

РОЛЬ КОМПОНЕНТІВ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ В РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ (огляд літератури)*

Котелюх М. Ю., Кравчун П. Г.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна,
Кафедра внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології
akte15@ukr.net

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

| | |
|--|---|
| ГЛШ — гіпертрофія лівого шлуночка | ММП-13 — матриксна металопротеїназа-13 |
| ІМ — інфаркт міокарда | ММП-14 — матриксна металопротеїназа-14 |
| ІХС — ішемічна хвороба серця | ММП-16 — матриксна металопротеїназа-16 |
| ММП — матриксна металопротеїназа | ТІМП — тканинний інгібітор металопротеїнази |
| ММП-1 — матриксна металопротеїназа-1 | ТІМП-1 — тканинний інгібітор металопротеїнази-2 |
| ММП-2 — матриксна металопротеїназа-2 | ТІМП-2 — тканинний інгібітор металопротеїнази-2 |
| ММП-3 — матриксна металопротеїназа-3 | ТІМП-3 — тканинний інгібітор металопротеїнази-3 |
| ММП-7 — матриксна металопротеїназа-7 | ТІМП-4 — тканинний інгібітор металопротеїнази-4 |
| ММП-8 — матриксна металопротеїназа-8 | ТнС — тенасцин С |
| ММП-9 — матриксна металопротеїназа-9 | TNF- α — фактор некрозу пухлини- α |
| ММП-12 — матриксна металопротеїназа-12 | ЦД — цукровий діабет |
| | α -SMA — α -smooth muscle actin (α -актин гладких м'язів) |

Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає перше місце серед хвороб системи кровообігу та є однією з головних причин інвалідності і смертності населення в країнах західної Європи й Україні [6]. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу — істотний чинник, що обумовлює несприятливий перебіг ІХС [34].

За показниками REACH-реєстру (реєстр

клінічних ознак атеросклерозу) встановлено, що летальність хворих на інфаркт міокарда (ІМ) без ЦД 2 типу становить лише 8,6% порівняно 16,1% хворих на ІМ та ЦД 2 типу відповідно ($p < 0,01$) [41, 65]. Таким чином, згідно з дослідженням, зростає летальність хворих на гострий інфаркт міокарда з ЦД 2 типу, що може бути зумовлено

*Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології і алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні, імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума» (№ держреєстрації 0111U003389; 2014-2016 рр.).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 07.11.2015.

тяжкістю гострого інфаркту міокарда із супутньою патологією.

Метою дослідження є аналіз літературних джерел щодо впливу матриксних металопротеїназ, тканинних інгібіторів металопротеїназ і тенасцину С на розвиток та тяжкість гострого інфаркту міокарда у хворих на ЦД 2 типу.

Запалення й ангіогенез виникають у патологічних умовах, зокрема таких як атеросклероз, діабет і артрит. У разі порушення вуглеводного обміну виявляється хронічне запалення, що супроводжується експресією молекул адгезії або прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлини- α (TNF- α), моноцитарного хемоатрактантного білка-1 і прикріпленням моноцитів до ендотелію колатеральних судин. Активовані моноцити змінюють баланс у системі матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів, результатом чого є деструкція внутрішньої еластичної мембрани судин і міжклітинного матриксу. При збереженні тиску на стінку судин відбувається збільшення їх діаметру. Гомеостаз компонентів позаклітинного матриксу сприяє завершенню запального процесу та швидкому відновленню тканин [4, 22, 35, 37].

На думку вчених [2] особливостями ремоделювання серця у хворих на гострий інфаркт міокарда та супутній ЦД 2 типу є дилатація лівого шлуночка, лівого передсердя та правого шлуночка, збільшення індексу сферичності, систолічна дисфункція лівого шлуночка та лівого передсердя, міокардіальний стрес та жорсткість міокарда. Ремодювання серця у хворих на ЦД 2 типу та перенесений інфаркт міокарда пов'язані з показниками вуглеводного обміну та параметрами кардіогемодинаміки. Під час дослідження виявлені прямі кореляційні зв'язки між кінцево-діастолічним індексом лівого шлуночка та рівнем глюкози, індексом жорсткості міокарда та рівнем інсуліну, а також зворотній кореляційний зв'язок між фракцією викиду і глікозильованим гемоглобіном.

Згідно із концепцією Л. С. Барбараша, А. А. Азарова, наявність ЦД 2 типу в пацієнтів на ІМ асоціюється із складним багатосудинним ураженням коронарних артерій. Таким чином, неповна реваскуляризація коронарних артерій може мати несприятливий

прогноз гострого інфаркту міокарда у хворих на ЦД 2 типу [1].

Відомо, що під час гіперглікемії порушується структура міжклітинного матриксу і базальної мембрани [3]. Причиною є розвиток інсулінорезистентності, яка зумовлює активацію компонентів позаклітинного матриксу: матриксних металопротеїназ (ММП) та тканинних інгібіторів металопротеїназ (ТІМП) що призводить до ремоделювання базальної мембрани і міжклітинної речовини при ЦД.

Тенасцин С (TnС) — позаматріксний білок, який відіграє певну роль у розвитку серцево-судинних захворювань, а саме: регулюванні поведінки клітин та матриксної організації в ремодюванні тканин, диференціюванні кардіоміоцитів, ангіогенезі. TnС виникає в крові під час патологічних станів, таких як міокардит, інфаркт міокарда, кардіальний фіброз, атеросклероз, аневризма серця [17, 19, 30, 32].

Рівень TnС виражений при запаленні і грануляції в експериментальній моделі гострого інфаркту міокарда. Інформативність цього показника підвищується внаслідок локалізації між нормальною тканиною та зоною некрозу. На думку вчених [17] TnС може послабити сильну адгезію кардіоміоцитів, реорганізувати їх форму і розміщення. Пружні властивості TnС молекули свідчать про те, що він може діяти як молекулярний амортизатор для захисту клітин від руйнівних механічних напружень. Крім того, у роботі, що недавно виконана, автори зазначили значну роль TnС у регенерації кардіоміоцитів [17]. Фібробластичні клітини, що виділені з різних зон, стали протофібробластами, які рухаються від непошкодженої зони в зону некрозу і диференціюються в альфа-актин гладких м'язів (α -smooth muscle actin, α -SMA) — позитивні міофібробласти. Завдяки синтезу колагену міофібробласти сприяють загоєнню рани. Під час загоєння тканини міокарда, основним джерелом TnС є інтерстиціальні фібробласти, що знаходяться в безпосередній близькості від пошкоджених кардіоміоцитів, але самі кардіоміоцити не синтезують TnС. Спочатку α -SMA-негативні інтерстиціальні клітини здійснюють експресію TnС, а потім α -SMA-позитивні

тивні міофібробласти виникають в області експресії TnС. В експерименті TnС спрощує міграцію і експресію α -SMA серцевих фібробластів. Крім того, поява міофібробластів у пошкоджених ділянках затримується в області експресії TnС. Таким чином, передбачається, що TnС, синтезовані інтерстиціальними клітинами на ранній фазі, викликають диференціацію міофібробластів і сприяють міграції в пошкоджені ділянки міокарда [17].

Гіпотетично тенасцин С може захистити кардіоміоцити в пограничній зоні, як амортизатор. Однак експериментально це не підтверджено і, нині проводяться наукові дослідження в означеному напрямку. Експериментально доведено, що тенасцин С послаблює негативний вплив ремоделювання шлуночка і поліпшує серцеву функцію після інфаркту міокарда [14, 16, 18].

Останні дослідження довели, що, з одного боку, TnС послаблює адгезію клітин, активує матриксні металопротеїнази та посилює запальні реакції. З іншого боку, збільшення міофібробластів і фіброзу повинні перешкоджати виникненню шлуночкової дилатації. Останнє дослідження засвідчило, що видалення TnС значно знижує шлуночкове ремоделювання і поліпшує серцеву функцію після перенесеного гострого інфаркту міокарда. Тому, вважається, що TnС може бути показником для ремоделювання лівого шлуночка та предиктором кардіальних випадків розвитку серцевої недостатності [36].

Згідно з дослідженням [33] рівень TnС збільшується у хворих на ІМ порівняно з пізнім інфарктом міокарда та контрольною групою. Слід відзначити, що рівень TnС підвищується у хворих із ремоделюванням лівого шлуночка порівняно з контрольною групою.

На основі проведеного імуногістохімічного аналізу міокарда хворих учені [23, 25] з'ясували, що рівень тенасцину С збільшується на 4–6 день після ІМ біля зони пошкодження тканини міокарда. Після 2–4 тижнів перенесеного ІМ на периферії зони пошкодження тенасцин С не виявляється, а також важливо зазначити, що, на відміну від фібрoneктину, тенасцин С виникає на периферії зони некрозу. Також відомо, що ан-

тиадгезійні властивості тенасцину С протидіють адгезивним функціям фібрoneктину. Отже, обидві молекули функціонують як «співучасники» при ремоделюванні тканини міокарду [25].

Останні експериментальні дослідження свідчать, що після гострого інфаркту міокарда підвищуються рівні матриксної металопротеїнази-7 (ММП-7) і матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9). Скринінг тканини лівого шлуночка показав, що тенасцин С підвищується після перенесеного ІМ. Представлені дані доводять, що тенасцин С є природним субстратом для ММП-7 і ММП-9, видалення яких поліпшує ремоделювання лівого шлуночка після ІМ. Рівень тенасцину С у сироватці крові та визначення плазмової ММП-9 вищій у хворих з ремоделюванням лівого шлуночка. Обидва показники зменшуються у пацієнтів зі зворотнім розвитком фіброзу лівого шлуночка, а також ММП-9 розщеплює тенасцин С [25].

Аналіз літературних джерел свідчить [10, 11, 13, 15], що показники позаклітинного матриксу передають позаклітинні механічні сигнали кардіоміоцитам. Кардіальні фібробласти є основним джерелом регулятивних білків — матриксних металопротеїназ, що можуть знизити білки позаклітинного матриксу та їх інгібітори — тканинні інгібітори металопротеїназ. Баланс між функціями ММП і ТІМП має вирішальне значення в підтримці гомеостазу позаклітинного матриксу. ММП — це цинк-залежні ферменти, які синтезуються як неактивні (про-ММП), і можуть бути активовані через видалення амінокислотичного кінцевого домену пропептиду й експозиції каталітичного домену. Нині ремоделюванню міокарду сприяють: матриксна металопротеїназа-1 (ММП-1), матриксна металопротеїназа-2 (ММП-2), матриксна металопротеїназа-3 (ММП-3), матриксна металопротеїназа-8 (ММП-8), матриксна металопротеїназа-9 (ММП-9), матриксна металопротеїназа-12 (ММП-12), матриксна металопротеїназа-13 (ММП-13). Наприклад, ММП-13, яка належить до колагену типів I, II і III, може зменшувати білки позаклітинного матриксу: фібрoneктин, ламінін та фібрилярний колаген типу I. Тканинний інгі-

бітор металопротеїнази-2 (ТІМП-2), тканинний інгібітор металопротеїнази-3 (ТІМП-3) і тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (ТІМП-4) синтезується, а тканинний інгібітор металопротеїнази-1 (ТІМП-1) експресується на низьких рівнях у здоровому серці, але його рівень збільшується під час хвороби серця.

Експресія ММП моноцитами/макрофагами може призвести до розриву атеросклеротичної бляшки та розвитку інфаркту міокарда. Диференційовані макрофаги через простагландин-залежний шлях активують ММП. Крім того, останні дані свідчать про те, що різні фенотипи макрофагів можуть впливати на ММП та їх інгібітори [29].

На основі аналізу експериментального дослідження [38] з'ясовано, що рівень ММП-9 підвищується протягом 24 годин після ІМ. Але, починаючи з 4 доби, зменшується порівняно з рівнем ММП-2, активність якої починає швидко збільшуватися з 4 дня, досягаючи максимуму на 7 день після ІМ. Рівень ММП-3 сягає максимуму через 4 дні після ІМ і залишається активною протягом 14 днів. Рівень ММП-1 помірно підвищений на 3-й день і знижується до нормального на 7 добу після ІМ. Активність ММП-9 і ММП-2 залежить від часу ІМ та його ускладнень, а саме: розриву міокарда.

Рівень ТІМП-1 та ТІМП-2 значно збільшується протягом 3 днів після інфаркту міокарда, однак ТІМП-2 змінюється саме на 2, 5 і 16 тижні після інфаркту міокарда. Існують деякі розбіжності щодо активності структури ММП і ТІМП між різними добовими термінами після інфаркту міокарда [38].

Слід зазначити, що після досягнення свого піку протягом перших 7 днів після інфаркту міокарда активність ММП-9 і ММП-2 знижується, але залишається значно підвищеною між 7 та 14 днями порівняно з початковим рівнем. Поширення та інфільтрація міофіброblastів можуть призвести до підвищення рівня ММП-2 на 14 день у хворих, які перенесли ІМ. Активність ММП-3 і ММП-13 залишається підвищеною в цьому проміжку часу після ІМ, але механізми цих протеїназ донині не вивчено. Рівень ММП-8 підвищується з 14 дня після ІМ та залишається підвищеним на 5, 8 і 16 тижнях

після ІМ. ММП і ТІМП відіграють важливу роль у процесі ремоделювання лівого шлуночка, а при перевірці через 8 тижнів після ІМ знижуються [38].

Chan D. et al. [8] зазначають, що підвищені рівні ММП-9 і ММП-2 виявлено у хворих з уперше встановленим ІМ, а у хворих з повторним ІМ дані показники не вивчалися. Також важливо зазначити, що рівні ММП-9, ММП-2 призводять до розвитку дилатації лівого шлуночка і серцевої недостатності, а рівень ММП-2 асоціюється з незадовільним прогнозом ІМ.

За літературними даними відомо, що рівні ММП-2, ММП-9 залишаються підвищеними після ангіопластики рестеноза, позитивна регуляція матриксної металопротеїнази-14 (ММП-14) і матриксної металопротеїнази-16 (ММП-16) спричиняє активацію ММП-2 і ММП-9, ТІМП-1 і залишається незмінною або підвищеною в атеросклеротичних бляшках, а ММП-1, ММП-3 підвищуються при атеросклерозі. ММП може модулювати апоптоз через розщеплення TNF- α , Fas-ліганд та їх рецепторів. Наприклад, ММП-1, ММП-2, ММП-9, ММП-8, ММП-13 розщеплюють про-TNF- α . Показник ТІМП-4 стимулює апоптоз, але механізм понині залишається невідомим [28, 29, 39, 40].

Відомо, що колаген є головним структурним компонентом атеросклеротичних бляшок, а зникнення інтерстиціального колагену дестабілізує атеросклеротичні бляшки. Доведено, що ММП-1, ММП-7, ММП-12 та ММП-13 наявні при розриві атеросклеротичної бляшки, спричиняють тромбоз та розвиток інфаркту. ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-4 пригнічує ММП і, таким чином, має здатність регулювати пошкодження судин [9].

При дослідженні FINRISK 97, що проводилося на протязі 10-річного періоду з 1997 по 2007 роки виявлено 1413 осіб із серцево-судинними захворюваннями, а саме: гострим інфарктом міокарда, інсультом та серцево-судинною смертністю. При цьому рівні ММП-7, ММП-8, ММП-13 були підвищеними у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, ТІМП-1 підвищувався при гострому коронарному синдромі та ІМ. Ре-

зультати з проспективного дослідження серед населення засвідчили, що концентрація ММП-8 у сироватці крові залишається високою і пов'язана з кардіоваскулярним ризиком летальності. Також висока концентрація ММП-13 знаходилась в макрофагах атеросклеротичних бляшок. Незважаючи на це, автори [31, 37] не виявили будь-якої асоціації між рівнем ММП-13 та зниженням кардіоваскулярних подій.

На думку вчених [24], ТІМП регулюють різні процеси, зокрема ММП. Важливо зазначити, що ТІМП-1, ТІМП-4 контролюють проліферацію клітин та апоптоз за допомогою механізму, незалежного від процесів гальмування ММП. Донині залишається недостатньо вивченим ТІМП-4, котрий виявляється у хворих на захворювання серця, нирок, підшлункової залози, товстої кишки, сім'яників, головного мозку і жирової тканини.

Атеросклероз [7] має тенденцію до прогресування у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Автори визначили показники ММП-9, ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3, ТІМП-4 у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням сонної артерії при наявності та відсутності ЦД 2 типу. Підвищена експресія ММП спостерігається порівняно з недостатньо вираженими показниками ТІМП, особливо рівня ТІМП-3 у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Проведене дослідження [21] про імплантацію стента, в якому підвищені ММП-2 і ММП-9. Після імплантації стента рівень ММП-2 та ММП-9 поступово знижувався на 12, 24 і 48 годині. Концентрація ТІМП-1 повільно збільшувалася і становила максимальний вищий рівень на 48 годині після процедури порівняно з його концентрацією до та відразу після стентування. У 14 пацієнтів (15% досліджуваної групи) ТІМП-1 після процедури був нижчим, ніж через 3 години. Пацієнти зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (< 50%) мали вищу активність ММП-9 до стентування та через 3 години після імплантації стента порівняно з пацієнтами зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Така тенденція спостерігалася із рівнем ТІМП-2. Таким чином, рівень ММП-2 і ММП-9 підвищується при STEMI гострої фази і знижується

через 12 годин після успішної імплантації стента, в той час як концентрація ТІМП-1 збільшується через 48 годин після процедури. Зниження фракції викиду лівого шлуночка при виписці зі стаціонару спостерігалась у пацієнтів з вищим рівнем ММП-9 та ТІМП-2.

Згідно з результатами [27] експериментальної моделі з визначенням віку, статі, раси, індексу маси тіла, артеріальної гіпертензії, ЦД, загального холестерину, ліпопротеїнів високої щільності, тригліцеридів, фібриногену, фактора Віллебранда, рівні ММП-1, ТІМП-1 були вищими у хворих із серцево-судинними захворюваннями порівняно з пацієнтами, котрі не страждали на серцево-судинні захворювання. Визначення показників ТІМП-1 та ММП-1 у плазмі можуть бути предикторами кардіоваскулярного ризику в людей середнього віку.

Вивчення зв'язку між ММП, ТІМП, тенасцину С та геометрії лівого шлуночка [12, 13] свідчить, що рівень ТнС був вищим у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) порівняно зі здоровими і вищим в ексцентричній ГЛШ у порівнянні з концентричною ГЛШ. ММП-9 був вищим у пацієнтів з ГЛШ порівняно з контрольною групою та знижувався з ексцентричною ГЛШ у порівнянні з концентричною ГЛШ. Пацієнти з ГЛШ мали вищі рівні ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-4, ніж здорові особи, не виявлено жодних відмінностей між групами ГЛШ. Отже, ремоделювання міокарда лівого шлуночка пов'язане зі змінами рівнів ММП-9, ТІМП-1, -2, -4 і ТнС. Крім того, рівень ТнС має різні величини ексцентричної та концентричної ГЛШ і може використовуватися як діагностичний показник.

Дослідження [5] свідчить, що ММП і ТІМП беруть участь у ремоделюванні лівого шлуночка. Рівні ММП-2, ММП-7, ТІМП-1 збільшувалися в залежності від віку, а рівень ММП-9 знижувався. Були значущі кореляції між зниженням обсягу і маси лівого шлуночка та збільшенням ММП-7, ТІМП-1 і ТІМП-4. Вікові зміни в ММП і ТІМП профілях пов'язані з концентричним ремоделюванням міокарда лівого шлуночка і зниженням його діастолічної функції.

Експериментальне дослідження [26] вза-

емозв'язку геометрії лівого шлуночка та матриксних металопротеїназ і їх інгібіторів після ІМ свідчить, що рівні ММП-2, ММП-9, ТІМП-1 визначали через 1 годину, 7 днів та 28 днів після ІМ. Встановлено, що концентрація ММП-2, ММП-9, ТІМП-1 збільшилася на 7 добу після ІМ. Слід відзначити, що геометричні показники лівого шлуночка були в нормі під час дослідження рівнів ММП-2, ММП-9 та ТІМП-1. Рівень ТІМП-1 був значно нижчим порівняно з рівнями ММП-2, ММП-9. Максимальний пік рівня ММП-9 після ІМ відмічено на 7 і 14 добу. На думку авторів, визначення матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів після ІМ може мати терапевтичну значимість, а саме: запобігти шкідливій реконструкції міокарда лівого шлуночка після ІМ.

Kelly-Cobbs Aisha I. et al. [20] зазначають, що після проведеного лікування рівень ММП-9 знизився у хворих на ЦД 2 типу в порівнянні з пацієнтами, котрі не страждають на ЦД.

Матриксні металопротеїнази можуть спричиняти несприятливий процес ремоделювання серця після ІМ. На основі експериментального дослідження виявлено, що концентрація ММП-1, ММП-8, ММП-9, ММП-13 була найвищою в зонах некрозу міокарда, пік концентрації спостерігався на 8 добу після ІМ. ММП були значно нижчими в перехідній зоні міокарда лівого шлуночка. Отже, визначення ММП може бути прогностичним критерієм процесу ремоделювання міокарда лівого шлуночка після ІМ [26].

ВИСНОВКИ

Таким чином, ремоделювання міокарда пов'язане не лише із геометричними змінами шлуночка, ай з клітинними і молекулярними реконструкціями. Аналіз літературних джерел засвідчив значну роль компонентів позаклітинного матриксу, а саме: тенасцину С і матриксних металопротеїназ. Компоненти позаклітинного матриксу беруть участь у ремоделюванні серця, можуть бути діагностичними та прогностичними

маркерами кардіоваскулярних подій. Дискутабельним залишається питання впливу інсулінорезистентності щодо перебігу гострого інфаркту міокарда та зв'язку із системою позаклітинного матриксу, а саме: визначення предикторних властивостей на розвиток гострого інфаркту міокарду у хворих на цукровий діабет 2 типу, що є перспективами подальшого дослідження.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Barbarash LS, Azarov AA, Barbarash OL. *Interventionnaja Kardiologija* 2010; 22:11-17.
- Syvolap VD, Myhajlovs'ka NS. *Zaporozh Med Zhurn* 2012; 2(71):56-59.
- Starostin IV, Talickij KA, Bulkina OS, Karpov JuA. *Saharnyj Diabet* 2013; 1:19-26.
- Arroyo AG, et al. *Cardiovasc Res* 2010; 86:226-235.
- Bonnema DD, et al. *J Card Fail* 2007; 13(7):530-540.
- Caforio Alida LP, et al. *Eur Heart J* 2013; 34:2636-2648.
- Cardellini M, et al. *Diabetes* 2009; 5:2396-2401.
- Chan D, et al. *BMC Medicine* 2010; 34(8):1-11.
- Dollery CM, et al. *Cardiovasc Res* 2006; 69:625-635.
- Erer HB, et al. *Echocardiography* 2014; 31(2):203-208.
- Fan D, et al. *Fibrogenesis & Tissue Repair* 2012; 15(5):1-13.
- Franz M, et al. *Eur Heart J* 2010; 31:74.
- Frueh J, et al. *Cardiovasc Res* 2013; 99:334-341.
- Golledge J, et al. *Cardiovasc Res* 2011; 92(1):19-28.
- Halper J, et al. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802:31-47.
- Hessel MH, et al. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(10):1058-1063.
- Imanaka-Yoshida K, et al. *Anat Rec (Hoboken)* 2014; 29(9):1747-1757.
- Imanaka-Yoshida K, et al. *Front Physiol* 2014; 29(5):283.

19. Imanaka-Yoshida K. *Circ J* 2012; 76:2513-2520.
20. Kelly-Cobbs Aisha I, et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304(6):806-815.
21. Kuliczkowski W, et al. *Kardiologia Polska* 2013; 71(5):453-463.
22. Leeuw van der Joep, et al. *Circulation* 2015; 131:307.
23. Ma S, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 409(2):321-327.
24. Melendez-Zajgla J, et al. *Molecular Cancer* 2008; 85(7):1-11.
25. Midwood Kim S, et al. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68:3175-3199.
26. Mukherjee R, et al. *J Surg Res* 2012; 172(1):59-67.
27. Nambi V, et al. *Tex Heart Inst J* 2008; 35(4):388-394.
28. Newby AC. *Cardiovasc Res* 2006; 69:614-624.
29. Newby AC. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:2108-2114.
30. Niebroj-Dobosz I. *Clin Chim Acta* 2012; 413(19-20):1516-1518.
31. Oikonen M, et al. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72(7):540-546.
32. Sakamoto N, et al. *Heart Vessels* 2014; 29(2):165-170.
33. Sato A, et al. *J Card Fail* 2012; 18(6):480-486.
34. Selvin E, et al. *Circulation* 2014; 130:1374-1382.
35. Takawale A, et al. *Circ Heart Fail* 2014; 7(4):652-662.
36. Tamaoki M, et al. *Am J Pathol* 2005; 167(1):71-80.
37. Tuomainen AM, et al. *Eur J Prevent Cardiol* 2014; 21(7):806-812.
38. Vanhoutte D. *Cardiovasc Res* 2006; 69:604-613.
39. Yarbrough WM, et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307(5):752-761.
40. Zavadzkas JA, et al. *Circ Res* 2014; 114(9):1435-1445.
41. Zeymer U, et al. *Eur Heart J* 2011; 32:65.

РОЛЬ КОМПОНЕНТІВ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ В РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ (огляд літератури)

Котелюх М. Ю., Кравчун П. Г.

*Харківський національний медичний університет,
Кафедра внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології
akme15@ukr.net*

У статті розкрито вплив матриксних металопротеїназ, тканинних інгібіторів металопротеїнази і тенасцину С на розвиток та тяжкість гострого інфаркту міокарда у хворих з коморбідною патологією. Визначено, що рівні матриксних металопротеїназ знижувалися, а тканинні інгібітори металопротеїнази підвищувалися у хворих із серцево-судинними захворюваннями в залежності від наявності або відсутності цукрового діабету 2 типу. Акцентовано увагу на здатності показників позаклітинного матриксу здійснювати процес ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарду та його ускладнення. Виявлено зміни показників у обстежених хворих, які засвідчують перспективність вивчення їх предикторних властивостей на розвиток кардіоваскулярних ускладнень у хворих на гострий інфаркт міокарду з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

К л ю ч о в і с л о в а: гострий інфаркт міокарду, цукровий діабет 2 типу, позаклітинний матрикс, кардіоваскулярні ускладнення.

**РОЛЬ КОМПОНЕНТОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В РАЗВИТИИ
ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА
(обзор литературы)**

Котелюх М. Ю., Кравчун П. Г.

*Харьковский национальный медицинский университет,
Кафедра внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии
akme15@ukr.net*

В статье раскрыто влияние матриксных металлопротеиназ, тканевых ингибиторов металлопротеиназ и тенасцина С на развитие и тяжесть острого инфаркта миокарда у больных с коморбидной патологией. Определено, что уровни матриксных металлопротеиназ были снижены, а тканевые ингибиторы металлопротеиназ были повышены у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа. Акцентировано внимание на способности показателей внеклеточного матрикса осуществлять процесс ремоделирования миокарда левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда и его осложнений. Выявлены изменения показателей у обследованных больных, которые подтверждают перспективность изучения их предикторных свойств на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных острым инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

К л ю ч е в ы е с л о в а: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, внеклеточный матрикс, сердечно-сосудистые осложнения.

**THE ROLE OF COMPONENTS OF THE EXTRACELLULAR MATRIX IN THE
DEVELOPMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES
MELLITUS TYPE 2
(literature review)**

M. Yu. Koteliukh, P. G. Kravchun

*Kharkiv National Medical University,
Department of internal medicine №2, clinical immunology and allergology
akme15@ukr.net*

The article highlights the influence of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and tenascin C onto development and severity of the acute myocardial infarction in the patients with comorbide pathology. It was determined that the levels of matrix metalloproteinases were decreasing, and tissue inhibitors of metalloproteinases were raising in the patients with cardiovascular disease depending on the presence or absence of diabetes mellitus type 2. The attention was compelled to the ability of the extracellular matrix indicators to implement remodeling of the left ventricular myocardium in the patients with acute myocardial infarction and its complications. Here was exposed the changes in the parameters of the patients that have confirmed a promising study of their predicting properties at the development of cardiovascular complications in the patients with the acute myocardial infarction with concomitant diabetes mellitus type 2.

К e y w o r d s: acute myocardial infarction, diabetes mellitus type 2, extracellular matrix, cardiovascular complications.