

А.Е. Березин, Т.А. Панасенко

## ПЕРСПЕКТИВЫ ОЦЕНКИ ИНТЕНСИВНОСТИ ПОСТИНФАРКТНОГО КАРДИАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** кардіальне ремоделювання, біологічні маркери, прогноз, кардіоваскулярний ризик, клінічні виходи.

**Ключевые слова:** кардиальное ремоделирование, биологические маркеры, прогноз, кардиоваскулярный риск, клинические исходы.

**Key words:** cardiac remodelling, biological markers, prognosis, cardiovascular risk, clinical outcomes.

В огляді обговорюється роль біологічних маркерів постінфарктного ремоделювання міокарда як компонента індивідуалізованого підходу щодо оцінки ризику виникнення несприятливих клінічних виходів, у тому числі й фатальних. Розглядаються перспективи моніторингу плазмових концентрацій деяких біологічних маркерів з метою аналізу ефективності різноманітних стратегій лікування.

В обзоре обсуждается роль биологических маркеров постинфарктного ремоделирования миокарда как компонента индивидуализированного подхода к оценке риска наступления неблагоприятных клинических исходов, в том числе и фатальных. Рассматриваются перспективы мониторинга плазменных концентраций некоторых биологических маркеров с целью анализа эффективности различных стратегий лечения.

The role of biological markers of cardiac remodeling as a component of individualized approaches to risk assessment regarding disadvantage of clinical outcomes, including fatal events, is discussed in the review. They are considered prospects regarding monitoring of some biological markers plasma concentrations for analysis of efficiency of different strategy treatments.

Концепция кардиального ремоделирования была предложена для описания изменений в анатомии и цитоархитектонике левого желудочка (ЛЖ) вследствие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [79]. В настоящее время понятие ремоделирование миокарда используется для идентификации качественных и количественных изменений структуры, функции и энергетического метаболизма кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, а также геометрии и цитоархитектоники сердца вследствие любого поражения миокарда, не обязательно ассоциированного с ишемическими причинами, в том числе связанного с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) [47]. Тем не менее, фенотипические проявления ремоделирования миокарда, инициированные различными этиологическими стимулами, могут быть опосредованы не только сопутствующими интерферирующими факторами, такими как сахарный диабет и артериальная гипертензия, но и рядом генетических причин. Дискуссия вокруг причин возникновения и прогрессирования ремоделирования миокарда привела к формированию концепции «структурной» кардиопатии, отличительной характеристикой которой является способность к так называемому «самопрогрессированию» вне необходимости существования или персистенции инициального стимула [33]. Предполагают, что морфологической основой этого процесса, получившего название субклеточный ремоделинг, являются специфические изменения пространственной конфигурации и структуры органелл кардиомиоцитов, нарушения функционирования ионных насосов, «фетализация» внутриклеточных протеинов, способствующая снижению интенсивности энергетического метаболизма [91, 65]. К настоящему времени точно не определены основные причины формирования фенотипических особенностей ремоделирования миокарда, а также не установлены критерии верификации «структурной» кардиопатии [7, 87, 92]. Настоящий обзор посвящен

обсуждению вопросов, касающихся основных механизмов реализации постинфарктного ремоделирования и перспектив использования биологических маркеров с целью оценки интенсивности последнего.

### Детерминанты интенсивности постинфарктного ремоделирования

Традиционно в качестве одной из наиболее важных детерминант интенсивности постинфарктного ремоделирования рассматривают размер и/или объем зоны инфарктирования [59]. Последние, в частности, ассоциируются с уровнем и характером поражения инфаркт-зависимой коронарной артерии, продолжительностью периода окклюзии, временем до наступления спонтанной, механической или фармакологической реперфузии, степенью открытия коронарной артерии вследствие выполнения ангиопластической процедуры или тромболитической терапии, наличием и выраженностью феномена no-reflow, тяжестью метаболических нарушений ишемизированного / реперфузируемого миокарда и многих других факторов, определяющих, в том числе, расширение зоны некроза за счет области повреждения и ишемии [22, 26, 62]. Попытки оценки интенсивности ремоделирования миокарда длительное время сводились к серийным измерениям размеров полостей сердца, толщин и кинетики его стенок, анализу глобальной и локальной фракции выброса (ФВ) и релаксационных характеристик [57]. Вместе с тем, лишь некоторые параметры, описывающие ответ миокарда на повреждение в виде ремоделирования ассоциировались с ближайшим и отдаленным прогнозом. Понимание патофизиологической роли нейрогуморальной и провоспалительной активации у пациентов, перенесших ИМ, привело к попыткам использования некоторых биологических маркеров, отражающих напряженность этих систем, в качестве способа индивидуализированной оценки риска наступления сердечно-сосудистых исходов и интенсивности процессов кардиоваскулярного ремоделирования



[7, 9]. К настоящему времени активно изучается роль образ-распознающих рецепторов (Toll-like receptor, NOD/CARD receptor – nucleotide-binding oligomerization domain / capsase recruitment), ядерного фактора транскрипции каппа-бета (NF-κB), металлопротеиназ, фибронектина, некоторых индукторов апоптоза, таких как фактор некроза опухолей – альфа (ФНО-альфа), солибилизованные FAS–рецепторы и др [32, 35].

#### **Провоспалительная активация как триггер репаративных изменений в миокарде в раннем и позднем постинфарктном периодах**

Иницирующим механизмом, обеспечивающим формирование провоспалительной реакции у пациентов с инфарктом миокарда, является активация образ-распознающих рецепторов, экспрессия которых в миокарде относительно стабильна и не требует регуляции по механизму up- and down-regulation, а также продукция некоторых эффекторных протеинов [3, 33, 58]. Полагают, что трансляция первичного сигнала на миокардиальные дендритические клетки, рассматривающиеся в качестве одного из важнейших инструментов для инициального синтеза провоспалительных цитокинов, способствует формированию иммунно-воспалительного ответа. В целом, идентификация достаточно стабильных рецепторных структур и эффекторных клеток иммунной системы, локализованных в миокарде и стенке сосудов, позволили сформулировать положение о существовании собственной локальной кардиоваскулярной, так называемой «врожденной» (innate) иммунной системы [31]. Последняя играет определяющую роль не только в обеспечении иммунологического ответа при вирусных, бактериальных и паразитарных инвазиях, аутоиммунных и иммунологических конфликтах, но и обеспечивает непосредственное участие иммунно-компетентных клеток в локальных процессах воспаления и репарации, в том числе формирования дисфункции эндотелия, феномене no-reflow, дестабилизации атером, ограничения зоны некроза в миокарде и т.п. [26, 36]. Предполагается, что потенциальными медиаторами, рассматривающимися как alarm' signals, являются фибронектин, белки теплового шока (heat shock proteins - HSP), а также активные кислородные радикалы [35]. Полагают, что именно эти выше указанные мессенджеры, высвобождаемые в процессе некротических изменений в миокарде, ответственны за последующую активацию Toll-like receptors (TLR), ядерного фактора транскрипции NF-κB и системы комплемента [4, 13]. Последние играют ключевую роль в индукции первичного неспецифического иммунно-воспалительного ответа [10]. В последующем активация Th-1 и Th-2–зависимых механизмов обеспечивает непосредственное участие иммунно-компетентных клеток в процессах воспаления и репарации соответственно.

#### **Toll-like рецепторы**

В процессе эволюции позвоночных Toll-like-рецепторы сформировались как первичные антиген-независимые механизмы защиты от внешних патогенных факторов. Активация Toll-like - рецепторов играет важную роль в инициации острофазовых реакций в ответ на повреждение

независимо от его этиологии [3]. Установлено, что в миокардиоцитах экспрессированы Toll-like-рецепторы 2-го, 3-го, 4-го и 6-го типов [32, 35], тогда как 1-й и 5-й типы TLR в тканях сердца не представлены [97]. Данные о месте и роли TLR при поражениях миокарда существенно ограничены. Так, TLR и их сигнальные компоненты активируются при сердечной недостаточности (СН) как в эксперименте, так и в клинических условиях. Показано, что экспрессия TLR 4 типа увеличивается в миокардиоцитах пациентов с прогрессирующей СН [97]. Кроме того, в этих условиях существенным образом изменяется не только экспрессия TLR, но и их пространственное распределение в кардиомиоцитах. Так, в нормальном миокарде TLR 4 типа расположены диффузно и преимущественно сконцентрированы в кардиомиоцитах, то в миокарде больных с прогрессирующей или с тяжелой СН детектируются области фокального сосредоточения этого типа рецепторных структур [97]. В экспериментальных условиях при остром коронарном синдроме, индуцированном лигацией коронарной артерии у мышей, обнаружена прямая ассоциация между экспрессией TLR 2-го и 4-го типов с одной стороны и снижением вероятности наступления смертельного исхода, редукцией дилатации полости с сохранением тотальной контрактильной функции ЛЖ с другой [98, 99]. В модели ишемического и реперфузионного повреждения было показано, что сокращение зоны инфарктирования тесно ассоциируется с экспрессией TLR 4-го типа [84]. Таким образом, активация и экспрессия TLR рассматриваются как один из основных компонентов инициального иммунно-воспалительного ответа на повреждение.

#### **Роль ядерного фактора транскрипции NF-κB в модуляции ишемического и реперфузионного повреждения**

Активация TLR рассматривается как ключевая сигнальная система, реализующая иммунологический ответ посредством вовлечения в этот процесс ядерного фактора транскрипции каппа-бета (NF-κB). В анимационных моделях была установлена косвенная роль последнего в возникновении СН и ишемического / реперфузионного повреждения [39]. При этом активация NF-κB носит двухфазный характер, достигая пиковых значений на 15 мин и 180 мин после развития острой ишемии [4, 13]. Установлено, что интенсивность повреждения миокарда в экспериментальной модели ишемия / реперфузия можно существенным образом редуцировать посредством ингибирования субъединицы p65 NF-κB и TLR [43], а также используя тройной мутантный IκB, способный полностью предотвращать активацию NF-κB [10]. Аналогичный результат достигается при применении фармакологической блокады NF-κB (ИКК ингибирование) [48]. Интересно, что в экспериментальных условиях [96] удалось продемонстрировать, что делеция субъединицы p50 NF-κB у мышей достаточно эффективно предотвращает возникновение ишемического и реперфузионного повреждения *in vivo*, достигаемого путем лигации левой коронарной артерии на протяжении 24 часов. В целом, нарушения активации NF-κB, осуществляемые через различные его субъединицы (p50, p65) опосредует и пролонгирует



миокардиальное повреждение вследствие острой ишемии / реперфузии. В случае сохранения лигации коронарной артерии на протяжении не менее 1 суток наблюдается повторная активация NF-κB, достигающая пика на 3 сутки [12, 93]. При этом мышцы с делецией субъединицы p50 NF-κB более устойчивы к редукции тотальной насосной функции ЛЖ и его постинфарктной дилатации, что связывается с меньшим накоплением внеклеточного коллагенового матрикса и низкой экспрессией матричной металлопротеиназы-9 (ММП) [2]. Таким образом, ядерный фактор транскрипции NF-κB рассматривается как один из важнейших модуляторов, связывающий иммунно-воспалительную активацию и интенсивность постинфарктного ремоделирования.

#### **Система комплемента**

Система комплемента (СК), активирующаяся классическим или альтернативным (лектиновым) путем, вовлекаемая в реализацию ишемического и / или реперфузионного повреждения миокарда [11], традиционно рассматривается как один из наиболее ранних этапов этого процесса. Вместе с тем, механизмы, непосредственно приводящие к активации СК были идентифицированы сравнительно недавно [12]. Так, в экспериментальных условиях было установлено, что селективный аферез IgM в значительной мере способствует ограничению тяжести ишемического и реперфузионного повреждения. Полагают, что специфической мишенью для IgM могут быть тяжелые цепи миозина IIА и С типов, что было подтверждено в экспериментальных условиях. Кроме того, стало известно, что эндотелиоциты в инфаркт-зависимой артерии после начала периода реперфузии экспрессируют неозпитопы для связывания IgM. Это приводит к активации системы комплемента и играет важную роль в регулировании интенсивности процессов инфильтрации зоны инфаркта нейтрофилами и моноцитами, а также в реализации феномена no-reflow [56]. Кроме того, СК активируется при проведении тромболитической терапии и интервенционных коронарных вмешательствах. В эксперименте установлено, что использование пекселизумаба - специфических человеческих моноклональных антител к C5-компоненту комплемента – позволяет предотвратить активацию СК по альтернативному пути и существенным образом редуцировать объем возможной зоны некроза. В то же время, подобный результат не был подтвержден при проведении специально спланированных контролируемых рандомизированных исследований у пациентов с ОКС, получавших тромболитическую терапию [78, 24]. Все эти данные позволяют предположить, что активация СК, возможно, не является интегральным механизмом, опосредующим интенсивность и тяжесть раннего постинфарктного ремоделирования.

#### **Оксидантный стресс**

Активные формы кислорода, в частности кислородные радикалы, могут принимать непосредственное участие не только в перекисидации липидов, белков и ДНК, как это показано ранее в классических моделях, но и являться триггерами высвобождения цитокинов и хемокинов, модулирующих интенсивность некроза и апоптоза клеток

миокарда [41]. Этот процесс может быть частично обусловлен активацией NF-κB и часто рассматривается как субстрат для последующей реализации постинфарктного кардиоваскулярного ремоделирования, а также редукции локальной и глобальной контрактильной и релаксационной способности миокарда [38, 90]. К настоящему времени достаточно детально описаны механизмы влияния оксидативного стресса на процессы внутриклеточного метаболизма ишемизированного миокарда [44, 58], а также естественные пути нейтрализации этих негативных влияний со стороны антиоксидантных систем, регулирующих внутриклеточный редокс-потенциал [40]. Так, различные естественные антиоксиданты, такие как глутатион пероксидаза, обычно экспрессируются уже в первые минуты острой ишемии и способны принимать участие не только в ограничении ее тяжести, но и реверсии патологического ремоделирования [70, 74]. Тем не менее, избыточная продукция активных радикалов способствует прогрессирующему накоплению внеклеточного коллагенового матрикса и развитию фиброза, прежде всего, за счет стимуляции эндогенных матричных металлопротеиназ. Кроме того, некротические изменения в клетках могут быть непосредственно обусловлены критическим изменением редокс-потенциала, блокирующим эффективное функционирование трансмембранных ионных насосов. С другой стороны, в клиническом аспекте благоприятная роль антиоксидантов в предотвращении прогрессирующего ремоделирования и улучшении исходов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, не нашла реального подтверждения в условиях специально спланированных рандомизированных исследований [75].

#### **Коагуляционный каскад**

К настоящему времени установлено тесная взаимосвязь между некоторыми факторами свертывания крови, такими как II, X, XIII и компонентами «innate» кардиоваскулярной иммунной системы, опосредующей цитокиновый и хемокиновый биосинтез [73]. Для фактора XIII, принимающего участие в финальной стадии образования тромба, доказана способность модулировать миграцию нейтрофилов и моноцитов в зону ишемии и инфарктирования [42, 95]. Интересно, что плазменный уровень фактора XIII существенно снижен в когорте пациентов с высоким риском разрыва стенки ЛЖ в первый месяц после ИМ, а повышение его содержания ассоциируется с улучшением ближайшего прогноза [28, 102].

#### **Цитокины**

Формирование инфаркта миокарда ассоциировано с высвобождением широкого спектра про- и противовоспалительных цитокинов и з иммунно-компетентных клеток, привлекаемых в зону инфарктирования. При этом наиболее мощное влияние в отношении прогрессирования кардиоваскулярного ремоделирования оказывают интерлейкин (ИЛ) -1β, ИЛ-18 и фактор некроза опухолей (ФНО) - альфа. Хорошо известно, что плазменная концентрация и миокардиальная экспрессия ИЛ-1β значительно повышается при ИБС [45], острым инфарктом миокарда [18], дилатационной кардиомиопатией [19, 52], СН [15]. В эксперименте показано, что после лигации коронарной артерии экспрессия





ИЛ-1 $\beta$  в миокарде крыс имеет два пика: в пределах первых 24 часов ишемии и спустя 7 суток – в период максимальной макрофагальной инфильтрации зоны некроза [17]. Тем не менее, роль элевации тканевого и плазменного уровня ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с инфарктом миокарда до конца не уточнена и полностью не ясна. Интересно, что существуют сведения о наличии у ФНО-альфа и ИЛ-1 $\beta$  протективных антиишемических свойств [50, 51, 72]. Предположительно, этот эффект мог быть связан с реверсией активности ММП-3 [89] и снижением интенсивности апоптоза [1, 93]. В эксперименте при фармакологической блокаде специфического рецептора к ИЛ-1 удалось показать существенную редукцию накопления внеклеточного коллагена и инфильтрации фибробластами периинфарктной зоны [53]. Таким образом, ИЛ-1 $\beta$  может принимать активное участие в процессах репарации ткани после ишемического / реперфузионного повреждения.

Экспрессия ФНО-альфа также прогрессивно повышается в зависимости от тяжести поражения миокарда: от индуцированной ишемии до тяжелой застойной СН [8, 21]. Известно, что экспрессия мРНК ФНО-альфа увеличивается у пациентов с СН различной этиологии [15, 83]. По нашим данным плазменное содержание ФНО-альфа в большей мере зависит от тяжести нарушений микроциркуляции, чем от характера постинфарктного ремоделирования. Вместе с тем, между величиной ФВ и уровнем ФНО-альфа у пациентов с СН, перенесших ИМ, обнаруживается устойчивая обратная корреляция. Системная инфузия рекомбинантного ФНО-альфа пациентам с СН негативно отражается на состоянии контрактильной способности миокарда и способствует формированию тяжелой дилатации полостей сердца [76]. Кроме того, содержание ФНО-альфа рассматривается как важный прогностический признак неблагоприятного прогноза СН независимо от величины ФВ ЛЖ [104]. С другой стороны, в экспериментальных условиях был продемонстрирован протективный эффект ФНО-альфа в отношении ишемического и реперфузионного повреждения [25].

#### **Хемокины**

Хемокины, синтезируемые практически всеми иммуннокомпетентными клетками и целым рядом других клеток, включая эндотелиоциты и кератиноциты, чаще всего выступают в роли эндогенных хемоаттрактанов и модуляторов ангиогенеза [37]. В постинфарктном периоде основной причиной повышения синтеза хемокинов является иммунновоспалительная активация [30], часто опосредованная избыточной продукцией цитокинов. Установлено, что интенсивность макрофагальной и нейтрофильной инфильтрации зоны повреждения / некроза в эксперименте непосредственно зависит от пуларесинтезированного ИЛ-8 [49]. Тем не менее, патогенетическая роль хемокинов в процессах репарации после перенесенного инфаркта миокарда до сих пор не вполне ясна.

#### **Роль клеточного звена иммунного ответа в модуляции ишемического и реперфузионного повреждения**

Нейтрофилы являются одним из важнейших клеточных составляющих, опосредующих фагоцитоз, секрецию ци-

токинов, хемокинов, протеаз, прооксидантных факторов, а также регулирующих индукцию процессов клеточной смерти. Привлечение нейтрофилов в зону ишемического повреждения опосредуется их взаимодействием с эндотелиальными и экстравазальными факторами. Наибольшее значение в этом процессе принадлежит семейству адгезивных молекул (E-, L-, P-селектины). Полагают, что именно E- и P-селектины, ограничивая инфильтрацию зоны ишемии нейтрофилами, способствуют снижению интенсивности ишемического и реперфузионного повреждения [60, 68]. Вместе с тем, реализация эффектов адгезивных молекул осуществляется с привлечением некоторых интегринов существенным образом обуславливающих процесс инфильтрации клеточными элементами зоны ишемии и инфарктирования [71]. Так, в экспериментальных условиях получен протективный эффект в отношении реализации ишемического и реперфузионного повреждения, выражающийся в редукции зоны инфаркта, при использовании ингибитора интегрин CD18 [60]. При этом интенсивность накопления нейтрофилов в перифокальной зоне участка ишемии или в области инфарктирования может непосредственно определять интенсивность репаративных процессов [71], ассоциированных с активным высвобождением некоторых цитокинов и факторов роста. Вероятно, этот механизм опосредуется ICAM-1-зависимой адгезией нейтрофилов к кардиомиоцитам, в которой в качестве первичного лиганда выступает CD18-интегрин [69]. Тем не менее, описанный механизм может не иметь определяющего значения для процесса формирования грануляционной ткани [48, 88]. При этом ограничение интегрин-опосредованного поступления макрофагов / моноцитов в область формирующегося рубца тесно ассоциировано с увеличением смертности. Вместе с тем, в контролируемом рандомизированном клиническом исследовании, включавшем в себя 400 пациентов с ОКС, подвергнутых чрезкожной ангиопластике, дополнительное введение специфических антител к рецепторам интегринов CD11/CD18 не отразилось ни на изменении зоны некроза, ни на величине смертности [94]. С другой стороны, попытки использования глюкокортикостероидов, в том числе с минералкортикоидной активностью, с целью предотвращения инфильтративных изменений зоны повреждения, также не привели к позитивному клиническому результату, обнаружив тенденцию к повышению частоты разрыва стенки миокарда в ранний постинфарктный период [67]. В то же время, раннее применение антагонистов альдостерона способствовало существенному и достоверному снижению риска наступления смертельного исхода в постинфарктном периоде [85]. Предполагают, что существенные различия в выживаемости в раннем постинфарктном периоде, связанные с реверсией инфильтративных изменений в зоне инфарктирования, могут быть опосредованы неравнозначным влиянием различных фармакологических стратегий в отношении интенсивности процессов апоптоза / аутофагии [61].

Таким образом, инициальная провоспалительная реакция в постинфарктном периоде носит фазовый характер и тесно ассоциирована с формированием гранулоцитарной



инфильтрации зоны инфарктирования, вследствие контролируемого высвобождения ранних цитокинов / хемокинов с последующей продукцией и накоплением внеклеточного коллагена. При этом последний процесс становится возможным только после реверсии раннего инфилтратата вследствие апоптоза / программируемого некроза гранулоцитов, что сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10, ИЛ-18, трансформирующий фактор роста –бета (ТФР-β) [30]. Предполагают, что именно локальная активация ТФР-β во многом опосредует фазовый характер иммунно-воспалительных изменений в раннем постинфарктном периоде [6]. Так, ТФР-β способствует редукции адгезии лейкоцитов, стимулирует пролиферацию фибробластов и продукцию экстрацеллюлярного матрикса [86]. Вместе с тем, имеются данные о том, что экспрессия ТФР-β существенно возрастает не только при острой ишемии / реперфузионном повреждении миокарда, но и при гипертрофии ЛЖ и СН [11, 101]. Однако именно локальная активность ТФР-β, определяющая уровень продукции специфических металлопротеиназ и интенсивность накопления внеклеточного матрикса, рассматривается как важнейший маркер постинфарктного ремоделирования, ассоциированного с вероятностью выживания в постинфарктном периоде независимо от возраста, гендерной принадлежности пациентов, а также наличия СН [5]. Кроме того, особенно важным является понимание того факта, что утрата «интактности» перинфарктной зоны может быть в значительной мере опосредована не только механическими причинами, но и экспрессией промитотических и провоспалительных факторов [31, 46, 55, 92].

#### Матричные металлопротеиназы

Семейство матричных металлопротеиназ (ММП) насчитывает 25 изоформ цинксодержащих протеаз, осуществляющих деградацию экстрацеллюлярного матрикса [63]. В зависимости от особенностей структуры основного домена и превалирующего эффекта все ММП распределяются на четыре группы: коллагеназы, желатиназы, стромелизин и мембран-ассоциированные ММП. У здоровых лиц уровень активности ММП достаточно низкий, тогда как провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа) и факторы роста (ТФР-β, эпидермальный фактор роста, фактор роста тромбоцитов) способствуют существенному увеличению их синтеза, а ИЛ-4 и гепарин приводят к редукции их экспрессии. При этом конечный результат модуляции уровня активности ММП может зависеть от вида ткани и изоформы ММП [63, 64]. При проведении экспериментальных и клинических исследований было установлено, что после ИМ экспрессия ММП начинает возрастать уже через несколько часов и хорошо коррелирует с тяжестью вентрикулярного ремоделирования. Так, активность ММП-1 достигает максимума через 1 час после формирования зоны инфарктирования, а уровень ММП-2 и ММП-9 проявляет двухфазный характер с максимумами на 6 ч и 4 суток [77]. Если активность ММП-2 ассоциируется с тяжестью нарушений пространственной архитектоники миокарда, то ММП-9 в большей мере отражает объем сформировавшейся

зоны инфарктирования [80]. По нашим данным плазменный уровень циркулирующего стромелизина-1 (ММП-3) хорошо коррелирует с величиной ФВ ЛЖ, тяжестью нарушений локальной контрактильной и релаксационной способности миокарда и величиной постинфарктной дилатации полости ЛЖ. Кроме того, уровень ММП может возрастать после проведения тромболитической терапии или коронарной инвазивной интервенционной процедуры [20]. С другой стороны, благоприятное влияние ингибиторов АПФ и статинов в отношении ограничения постинфарктного ремоделирования миокарда тесно ассоциируется с их способностью супрессировать активность ММП [23]. Таким образом, система ММП привлекают большое внимание исследователей именно возможностью достаточно точной оценки локальной активности пролиферативных систем при помощи мониторинга плазменной концентрации различных изоформ ММП.

В заключение необходимо отметить, что среди достаточно большого объема факторов, опосредующих реализацию процессов кардиального ремоделирования у больных после перенесенного ИМ, наиболее реальным кандидатом для оценки индивидуального риска возникновения неблагоприятных морфо-функциональных изменений миокарда являются ММП, преимущественно циркулирующий стромелизин-1 (ММП-3) и ММП-2. В то же время, требуется продолжать исследования в этом направлении, поскольку ни один из детектируемых биологических маркеров постинфарктного ремоделирования не удовлетворяет условиям близким к идеальным. Кроме того, не решен вопрос о возможности мониторинга плазменных концентраций описанных выше факторов роста, цитокинов, хемокинов, компонентов системы комплемента и продуктов оксидантного стресса, ММП, а также мессенджеров провоспалительного ответа с целью идентификации пациентов с высоким риском возникновения фенотипически и прогностически неблагоприятных форм кардиального ремоделирования на ранних стадиях этого процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. A role for caspase-1 in heart failure / Merkle S., Frantz S., Schon M. P. [et al.] // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 100. – P. 645–653.
2. Absence of NF-kappaB subunit p50 improves heart failure after myocardial infarction / Frantz S., Hu K., Bayer B. [et al.] // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20. – P. 1918–1920.
3. Akira S. Pathogen recognition and innate immunity / Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. // *Cell.* – 2006. – Vol. 124. – P. 783–801.
4. An essential role for NF-kappaB in the cardioadaptive response to ischemia / Morgan E. N., Boyle E. M. Jr., Yun W. [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 68. – P. 377–382.
5. Ashcroft G. S. Aging is associated with reduced deposition of specific extracellular matrix components, an upregulation of angiogenesis, and an altered inflammatory response in a murine incisional wound healing model / Ashcroft G. S., Horan M. A., Ferguson M. W. // *J. Invest. Dermatol.* – 1997. – Vol. 108. – P. 430–437.
6. Border W. A. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis / Border W. A., Noble N. A. // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 1286–1292.
7. Braunwald E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2148–2159.
8. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha / Bryant D., Becker L., Richardson J. [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1375–1381.



9. Cardiac remodelling and failure: From molecules to man (Pt. III) / Fedak P. W. M., Verma S., Weisel R. D. [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* – 2005. – Vol. 14. – P. 109–119.
10. Cardiac-specific blockade of NF-kappaB in cardiac pathophysiology: differences between acute and chronic stimuli in vivo / Brown M., McGuinness M., Wright T. [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. H466–H476.
11. Carroll M. C. Linkages of innate and adaptive immunity / Carroll M. C., Prodeus A. P. // *Curr. Opin. Immunol.* – 1998. – Vol. 10. – P. 36–40.
12. Caught in the act: in vivo molecular imaging of the transcription factor NF-kappaB after myocardial infarction / Tillmanns J., Carlsen H., Blomhoff R. [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – Vol. 342. – P. 773–774.
13. Chandrasekar B. Induction of nuclear factor kappaB and activation protein 1 in postischemic myocardium / Chandrasekar B., Freeman G. L. // *FEBS Lett.* – 1997. – Vol. 401. – P. 30–34.
14. Changes in extracellular matrix and in transforming growth factor beta isoforms after coronary artery ligation in rats / Deten A., Holzl A., Leicht M. [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2001. – Vol. 33. – P. 1191–1207.
15. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension / Testa M., Yeh M., Lee P. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 964–971.
16. Circulating Stromelysin-1 (MMP-3): a novel predictor of LV dysfunction, remodelling and all-cause mortality after acute myocardial infarction / Kelly D., Cockerill G., Ng L. L. [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 10, N 2. – P. 133–139.
17. Cytokine mRNA expression in postischemic/reperfused myocardium / Herskowitz A., Choi S., Ansari A. A., Wesselingh S. // *Am. J. Pathol.* – 1995. – Vol. 146. – P. 419–428.
18. Cytokine signaling during myocardial infarction: sequential appearance of IL-1 beta and IL-6 / Guillen I., Blanes M., Gomez-Lechon M. J., Castell J. V. // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 269. – P. R229–R235.
19. Detection of interleukin 1 and interleukin-1-receptor mRNA in human heart by polymerase chain reaction / Han R., Ray P., Baughman K., Feldman A. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1991. – Vol. 181. – P. 520–523.
20. Differential expression of matrix metalloproteinases after stent implantation and balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit / Feldman L. J., Mazighi M., Scheuble A. [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 3117–3122.
21. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha / Kubota T., McTiernan C. F., Frye C. S. [et al.] // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81. – P. 627–635.
22. Dorn G. W. II. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodelling / G. W. Dorn // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 465–473.
23. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on collagenolytic enzyme activity in patients with acute myocardial infarction / Papadopoulos D. P., Economou E. V., Makris T. K. [et al.] // *Drugs Exp. Clin. Res.* – 2004. – Vol. 30. – P. 55–65.
24. Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in myocardial infarction treated with thrombolytics (COMPLY) trial / Mahaffey K. W., Granger C. B., Nicolau J. C. [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 1176–1183.
25. Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction / Kurrelmeyer K. M., Michael L. H., Baumgarten G. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 5456–5461.
26. Ertl G. Healing after myocardial infarction / Ertl G., Frantz S. // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 66. – P. 22–32.
27. Factor XIII deficiency causes cardiac rupture, impairs wound healing, and aggravates cardiac remodeling in mice with myocardial infarction / Nahrendorf M., Hu K., Frantz S. [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1196–1202.
28. Factor XIII A-V34L and factor XIII B-H95R gene variants: effects on survival in myocardial infarction patients / Gemmati D., Federici F., Campo G. [et al.] // *Mol. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 112–120.
29. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) study / R. Ferrari // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 659–666.
30. Frangogiannis N. G. The mechanistic basis of infarct healing / N. G. Frangogiannis // *Antioxid Redox Signal.* – 2006. – Vol. 8. – P. 1907–1939.
31. Frantz S. Innate immunity and the heart / Frantz S., Bauersachs J., Kelly R. A. // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11. – P. 1279–1290.
32. Frantz S. Mechanisms of disease: toll-like receptors in cardiovascular disease / Frantz S., Ertl G., Bauersachs J. // *Nat. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 4. – P. 444–454.
33. Frantz S. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation / Frantz S., Bauersachs J., Ertl G. // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 474–481.
34. Frantz S. Role of TLR-2 in the activation of nuclear factor-kappa B by oxidative stress in cardiac myocytes / Frantz S., Kelly R. A., Bourcier T. // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 5197–5203.
35. Frantz S. Toll-like receptor signaling in the ischemic heart / Frantz S., Ertl G., Bauersachs J. // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 5772–5779.
36. Gallucci S. Natural adjuvants: endogenous activators of dendritic cells / Gallucci S., Lolkema M., Matzinger P. // *Nat. Med.* – 1999. – Vol. 5. – P. 1249–1255.
37. Gillitzer R. Chemokines in cutaneous wound healing / Gillitzer R., Goebeler M. // *J. Leukoc. Biol.* – 2001. – Vol. 69. – P. 513–521.
38. Grieve D. J. Oxidative stress in heart failure. More than just damage / Grieve D. J., Shah A. M. // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 2161–2163.
39. Hall G. Regulating the regulator: NF-kappaB signaling in heart / Hall G., Hasday J. D., Rogers T. B. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 580–591.
40. Hill M. F. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats / Hill M. F., Singal P. K. // *Am. J. Pathol.* – 1996. – Vol. 148. – P. 291–300.
41. Hori M. Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction / Hori M., Nishida K. // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 457–464.
42. Immediate mineralocorticoid receptor blockade improves myocardial infarct healing by modulation of the inflammatory response / Fraccarollo D., Galuppo P., Schraut S. [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 905–914.
43. In vivo transfection of cis element ‘decoy’ against nuclear factor-kappaB binding site prevents myocardial infarction / Morishita R., Sugimoto T., Aoki M. [et al.] // *Nat. Med.* – 1997. – Vol. 3. – P. 894–899.
44. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure / Heymes C., Bendall J. K., Ratajczak P. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 2164–2171.
45. Increased serum concentrations of interleukin-1 beta in patients with coronary artery disease / Hasdai D., Scheinowitz M., Leibovitz E. [et al.] // *Heart.* – 1996. – Vol. 76. – P. 24–28.
46. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodelling / Nian M., Lee P., Khaper N., Liu P. // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 1543–1553.
47. Ingwall J. S. Energy metabolism in heart failure and remodelling / J. S. Ingwall // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 412–419.
48. Inhibition of IkappaB phosphorylation in cardiomyocytes attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury / Onai Y., Suzuki J., Kakuta T. [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 63. – P. 51–59.



49. Inhibition of interleukin-8 blocks myocardial ischemia-reperfusion injury / Boyle E. M. Jr, Kovacich J. C., Hebert C. A. [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1998. – Vol. 116. – P. 114–121.
50. Interleukin 1 alpha-induced expression of manganous superoxide dismutase reduces myocardial reperfusion injury in the rat / Nogae C., Makino N., Hata T. [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1995. – Vol. 27. – P. 2091–2099.
51. Interleukin 1 pretreatment decreases ischemia/reperfusion injury / Brown J. M., White C. W., Terada L. S. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol. 87. – P. 5026–5030.
52. Interleukin-1 in myocardium and coronary arteries of patients with dilated cardiomyopathy / Francis S. E., Holden H., Holt C. M., Duff G. W. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1998. – Vol. 30. – P. 215–223.
53. Interleukin-1 receptor type I signaling critically regulates infarct healing and cardiac remodeling / Bujak M., Dobaczewski M., Chatila K. [et al.] // Am. J. Pathol. – 2008. – Vol. 173. – P. 57–67.
54. Janeway C. A. Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology / C. A. Jr. Janeway // Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol. – 1989. – Vol. 54, pt. 1. – P. 1–13.
55. Jugdutt B. I. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? / B. I. Jugdutt // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1395–1403.
56. Kinetics of C5a release in cardiac lymph of dogs experiencing coronary artery ischemia-reperfusion injury / Dreyer W. J., Michael L. H., Nguyen T. [et al.] // Circ. Res. – 1992. – Vol. 71. – P. 1518–1524.
57. Kobayashi T. Calcium, thin filaments, and the integrative biology of cardiac contractility / Kobayashi T., Solaro R. J. // Ann. Rev. Physiol. – 2005. – Vol. 67. – P. 39–67.
58. Left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice with targeted deletion of the NADPH oxidase subunit gp91(Phox) / Frantz S., Brandes R. P., Hu K. [et al.] // Basic. Res. Cardiol. – 2006. – Vol. 101. – P. 127–132.
59. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion / McKay R. G., Pfeffer M. A., Pasternak R. C. [et al.] // Circulation. – 1986. – Vol. 74. – P. 693–702.
60. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules in a chronic murine model of myocardial reperfusion injury / Jones S. P., Trocha S. D., Strange M. B. [et al.] // Am. J. Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. H2196–H2201.
61. Mani K. Programmed cell death in cardiac myocytes: strategies to maximize post-ischemic salvage / K. Mani // Heart Fail Rev. – 2008. – Vol. 13. – P. 193, 299.
62. Mann D. L. Pathophysiology of heart failure / D. L. Mann // Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine / eds.: Libby P., Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P. – 8th ed. – Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. – P. 541–560.
63. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: A new approach to prevent heart failure? / Creemers E. E., Cleutjens J. P., Smits J. F., Daemen M. J. // Circ Res. – 2001. – Vol. 89. – P. 201–210.
64. Mauviel A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression / A. Mauviel // J. Cell. Biochem. – 1993. – Vol. 53. – P. 288–295.
65. Mechanisms of disease: ion channel remodeling in the failing ventricle / Nass R. D., Aiba T., Tomaselli G. F., Akar F. G. // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2008. – Vol. 5. – P. 196–207.
66. Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: Evidence for activation by proinflammatory mediators / Rajavashisth T. B., Xu X. P., Jovinge S. [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 3103–3109.
67. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction / Giugliano G. R., Giugliano R. P., Gibson C. M., Kuntz R. E. // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91. – P. 1055–1059.
68. Monoclonal antibody to L-selectin attenuates neutrophil accumulation and protects ischemic reperfused cat myocardium / Ma X. L., Weyrich A. S., Lefer D. J. [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 649–658.
69. Mouse model of myocardial remodeling after ischemia: role of intercellular adhesion molecule-1 / Metzler B., Mair J., Lercher A. [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 49. – P. 399–407.
70. NADPH oxidase-dependent redox signalling in cardiac hypertrophy, remodeling and failure / Murdoch C. E., Zhang M., Cave A. C., Shah A. M. // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 71. – P. 208–215.
71. Neutrophil depletion limited to reperfusion reduces myocardial infarct size after 90 min of ischemia. Evidence for neutrophil-mediated reperfusion injury / Litt M. R., Jeremy R. W., Weisman H. F. [et al.] // Circulation. – 1989. – Vol. 80. – P. 1816–1827.
72. Neutrophils contribute to TNF induced myocardial tolerance to ischaemia / Brown J. M., Anderson B. O., Repine J. E. [et al.] // J. Mol. Cell Cardiol. – 1992. – Vol. 24. – P. 485–495.
73. Opal S. M. Bench-to bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis / Opal S. M., Esmon C. T. // Crit. Care. – 2003. – Vol. 7. – P. 23–38.
74. Overexpression of glutathione peroxidase prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice / Shiomi T., Tsutsui H., Matsusaka H. [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 544–549.
75. Oxidative stress and heart failure / Byrne J. A., Grieve D. J., Cave A. C., Shah A. M. // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 2003. – Vol. 96. – P. 214–221.
76. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / Bozkurt B., Kribbs S. B., Clubb F. J. Jr. [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1382–1391.
77. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes / Kai H., Ikeda H., Yasukawa H. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 368–372.
78. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial / Granger C. B., Mahaffey K. W., Weaver W. D. [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1184–1190.
79. Pfeffer M. A. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / M. A. Pfeffer // Ann. Rev. Med. – 1995. – Vol. 46. – P. 455–466.
80. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / Kelly D., Cockerill G., Ng L. L. [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 711–718.
81. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: Correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction / Squire I. B., Evans J., Ng L. L. [et al.] // J. Card. Fail. – 2004. – Vol. 10. – P. 328–333.
82. Preconditioning reduces tissue complement gene expression in the rabbit isolated heart / Tanhehco E. J., Yasojima K., McGeer P. L. [et al.] // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277. – P. H2373–H2380.
83. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) / Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27. – P. 1201–1206.
84. Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in toll-like receptor 4-deficient mice / Oyama J., Blais C. Jr., Liu X. [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 784–789.
85. Role of aldosterone blockade for treatment of heart failure and post-acute myocardial infarction / Greenberg B., Zannad F., Pitt B. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 34F–40F.
86. Rosenkranz S. TGF-beta1 and angiotensin networking in cardiac remodeling / S. Rosenkranz // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 63. – P. 423–432.





87. *Seidman J. G.* Genetic factors in myocardial disease. Pathophysiology of heart failure / *Seidman J. G., Pyeritz R. E., Seidman C. E.* // Braunwald's Heart Disease : a Textbook of Cardiovascular Medicine / eds. : *Libby P., Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P.* – 8th ed. – Philadelphia : Saunders Elsevier; 2008. – P. 111–123.
88. *Simpson D. M.* The neutrophilic leukocyte in wound repair: a study with antineutrophil serum / *Simpson D. M., Ross R.* // *J. Clin. Invest.* – 1972. – Vol. 51. – P. 2009–2023.
89. *Spinale F. G.* Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function / *F. G. Spinale* // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87. – P. 1285–1342.
90. Study of the mechanisms of hydrogen peroxide and hydroxyl free radical-induced cellular injury and calcium overload in cardiac myocytes / *Josephson R. A., Silverman H. S., Lakatta E. G.* [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266. – P. 2354–2361.
91. Subcellular remodelling may induce cardiac dysfunction in congestive heart failure / *Dhalla N. S., Saini-Chohan H. K., Rodriguez-Leyva D.* [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 429–438.
92. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors / *Y. Sun* // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 482–490.
93. Targeted deletion of caspase-1 reduces early mortality and left ventricular dilatation following myocardial infarction / *Frantz S., Ducharme A., Sawyer D.* [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2003. – Vol. 35. – P. 685–694.
94. The effect of blockade of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: the results of the HALT-MI study / *Faxon D. P., Gibbons R. J., Chronos N. A.* [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1199–1204.
95. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions / *Nahrendorf M., Swirski F. K., Aikawa E.* [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 3037–3047.
96. Tissue-specific effects of the nuclear factor  $\{\kappa\}$ B subunit p50 on myocardial ischemia–reperfusion injury / *Frantz S., Tillmanns J., Kuhlencordt P. J.* [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171. – P. 507–512.
97. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium / *Frantz S., Kobzik L., Kim Y. D.* [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 104. – P. 271–280.
98. Toll-like receptor-2 modulates ventricular remodeling after myocardial infarction / *Shishido T., Nozaki N., Yamaguchi S.* [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2905–2910.
99. Toll-like receptor-4 modulates survival by induction of left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice / *Riad A., Jager S., Sobirey M.* [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 6954–6961.
100. Transforming growth factor beta inhibition increases mortality and left ventricular dilatation after myocardial infarction / *Frantz S., Hu K., Adamek A.* [et al.] // *Basic. Res. Cardiol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 485–492.
101. Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats / *Kawahara F., Kai H., Tokuda K.* [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 130–135.
102. Transglutaminase activity in acute infarcts predicts healing outcome and left ventricular remodelling: implications for FXIII therapy and antithrombin use in myocardial infarction / *Nahrendorf M., Aikawa E., Figueiredo J. L.* [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 445–454.
103. Tsutsui H. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling / *Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S.* // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 449–456.
104. Tumor necrosis factor-alpha and mortality in heart failure: a community study / *Dunlay S. M., Weston S. A., Redfield M. M.* [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 625–631.
105. van Bilsen M. Metabolic remodeling of the failing heart: beneficial or detrimental? / *van Bilsen M., van Nieuwenhoven F. A., van der Vusse G. J.* // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 420–428.

**Сведения об авторах:**

Березин А.Е., д.мед.н., доцент кафедры внутренних болезней-2 ЗГМУ.

Панасенко Т.А., аспирант кафедры внутренних болезней-2 ЗГМУ.

**Адрес для переписки:**

Панасенко Татьяна Александровна. 69121, г. Запорожье, ул. Днепровские пороги, 35, кв.152, тел. 283-63-82.

E-mail: panaseja@mail.ru