-cardial infarct expansion // *Circulation.*— 1991.— Vol. 84.— P. 2123–2134.
8. *Benjamin I. J.* Matrix metalloproteinases: from biology to therapeutic strategies in cardiovascular disease // *J. Invest. Med.*— 2001.— Vol. 49.— P. 381–397.
9. *Dollery C. M., McEwan J. R., Henney A. M.* Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease // *Circ. Res.*— 1995.— Vol. 77.— P. 863–868.
10. *Капелько В. И.* Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ // *Кардиология.*— 2001.— № 6.— С. 49–55.
11. *Creemers E., Cleutjens J., Smits J.* Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? // *Circ. Res.*— 2001.— Vol. 89.— P. 201–210.
12. *Baker A. H., Zaltsman A. B., George S. J.* Divergent effects of tissue inhibitor of metalloproteinase-1, -2 or -3 overexpression on rat vascular smooth muscle cell invasion, proliferation, and death *in vitro*. TIMP-3 promotes apoptosis // *J. Clin. Invest.*— 1998.— Vol. 101.— P. 1478–1487.
13. *Shalinsky D. R., Brekken J., Zou H.* Broad antitumor

- and antiangiogenic activities of AG3340, a potent and selective MMP inhibitor undergoing advanced oncology clinical trials // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1999.— Vol. 878.— P. 236–270.
14. *Carlyle W. C., Jacobson A. W., Judd D. L.* Delayed reperfusion alters matrix metalloproteinase activity and fibronectin mRNA expression in the infarct zone of the ligated rat heart // *J. Mol. Cell Cardiol.*— 1997.— Vol. 29.— P. 2451–2463.
 15. *Danielsen C. C., Wiggers H., Andersen H. R.* Increased amounts of collagenase and gelatinase in porcine myocardium following ischemia and reperfusion // *J. Mol. Cell Cardiol.*— 1998.— Vol. 30.— P. 1431–1442.
 16. *Herzog E., Gu A., Kohmoto T.* Early activation of metalloproteinases after experimental myocardial infarction occurs in infarct and non-infarct zones // *Cardiovasc. Pathol.*— 1998.— Vol. 7.— P. 307–312.
 17. *Hsu C. P., Huang C. Y., Wang J. S.* Extracellular matrix remodeling attenuated after experimental postinfarct left ventricular aneurysm repair // *Ann. Thorac. Surg.*— 2008.— Vol. 86 (4).— P. 1243–1249.
 18. *Cheung Po-Yin, Sawicki G., Wozniak M.* Matrix Metalloproteinase-2 Contributes to Ischemia-Reperfusion Injury in the Heart // *Circulation.*— 2000.— Vol. 101.— P. 1833–1839.
 19. *Peterson J. T., Hallak H., Johnson L.* Matrix Metalloproteinase Inhibition Attenuates Left Ventricular Remodeling and Dysfunction in a Rat Model of Progressive Heart Failure // *Circulation.*— 2001.— Vol. 103.— P. 2303–2309.
 20. *Li Y. Y., McTiernan C. F., Feldman A. M.* Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling // *Cardiovasc. Res.*— 2000.— Vol. 46 (2).— P. 214–224.
 21. *Yukihiro Hojo, Uichi Ikeda, Shuichi Ueno.* Expression of matrix metalloproteinases in patients with acute myocardial infarction // *Jpn. Circ. J.*— 2001.— Vol. 65.— P. 71–75.
 22. *Francisco J. Villarreal, Griffin M., Omens J.* Early short-term treatment with doxycycline modulates postinfarction left ventricular remodeling // *Circulation.*— 2003.— Vol. 108.— P. 1487–1492.
 23. *Garcia R. A., Go K. V., Villarreal F. J.* Effects of timed administration of doxycycline or methylprednisolone on post-myocardial infarction inflammation and left ventricular remodeling in the rat heart // *Molecular and cell. biochemistry.*— 2007.— Vol. 300 (1–2).— P. 159–169.
 24. *Michael O. G., Jinno M., Miles L. A.* Reduction of myocardial infarct size by doxycycline: A role for plasmin inhibition // *Molecular and Cell. Biochemistry.*— 2005.— Vol. 270.— P. 1–11.
 25. *Romero-Perez Diego, Fricovsky Eduardo, Yamasaki Katrina Go.* Cardiac uptake of minocycline and mechanisms for in vivo cardioprotection // *J. of the Americ. Coll. of Cardiol.*— 2008.— Vol. 52 (13).— P. 1086–1094.

РОЛЬ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ У ПАТОГЕНЕЗІ ПОСТІНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

М. П. КОПИЦЯ, Н. В. БІЛА, Н. В. ТИТАРЕНКО

Подано огляд літератури щодо постінфарктного ремоделювання міокарда лівого шлуночка, яке призводить до розвитку серцевої недостатності. Розглянуто роль матриксних металопротеїназ у патогенезі постінфарктного ремоделювання міокарда.

Ключові слова: постінфарктне ремоделювання лівого шлуночка, матриксні металопротеїнази.

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE PATHOGENESIS OF POST-INFARCTION LEFT VENTRICLE REMODELING

N. P. KOPITSA, N. V. BELAYA, N. V. TITARENKO

The literature review about post-infarction remodeling of the left ventricle myocardium resulting in development of heart failure is presented. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of post-infarction myocardium remodeling is featured.

Key words: post-infarction left ventricle remodeling, matrix metalloproteinases.

Поступила 07.06.2010