

ОГЛЯДИ

## Регуляция изменений несократительных элементов сердечной мышцы при развитии инфаркта миокарда



А.В. Ушаков, А.А. Гагарина

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»,  
Симферополь

В обзоре обобщены и проанализированы современные данные о молекулярных и клеточных механизмах, лежащих в основе перестройки внеклеточного матрикса и матрикс-клеточных взаимодействий в динамике развития инфаркта миокарда. Рассмотрены вопросы участия иммунных медиаторов, цитокинов, ростовых факторов, матриклеточных протеинов в регуляции процессов заживления инфарктированного миокарда и постинфарктного ремоделирования несократительной части миокардиальной ткани. В частности, обобщены и проанализированы данные о временном и топическом распределении активных элементов металлопротеиназ и их ингибиторов. Представлены данные о регуляции активности различных клеточных элементов, участвующих в заживлении зоны инфаркта и формировании постинфарктного соединительнотканного рубца, таких как макрофаги, фибробласты, гранулоциты и лимфоциты различных популяций. Обсуждены молекулярные механизмы, лежащие в основе изменений состояния внеклеточного матрикса, клеточного состава инфарктированной зоны, пути реализации изменений функционирования клеток под воздействием регуляторных молекул посредством модуляции внутриклеточных сигнальных систем. Особое внимание уделено роли матриклеточных протеинов — тенасцина-С, тенасцина-Х, тромбоспондина-1, тромбоспондина-2, остеонектина и остеоопонтина. Обсуждается важная роль в репаративно-восстановительных процессах и постинфарктном ремоделировании несократительного миокарда многочисленных факторов роста, прежде всего трансформирующего фактора роста  $\beta$  и кардиотрофина.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, ремоделирование сердца, внеклеточный матрикс, цитокины, матриклеточные протеины.

В течение нескольких последних десятилетий заболевания сердечно-сосудистой системы прочно занимают первое место среди причин инвалидизации и смерти в промышленно развитых странах. В структуре сердечно-сосудистой патологии наибольшую роль в снижении продолжительности и качества жизни пациентов играет ишемическая болезнь сердца (ИБС), прежде всего, такая ее форма, как инфаркт миокарда (ИМ). В основе клинических проявлений и исходов ИМ как в острый период заболевания, так и в более поздние сроки лежат молекулярные и клеточные механизмы, обуславли-

вающие перестройку миокардиальной ткани в условиях гибели ее части и необходимость в адапционном ремоделировании сердца. Актуальность изучения проблемы постинфарктного ремоделирования сердца обусловлена его ведущей ролью в развитии такого серьезного осложнения ИМ, как сердечная недостаточность (СН) [1, 2].

Состояние несократительного миокарда является важнейшим фактором, определяющим заживление ИМ и постинфарктное ремоделирование сердца [26].

В первые сутки после начала развития заболевания в зоне инфаркта начинается деградация внеклеточного матрикса [7]. При этом наблюдают сдвиг баланса активности матриксных металлопротеиназ (ММП)/тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП) в сторону ММП [38]. Наибольшее значение для разрушения матриксного коллагена имеют мембраносвязанные ММП 1-го типа [31]. Самое раннее разрушение внеклеточно-

Стаття надійшла до редакції 11 червня 2013 р.

Ушаков Олексій Віталійович, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
95006, м. Симферополь, бульв. Леніна, 5/7  
Тел. (652) 22-53-77. E-mail: ushakovav8@ukr.net

© О.В. Ушаков, А.А. Гагарина, 2013

го матрикса в инфарктированном миокарде связано с активизацией ММП-2 и ММП-9 [15], а также других протеаз, таких как плазмин, катепсины G и B [7]. Блокада этого процесса ранней деградации соединительнотканного матрикса миокарда, с одной стороны, снижает риск развития разрывов миокарда, но с другой, приводит к замедлению заживления, ангиогенеза, формирования коллагенового рубца и в перспективе — к развитию более выраженной СН. За активизацию разрушения внеклеточного матрикса при ИМ ответственны воспалительные клетки, фибробласты, кардиомиоциты (КМЦ), различные цитокины, факторы роста (ФР), гормоны и т. д. [26]. Свою роль в регуляции ремоделирования соединительнотканного каркаса миокарда играют Т-лимфоциты. Т-хелперы 1-го типа повышают жесткость миокарда, снижают экспрессию ММП-9 и ММП-13, увеличивают общее содержание коллагена и жесткость связи между коллагеновыми волокнами. Т-хелперы 2-го типа оказывают противоположные эффекты, что сопровождается дилатацией полостей сердца [69]. Следует подчеркнуть, что для обеспечения максимально эффективного заживления ИМ и адаптационного ремоделирования миокарда большое значение имеет поддержание оптимального для определенного срока и зоны миокарда баланса активности ММП/ТИМП, нарушения которого могут неблагоприятно проявиться как в острый период заболевания (разрывы сердца, острые аневризмы), так и в отдаленный постинфарктный (дезадаптивное ремоделирование, прогрессирующая СН) [38].

Впоследствии снижается активность протеаз и, соответственно, на смену приходит процесс фиброгенеза, важнейшая роль в реализации которого принадлежит фибробластам и, прежде всего, — миофибробластам, являющимся производными интерстициальных фибробластов, дифференцировка и активность которых контролируются и координируются большим количеством различных цитокинов, ростовых и трофических факторов [23, 52, 58]. Следует отметить тесную функциональную и регуляторную взаимосвязи фибробластов с ММП и ТИМП, в результате которых, с одной стороны, фибробласты продуцируют ММП, ТИМП и модулируют их активность, а с другой — указанные протеиназы и их ингибиторы модулируют состояние и активность фибробластов [40]. Более того, исследованиями последних лет было продемонстрировано, что мембраносвязанные ММП 1-го типа, помимо коллагеназной активности, способны модулировать не только активность фибробластов, но и функциональное состояние миокарда, выживаемость КМЦ, матрикс-клеточные взаимодействия [70]. При этом активность самих ММП определяется, помимо прочего, состояниями, связанными с ишемией/реперфузией миокарда, в час-

тности посткондиционированием, которое ингибирует как активность ММП, так и фиброгенез в миокарде [64].

В ранний период ИМ зона повреждения начинает заселяться интерстициальными фибробластами, мигрирующими из прилежащего неповрежденного миокарда и активно пролиферирующими [8]. Свообразными «направляющими» для миграции фибробластов в зону инфаркта являются обогащенные фибрин/фибронектиновыми компонентами элементы матрикса [14]. Кроме того, в очаг повреждения привлекаются циркулирующие предшественники миофибробластов. В итоге и те, и другие в очаге повреждения дифференцируются в зрелые миофибробласты, функционально характеризующиеся высокой синтетической активностью, низкой миграционной активностью и способностью к сократительной активности [52]. Этот клеточный фенотип характеризуется экспрессией гладкомышечного  $\alpha$ -актина, виментина, рецепторов к ангиотензину II 1-го типа, рецепторов к трансформирующему ФР  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), рецепторов к ингибирующему фактору лейкемии (gp130), ангиотензинпревращающего фермента и фибриллярных коллагенов [61]. Кроме того, зрелые миофибробласты имеют хорошо сформированный плотный эндоплазматический ретикулум, миофиламенты с фокальными уплотнениями, коллагенсекретирующие гранулы и межклеточные контактные каналы [17]. Наиболее специфичным маркером таких клеток является эмбриональная изоформа гладкомышечного миозина (Smemb), экспрессируемая как в зоне инфаркта [18], так и в гибернирующем миокарде [19]. При этом, в отличие от дермальных фибробластов, исчезающих из зоны повреждения при трансформации грануляционной ткани в зрелый рубец, в постинфарктном рубце они определяются в течение многих лет после ИМ [66]. Важную роль в торможении активности воспалительной реакции и активизации миофибробластов играют трансмембранные рецепторы CD (Cluster of Differentiation) 44, экспрессирующиеся, помимо указанных клеток, также инфильтрирующими инфарктированный миокард лейкоцитами и эндотелиоцитами [25]. Основными стимулами для трансформации фибробластов в миофибробласты являются интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , ФР тромбоцитов, фактор стволовых клеток и, что наиболее важно, — ТФР- $\beta$  [52, 16]. Ингибирующий фактор лейкемии, наоборот, блокирует эту трансформацию [63]. Миофибробласты, встроенные во внеклеточный матрикс, вызывают изометрическое натяжение грануляционной ткани, опосредуемое фокальными адгезиями с соединительнотканым матриксом, формирование которых потенцируется ТФР- $\beta$ . Это сокращение приводит к консолидации (сжатию, уменьшению в размере) постинфар-

ктного рубца на более поздних стадиях процесса [54]. На ранних же стадиях ИМ, когда необходимым условием нормального течения заживления являются миграция и пролиферация рассматриваемых клеток, формирование и распад фокальных адгезий значительно ускорен, и контакты не являются достаточно прочными. Опосредуется это благодаря киназе фокальных адгезий, которая, помимо разрушения связей с матриксом, способна также активизировать клеточный цикл [50].

Кроме указанных выше факторов, на функцию фибробластов и миофибробластов влияют многочисленные цитокины и ростовые факторы, в частности эпидермальный ФР, базальный ФР фибробластов, гепарин-связывающий ФР, подобный эпидермальному ФР [30, 62], ФР соединительной ткани [13], а также активные формы кислорода и внутриклеточные молекулы, участвующие в регуляции процессов свободнорадикального окисления [39].

В работах последних лет показано, что в заживлении ИМ важную роль играют различные колониестимулирующие факторы, основной и единственной функцией которых до недавнего времени считалась регуляция гемопоэза.

Так, в исследовании [37] показано, что гранулоцитарный колониестимулирующий фактор уменьшает и утолщает рубец и стимулирует гипертрофию выживших КМЦ, уменьшает выраженность фиброза в неинфарцированном миокарде, активизирует STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription)-3 и ядерный фактор GATA-4, повышает экспрессию тяжелых цепей миозина, тропонина Т и десмина, активность ММП-2 и ММП-9, снижает уровни ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ , рецепторов ангиотензина II 1-го типа. В результате его кардиопротекторное действие проявляется в виде снижения выраженности СН после ИМ. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и макрофагальный колониестимулирующий фактор ускоряют заживление ИМ и подавляют ремоделирование (экспансию) пограничной зоны. При этом повышается экспрессия матриксной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ТФР- $\beta$ , проколлагенов I и III типов именно в зоне ИМ, но не в неповрежденном миокарде, что сопровождается улучшением функционального состояния миокарда [53]. Макрофагальный колониестимулирующий фактор также увеличивает количество коллагена в зоне ИМ, уменьшает долю его тонких нитей. При этом благодаря ускорению заживления улучшается функция миокарда [68]. Гиперактивация же гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора способствует экспансии ИМ, повышению количества мононуклеарных клеток в очаге повреждения и избыточному отложению коллагена [41].

Важную роль в координации заживления ИМ и ремоделирования несократительного миокарда

играет кардиотрофин (КТ)-1 [23]. Он является членом семейства ИЛ-6 и представляет собой наиболее мощный из своего семейства стимулятор гипертрофии КМЦ [49]. Его экспрессия повышается как при ИМ [4] и нестабильной стенокардии [55], так и при перегрузке миокарда давлением [28] и СН [56].

В зоне инфаркта КТ-1 экспрессируется, начиная с 24 ч и до 8 нед, с максимумом примерно через 2 нед. В неинфарцированном миокарде его экспрессия очень низкая и повышается постепенно, со значительным скачком ко 2-й неделе [22]. КТ-1 стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов [21]. Кроме того, он индуцирует миграцию стволовых клеток костного мозга [23]. Эффект увеличения клеточности постинфарктного рубца имеет большое значение, так как при этом повышается выживаемость и сохраняется функция миокарда по сравнению с малоклеточными рубцами [5]. Эффекты КТ-1 в определенной степени оппозиционируют эффектам ТФР- $\beta$  на миофибробласты: если КТ-1 способствует повышению миграционной активности и пролиферации кардиальных миофибробластов, то ТФР- $\beta$  вызывает формирование стабильного сократительного и активно секретизирующего фенотипа [52]. КТ-1 вызывает активизацию синтеза фибробластами белков внеклеточного матрикса — коллагена, фибронектина, тенасцина; белков, регулирующих клеточный цикл, то есть циклинов, пролиферативного ядерного антигена и др.; белков, обеспечивающих клеточную адгезию и миграцию, — преимущественно интегринов [12, 47]. При этом КТ-1 проявляет умеренный стимулирующий эффект в отношении синтеза коллагена [23].

В ремоделировании несократительного миокарда при развитии ИМ принимают участие также другие белковые структуры. В частности декорин, богатый лейцином протеогликан, который играет важную роль в коллагеновом фибрилlogenезе и формировании структуры внеклеточного матрикса. Его дефицит не влияет на размер ИМ, но при этом наблюдают повышение распространения коллагена при его плохой организации и нарушении формирования зрелого рубца. В итоге образуется большой плохо организованный рубец, развиваются аневризмы, дилатация полостей сердца со снижением сократимости миокарда и более выраженная гипертрофия (возможно, компенсаторная) удаленного от зоны ИМ [65].

Важную роль в постинфарктном ремоделировании внеклеточного матрикса миокарда играет адипонектин (более известный как гормон жировой ткани, регулирующий жировой и углеводный обмен), который служит каркасом для новообразующегося коллагена при заживлении ИМ. Его топография при ИМ совпадает с таковой фибронектина и коллагена IV типа. Все они локализируются

по периферии выживших КМЦ зоны, прилегающей к инфарктированному миокарду [29].

Большая роль в организации структуры внеклеточного матрикса миокарда и его реорганизации при заживлении ИМ и формировании адаптационного ремоделирования в постинфарктный период принадлежит так называемым матриклеточным протеинам, которые сами по себе не являются структурными компонентами, но модулируют функцию клеток, обеспечивающих формирование внеклеточного матрикса миокарда [43]. Наиболее существенную роль среди этих белков играют тенасцин-С и тенасцин-Х, тромбоспондин-1, тромбоспондин-2, остеонектин и остеопонтин [51].

Эти белки активно экспрессируются в эмбриогенезе. В дальнейшем их экспрессия резко снижается и повышается вновь при повреждении ткани. Они регулируют миграцию и пролиферацию клеток, задействованных в восстановлении поврежденных тканей. Их активность по синтезу структурных компонентов внеклеточного матрикса реализуется посредством воздействия на специфические мембранные рецепторы и модуляции экспрессии и активности различных цитокинов, ФР и протеиназ [51].

Тенасцин-С появляется в пограничной зоне ИМ, там, где происходят наиболее интенсивные процессы ремоделирования внеклеточного матрикса [27]. Его роль заключается в ослаблении контактов КМЦ с матриксом, обусловленном деадгезией, что приводит к скольжению КМЦ и облегчает проникновение между ними в очаг повреждения воспалительных клеток и вращание капилляров. Параллельно с этим тенасцин-С активизирует ММП, что потенцирует разрушение соединительнотканного матрикса [59]. Вскоре после этого тенасцин-С начинает стимулировать синтез структурных компонентов матрикса, прежде всего коллагена, благодаря привлечению и активизации миофибробластов [27]. Кроме того, тенасцин-С обладает эластическими свойствами, которые позволяют препятствовать механической перегрузке пограничной зоны [48]. Тенасцин-Х также способствует увеличению отложений коллагена, консолидации и повышению упругости внеклеточного матрикса [42], а также торможению активности ММП-2 и ММП-9 [44].

Остеонектин повышает экспрессию при ИМ с максимумом в зоне инфаркта на 14-е сутки развития заболевания [32]. Он модулирует перестройку матрикса при повреждении посредством нескольких механизмов: изменения активности ФР, регулирующих процесс заживления, — ТФР- $\beta$ , ФР фибробластов, ФР тромбоцитов, ФР эндотелия сосудов; индукции деадгезии клеток миокарда; модуляции ангиогенеза [6]. Кроме того, остеонектин (или SPARC — Secreted Protein, Acidic, and Rich in Cysteine) опосредует экспрессию большого количества генов, кодирующих белки внеклеточного

матрикса, молекул адгезии, ФР соединительной ткани, ММП и ТИМП. Показано, что изменения экспрессии SPARC существенно влияют на выраженность дилатации левого желудочка и состояние его сократительной функции в первые дни ИМ [45]. Однако определение роли указанного протеина в процессах постинфарктного заживления и ремоделирования сердца требует дальнейших исследований.

Важным регулятором постинфарктного ремоделирования миокарда является также остеопонтин (цитокин Eta-1). Он представляет собой адгезивный гликофосфопротеин, взаимодействующий с  $\alpha\upsilon\beta 1$ ,  $\alpha\upsilon\beta 3$  и  $\alpha\upsilon\beta 5$  интегринами и CD44 рецепторами, коллагеном и фибронектином [57]. Стимулирует синтез коллагена, ингибирует активность ММП, регулирует организацию внеклеточного матрикса и его стабилизацию. При дефиците остеопонтина нарушается течение постинфарктного ремоделирования соединительной ткани миокарда, что сопровождается ее дезорганизацией и дилатацией левого желудочка [60]. После развития ИМ остеопонтин максимально экспрессируется на 2-е—3-и сутки заболевания и локализуется в интерстиции миокарда. При этом его количество в зоне инфаркта значительно выше, чем в удаленных участках миокарда [33]. Считается, что при ИМ остеопонтин экспрессируют преимущественно воспалительные и коллагенпродуцирующие клетки [32, 60]. Одним из ключевых механизмов, определяющих эффект остеопонтина в постинфарктном ремоделировании миокардиального матрикса, является опосредуемое через протеинкиназу C-zeta торможение активности ММП, стимулированной цитокинами острой фазы [67]. Важно отметить, что экспрессия остеопонтина при ИМ повышена в интерстициальной фиброзной ткани неинфарктированных участков миокарда, что свидетельствует о его значении для регуляции адаптивного постинфарктного ремоделирования [34].

Основные функции тромбоспондина-1 — активизация ТФР- $\beta 1$  [10], ингибирование ангиогенеза [36], клеточная деадгезия [24]. Тромбоспондин-2, как и тромбоспондин-1, подавляет ангиогенез [35]. Кроме этого, он ответственен за связывание фибробластов с белками матрикса, в частности фибронектином, и их миграцию в зоне повреждения, а также подавление активности ММП, в частности ММП-2 [35]. При дефиците тромбоспондина-1 наблюдают замедление заживления повреждения ткани [3]. Недостаток тромбоспондина-2 нарушает структуру миокардиального матрикса. Показано, что у мышей с выключением гена, кодирующего тромбоспондин-2, в течение 48 ч после развития ИМ в 90 % случаев происходили разрывы миокарда [9]. Содержание мРНК тромбоспондина-1 повышается уже через 1 ч после развития ИМ. Экспрессия данного белка определяется преимуще-

твенно в матриксе, эндотелии микроциркуляторного русла, мононуклеарах пограничной зоны. Она повышается под воздействием ТФР- $\beta$  и базального ФР фибробластов. Тромбоспондин-1 снижает экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, макрофагального воспалительного протеина-1 $\alpha$ , ТФР- $\beta$ , интерферон- $\gamma$  индуцируемого протеина-10, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, снижает накопление макрофагов в зоне ИМ и перинфарктной зоне. Он не влияет на размеры ИМ, но уменьшает выраженность ремоделирования, а также служит барьером, блокирующим распространение грануляционной ткани за пределы зоны повреждения [20, 46].

Еще одним фактором, вероятно, играющим определенную роль в патогенезе ИМ, является остеопротегерин — фактор, способствующий атерогенезу и кальцификации артерий. Его уровень уже через 1 ч после начала развития ИМ выше, чем при хронических формах ИБС, при которых, в свою очередь, несколько выше, чем у здоровых лиц. Затем в течение ИМ он постепенно, но очень медленно

но снижается [11]. В том же исследовании выявлены достаточно интересные соотношения уровней RANKL (Receptor Activator of NF $\kappa$ B Ligand) при ИМ, стабильной ИБС и в норме. Они оказались наиболее низкими при стабильной ИБС. При ИМ несколько выше, но, тем не менее, в 3 раза ниже, чем у здоровых. Патологическая интерпретация обнаруженных изменений требует дальнейших исследований.

Таким образом, суммируя приведенные данные, следует констатировать, что процессы, происходящие в несократительной части миокарда при развитии ИМ и постинфарктного ремоделирования, определяют течение заболевания и его ближайший и отдаленный прогноз, как минимум, в не меньшей степени, чем изменения, касающиеся собственно сократительных КМЦ. Данный факт свидетельствует об актуальности изучения механизмов, лежащих в основе ремоделирования миокардиального внеклеточного матрикса и матрикс-клеточных взаимодействий как при кардиальной патологии в целом, так и при ИМ, в частности.

## Литература

- Амосова Е.Н., Шпак Я.В. Диастолическая и систолическая сердечная недостаточность: попытка сравнительного анализа клинических характеристик, ремоделирования левых отделов сердца и качества лечения // Укр. терапевт. журн.— 2005.— № 4.— С. 4—8.
- Пархоменко А.Н., Иркин О.И. Постинфарктное ремоделирование сердца: патогенез и подходы к оптимизации терапии // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 6 (додаток).— С. 29—37.
- Agah A., Kyriakides T.R., Lawer J., Bornstein P. The lack of thrombospondin-1 (TSP1) dictates the course of wound healing in double TSP1/TSP2-null mice // *Am. J. Pathol.*— 2002.— Vol. 161.— P. 831—839.
- Aoyama T., Takimoto Y., Pennica D. et al. Augmented expression of cardiotrophin-1 and its receptor component, gp130, in both left and right ventricles after myocardial infarction in the rat // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 2000.— Vol. 32.— P. 1821—1830.
- Benigni F., Sacco S., Pennica D., Ghezzi P. Cardiotrophin-1 inhibits tumor necrosis factor production in the heart and serum of lipopolysaccharide-treated mice and in vitro in mouse blood cells // *Am. J. Pathol.*— 1996.— Vol. 149.— P. 1847—1850.
- Breken R.A., Sage E.H. SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication // *Matrix Biol.*— 2001.— Vol. 19.— P. 816—827.
- Cleutjens J.P.M., Kandala J.C., Guarda E. et al. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 1995.— Vol. 27.— P. 1281—1292.
- Cleutjens J.P., Blankesteyn W.M., Daemen M.J., Smits J.F. The infarcted myocardium: simply dead tissue, or a lively target for therapeutic interventions // *Cardiovasc. Res.*— 1999.— Vol. 44.— P. 232—241.
- Cleutjens J., Huynen F., Smits J. et al. Thrombospondin-2 deficiency in mice results in cardiac rupture early after myocardial infarction // *Circ. Res.*— 1999.— Vol. 100 (suppl.).— P. 156.
- Crawford S.E., Stellmach V., Murphy-Ulrich J.E. et al. Thrombospondin-1 is a major activator of TGF- $\beta$ 1 in vivo // *Cell.*— 1998.— Vol. 93.— P. 1159—1170.
- Crisafulli A., Micari A., Altavilla D. et al. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with ST elevation acute myocardial infarction // *Clin. Sci. (Lond.)*— 2005.— Vol. 109.— P. 389—395.
- Danen E.H., Yamada K.M. Fibronectin, integrins, and growth control // *J. Cell. Physiol.*— 2001.— Vol. 189.— P. 1—13.
- Dean R.G., Balding L.C., Candido R. et al. Connective tissue growth factor and cardiac fibrosis after myocardial infarction // *J. Histochem. Cytochem.*— 2005.— Vol. 53.— P. 1245—1256.
- Dobaczewski M., de Haan J.J., Frangogiannis N.G. The extracellular matrix modulates fibroblast phenotype and function in the infarcted myocardium // *J. Cardiovasc. Transl. Res.*— 2012.— Vol. 5.— P. 837—847.
- Dobaczewski M., Gonzalez-Quesada C., Frangogiannis N.G. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 2010.— Vol. 48.— P. 504—511.
- Evans R.A., Tian Y.C., Steadman R., Phillips A.O. TGF- $\beta$ 1-mediated fibroblast-myofibroblast terminal differentiation — the role of smad proteins // *Exp. Cell. Res.*— 2003.— Vol. 282.— P. 90—100.
- Eyden B. The myofibroblast: an assessment of controversial issues and definition useful in diagnosis and research // *Ultrastruct. Patol.*— 2001.— Vol. 25.— P. 39—50.
- Frangogiannis N.G., Michael L.H., Entman M.L. Myofibroblasts in reperfused myocardial infarcts express the embryonic form of smooth muscle myosin heavy chain (SMemb) // *Cardiovasc. Res.*— 2000.— Vol. 48.— P. 89—100.
- Frangogiannis N.G., Shimoni S., Chang S.M. et al. Active interstitial remodeling: an important process in the hibernating human myocardium // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— Vol. 39.— P. 1468—1474.
- Frangogiannis N.G., Ren G., Dewald O. et al. Critical role of endogenous thrombospondin-1 in preventing expansion of healing myocardial infarcts // *Circulation.*— 2005.— Vol. 111.— P. 2935—2942.
- Freed D.H., Borowiec A.M., Angelovska T., Dixon I.M.C. Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1: integration of multiple signaling pathways // *Cardiovasc. Res.*— 2003.— Vol. 60.— P. 365—375.
- Freed D.H., Moon M.C., Borowiec A.M. et al. Cardiotrophin-1: expression in experimental myocardial infarction and potential role in post-MI wound healing // *Mol. Cell. Biochem.*— 2003.— Vol. 254.— P. 247—256.
- Freed D.H., Cunningham R.H., Dangerfield A.L. et al. Emerging evidence for the role of cardiotrophin-1 in cardiac repair in the infarcted heart // *Cardiovasc. Res.*— 2005.— Vol. 65.— P. 782—792.
- Greenwood J.A., Murphy-Ulrich J.E. Signaling of de-adhesion in cellular regulation and motility // *Microsc. Res. Tech.*— 1998.— Vol. 43.— P. 420—432.

25. Huebener P, Abou-Khamis T, Zymek P et al. CD44 is critically involved in infarct healing by regulating the inflammatory and fibrotic response // *J. Immunol.*— 2008.— Vol. 180.— P. 2625–2633.
26. Jugdatt B.I. Ventricular remodeling after myocardial infarction and the extracellular collagen matrix. When is enough enough? // *Circulation.*— 2003.— Vol. 108.— P. 1395–1403.
27. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Nishikawa T et al. Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction // *Lab. Invest.*— 2001.— Vol. 81.— P. 1015–1024.
28. Ishikawa M, Saito Y, Miyamoto Y et al. A heart-specific increase of cardiotrophin-1 gene expression precedes the establishment of ventricular hypertrophy in genetically hypertensive rats // *J. Hypertens.*— 1999.— Vol. 17.— P. 807–816.
29. Ishikawa Y, Akasaka Y, Ishii T et al. Changes in the distribution pattern of gelatin-binding protein of 28 kDa (adiponectin) in myocardial remodeling after ischaemic injury // *Histopathology.*— 2003.— Vol. 42.— P. 43–52.
30. Iwabu A, Murakami T, Kusachi S et al. Concomitant expression of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor mRNA and basic fibroblast growth factor mRNA in myocardial infarction in rats // *Basic Res. Cardiol.*— 2002.— Vol. 97.— P. 214–222.
31. Koenig G.C., Rowe R.G., Day S.M. et al. MT1-MMP-dependent remodeling of cardiac extracellular matrix structure and function following myocardial infarction // *Am. J. Pathol.*— 2012.— Vol. 180.— P. 1863–1878.
32. Komatsubara I, Murakami T, Kusachi S et al. Spatially and temporally different expression of osteonectin and osteopontin in the infarct zone of experimentally induced myocardial infarction in rats // *Cardiovasc. Pathol.*— 2003.— Vol. 12.— P. 186–194.
33. Kossmehl P, Schonberger J, Shakibaei M. et al. Increase of fibronectin and osteopontin in porcine hearts following ischemia and reperfusion // *J. Mol. Med.*— 2005.— Vol. 83.— P. 626–637.
34. Kusuyama T, Yoshiyama M, Omura T et al. Angiotensin blockade inhibits osteopontin expression in non-infarcted myocardium after myocardial infarction // *J. Pharmacol. Sci.*— 2005.— Vol. 98.— P. 283–289.
35. Kyriakides T.R., Zhu Y.H., Smith L.T. et al. Mice that lack thrombospondin 2 display connective tissue abnormalities that are associated with disordered collagen fibrillogenesis, an increased vascular density, and a bleeding diathesis // *J. Cell. Biol.*— 1998.— Vol. 140.— P. 419–430.
36. Lawer J. Thrombospondin-1 as an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth // *J. Cell. Moll. Med.*— 2002.— Vol. 6.— P. 1–12.
37. Li Y, Takemura G, Okada H. et al. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor ameliorates chronic heart failure // *Lab. Invest.*— 2006.— Vol. 86.— P. 32–44.
38. Lindsey M.L., Zamilpa R. Temporal and spatial expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases following myocardial infarction // *Cardiovasc. Ther.*— 2012.— Vol. 30.— P. 31–41.
39. Liu X.H., Pan L.L., Deng H.Y. et al. Leonurine (SCM-198) attenuates myocardial fibrotic response via inhibition of NADPH oxidase 4 // *Free Radic. Biol. Med.*— 2012.— Vol. 54C.— P. 93–104.
40. Ma Y, Halade G.V., Lindsey M.L. Extracellular matrix and fibroblast communication following myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Transl. Res.*— 2012.— Vol. 5.— P. 848–857.
41. Maekawa Y, Anzai T, Yoshikawa T et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inducer on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004.— Vol. 44.— P. 1510–1520.
42. Mao J.R., Taylor G., Dean W.B. et al. Tenascin-X deficiency mimics Ehlers-Danlos syndrome in mice through alteration of collagen deposition // *Nat. Genet.*— 2002.— Vol. 30.— P. 421–425.
43. Matsui Y, Morimoto J., Uede T. Role of matricellular proteins in cardiac tissue remodeling after myocardial infarction // *World J. Biol. Chem.*— 2010.— Vol. 1.— P. 69–80.
44. Matsumoto K., Takayama N., Ohnishi J. et al. Tumor invasion and metastasis are promoted in mice deficient in tenascin-X // *Genes Cells.*— 2001.— Vol. 6.— P. 1101–1111.
45. McCurdy S.M., Dai Q., Zhang J. et al. SPARC mediates early extracellular matrix remodeling following myocardial infarction // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2011.— Vol. 301.— P. H497–H505.
46. Mustonen E., Ruskoaho H., Rysa J. Thrombospondins, potential drug targets for cardiovascular diseases // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*— 2013.— Vol. 112.— P. 4–12.
47. Nurse P. Cyclin dependent kinase and cell cycle control (nobel lecture) // *ChemBiochem.*— 2002.— Vol. 3.— P. 596–603.
48. Oberhauser A.F., Marszalek P.E., Erikson H.P., Fernandez J.M. The molecular elasticity of the extracellular matrix protein tenascin // *Nature.*— 1998.— Vol. 393.— P. 181–185.
49. Pennica D., King K.L., Shaw K.J. et al. Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1995.— Vol. 92.— P. 1142–1146.
50. Reiske H.R., Zhaj J., Han D.C. et al. Analysis of FAK-associated signaling pathways in the regulation of cell cycle progression // *FEBS Lett.*— 2000.— Vol. 486.— P. 275–280.
51. Schelling M.W.M., Pinto Y.M., Heymans S. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling // *Cardiovasc. Res.*— 2004.— Vol. 61.— P. 24–31.
52. Serini G., Gabbiani G. Mechanisms of myofibroblast activity and phenotypic modulation // *Exp. Cell. Res.*— 1999.— Vol. 250.— P. 273–283.
53. Sugano Y, Anzai T, Yoshikawa T et al. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates early ventricular expansion after experimental myocardial infarction // *Cardiovasc. Res.*— 2005.— Vol. 65.— P. 446–456.
54. Sun Y, Weber K.T. Infarct scar: a dynamic tissue // *Cardiovasc. Res.*— 2000.— Vol. 46.— P. 250–256.
55. Talwar S, Squire I.B., Downie P.F. et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina // *Heart.*— 2000.— Vol. 84.— P. 421–424.
56. Talwar S, Squire I.B., Downie P.F. et al. Elevated circulating cardiotrophin-1 in heart failure: relationship with parameters of left ventricular systolic dysfunction // *Clin. Sci. (Lond.)*— 2000.— Vol. 99.— P. 83–88.
57. Thayer J.M., Giachelli C.M., Mirkes P.E., Schwartz S.M. Expression of osteopontin in the head process late in gastrulation in the rat // *J. Exp. Zool.*— 1995.— Vol. 272.— P. 240–244.
58. Tomasek J.J., Gabbiani G., Hinz B. et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodeling // *Nat. Rev. Moll. Cell. Biol.*— 2002.— Vol. 3.— P. 349–363.
59. Tremble P, Chiquet-Ehrismann R., Werb Z. The extracellular matrix ligands fibronectin and tenascin collaborate in regulating collagenase gene expression in fibroblasts // *Moll. Cell. Biol.*— 1994.— Vol. 5.— P. 439–453.
60. Trueblood N.A, Xie Z., Communal C. et al. Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin // *Circ. Res.*— 2001.— Vol. 88.— P. 1080–1087.
61. Tsuruda T., Jougasaki M., Boerrigter G. et al. Cardiotrophin-1 stimulation of cardiac fibroblast growth: roles for glycoprotein 130/leukemia inhibitory factor receptor and the endothelin type A receptor // *Circ. Res.*— 2002.— Vol. 90.— P. 128–134.
62. Ushikoshi H., Takahashi T., Chen X. et al. Local overexpression of HB-EGF exacerbates remodeling following myocardial infarction by activating noncardiomyocytes // *Lab. Invest.*— 2005.— Vol. 85.— P. 862–873.
63. Wang F, Trial J., Diwan A. et al. Regulation of cardiac fibroblast cellular function by leukemia inhibitory factor // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 2002.— Vol. 34.— P. 1309–1316.
64. Wang Z.F., Wang N.P., Harmouche S. et al. Postconditioning promotes the cardiac repair through balancing collagen degradation and synthesis after myocardial infarction in rats // *Basic Res. Cardiol.*— 2013.— Vol. 108.— P. 318–327.
65. Weis S.M., Zimmerman S.D., Shah M. et al. A role for decorin in the remodeling of myocardial infarction // *Matrix Biol.*— 2005.— Vol. 24.— P. 313–324.
66. Willems I.E., Havenith M.G., De Mey J.G., Daemen M.J. The alpha-smooth muscle actin-positive cells in healing human myocardial scars // *Am. J. Pathol.*— 1994.— Vol. 145.— P. 868–875.
67. Xie Z., Singh M., Siwik D.A. et al. Osteopontin inhibits interleukin-1beta-stimulated increases in matrix metalloproteinase activity in adult rat cardiac fibroblasts: role of protein kinase C-zeta // *J. Biol. Chem.*— 2003.— Vol. 278.— P. 48546–48552.
68. Yano T, Miura T, Whittaker P. et al. Macrophage colony-stimulating factor treatment after myocardial infarction attenuates left ventricular dysfunction by accelerating infarct repair // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 47.— P. 626–634.
69. Yu Q, Watson R.R., Marchalonis J.J., Larson D.F. A role for T lymphocytes in mediating cardiac diastolic function // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2005.— Vol. 289.— P. H643–H651.
70. Zavadzka J.A., Mukherjee R., Rivers W.T. et al. Direct regulation of membrane type 1 matrix metalloproteinase following myocardial infarction causes changes in survival, cardiac function, and remodeling // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2011.— Vol. 301.— P. H1656–H1666.

## Регулювання змін нескорочувальних елементів серцевого м'яза у разі розвитку інфаркту міокарда

О.В. Ушаков, А.А. Гагаріна

ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», Сімферополь

В огляді узагальнено та проаналізовано сучасні дані про молекулярні та клітинні механізми, що лежать в основі перебування позаклітинного матриксу і матрикс-клітинних взаємодій у динаміці розвитку інфаркту міокарда. Розглянуто питання участі імунних медіаторів, цитокінів, ростових факторів, матриклітинних протеїнів у регулюванні процесів загоєння інфарктованого міокарда та постінфарктного ремоделювання нескорочувальної частини міокардіальної тканини. Зокрема, узагальнено і проаналізовано дані про часовий і топічний розподіли активності матриксних металопротеїназ та їхніх інгібіторів. Представлено дані про регулювання активності різних клітинних елементів, що беруть участь у загоєнні зони інфаркту і формуванні постінфарктного рубця, таких як макрофаги, фібробласти, гранулоцити і лімфоцити різних популяцій. Обговорено молекулярні механізми, що лежать в основі змін стану позаклітинного матриксу, клітинного складу інфарктованої зони, шляхи реалізації змін функціонування клітин під впливом регуляторних молекул за допомогою модуляції внутрішньоклітинних сигнальних систем. Особливої уваги надано ролі матриклітинних протеїнів – тенасцину-С, тенасцину-Х, тромбоспондину-1, тромбоспондину-2, остеонектину і остеоспонтину. Йдеться про важливу роль у репаративно-відновних процесах та постінфарктному ремоделюванні нескоротливого міокарда численних факторів росту, насамперед трансформіногенного фактора росту  $\beta$  і кардіотрофіну.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, ремоделювання серця, позаклітинний матрикс, цитокіни, матриклітинні протеїни.

## Regulation of changes in non-contractile elements of cardiac muscle in myocardial infarction

A.V. Ushakov, A.A. Gagarina

SI «S.I. Georgievsky Crimean State Medical University», Simpheropol

The review presents an up-to-date analysis of molecular and cellular mechanisms underlying alterations of extracellular matrix and matri-cellular interactions in the dynamics of myocardial infarction. Roles of immune mechanisms, cytokines, growth factors, matricellular proteins in regulation of infarction healing and postinfarction remodeling of non-contractile elements of myocardial tissue are discussed. In particular, data about temporal and spatial distribution of activity of matrix metalloproteinases and their inhibitors are summarized and analyzed. Data about regulation of activity of different cell elements such as macrophages, fibroblasts, granulocytes and lymphocytes of different populations, participating in infarction healing and formation of postinfarction connective tissue scar are presented. Molecular mechanisms underlying dynamic changes of extracellular matrix, cellular composition of infarcted zone, mechanisms of cellular functional activity modulation by intracellular signalling pathways are discussed. Special attention is paid to the role of matricellular proteins – tenascin-C, tenascin-X, trombospondin-1, trombospondin-2, osteonectin and osteopontin. An important role of different growth factors, with special attention to transforming growth factor  $\beta$  and cardiotrophin, in postinfarction tissue reparation and non-contractile myocardial structures remodelling is discussed.

**Key words:** myocardial infarction, cardiac remodeling, extracellular matrix, cytokines, matricellular proteins.