

## ***ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС СЕРДЦА И ПОСТИНФАРКТНЫЙ РЕПАРАТИВНЫЙ ФИБРОЗ (часть 1)***

*А.Н. Пуяткина\**, *Л.Б. Ким\**

\*Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины (г. Новосибирск)

В современной кардиологии достигнуты огромные успехи: в диагностике инфаркта миокарда, лечении пациентов с использованием высокотехнологичных методик и разработке новых групп лекарственных препаратов с целью как можно более раннего восстановления кровоснабжения ишемизированного миокарда. Тем не менее сохраняется серьезная озабоченность в связи с частотой летальных исходов из-за инфаркта миокарда, особенно у лиц пожилого возраста. Для улучшения ситуации в данном вопросе немаловажное значение имеет изучение механизмов возрастных изменений метаболизма компонентов внеклеточного матрикса сердца и его реактивности, результаты которого могут расширить представление о характере и выраженности ремоделирования сердца. С возрастом отмечается снижение функциональных возможностей клеток-продуцентов белков внеклеточного матрикса в ответ на действие экзогенных и эндогенных факторов. Изменяется количественный и качественный состав компонентов внеклеточного матрикса сердца: увеличивается содержание коллагенов и фибронектина, однако снижается содержание протеогликанов/гликозаминогликанов и матрицеллюлярных белков, обусловленное изменением соотношения в системе локальной регуляции (матриксные металлопротеиназы/тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ), что способствует развитию интерстициального фиброза сердца. Показано, что постинфарктный репаративный фиброз протекает с разной интенсивностью в зависимости от возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Используемые в клинической практике современные функциональные методы оценки ремоделирования сердца при инфаркте дают представление только об изменении структурно-функциональных характеристик сердца, но они малоинформативны в отношении раскрытия механизмов репаративного фиброза. В динамике репаративного фиброза можно выделить фазу деструктивных процессов во внеклеточном матриксе, фазу максимального синтеза белков внеклеточного матрикса и фазу затухания синтетических процессов. Возраст-зависимая модификация репаративного фиброза часто является причиной развития осложнений инфаркта миокарда.

***Ключевые слова:*** *внеклеточный матрикс сердца, коллагены, протеогликаны, фибронектин, репаративный фиброз, старение, инфаркт миокарда.*

---

***Ответственный за переписку:*** Пуяткина Анна Николаевна, адрес: 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; e-mail: putyatina@ngs.ru

***Для цитирования:*** Пуяткина А.Н., Ким Л.Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1) // Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки. 2016. № 4. С. 54–66. doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.54

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире, которая приводит к более чем 17 млн случаев смерти в год [1]. По последним данным, в Российской Федерации зарегистрировано 129,2 случая острого инфаркта миокарда (ИМ) на 100 тыс. населения [2], из которых большая часть отмечена у мужчин трудоспособного возраста. Ожидается, что количество госпитализированных лиц с ИМ возрастет в значительной степени в связи с постарением населения [3, 4].

Рядом исследований убедительно доказано, что с каждой декадой жизни возрастает выраженность коронарного атеросклероза, артериальной гипертензии с гипертрофией миокарда [5, 6]. Интенсивность ремоделирования сердца при вышеупомянутых заболеваниях зависит от реактивности соединительнотканного компонента сердца – внеклеточного матрикса (ВКМ) [7].

ВКМ выполняет ряд важных функций, связанных с адаптивно-регенераторными и пластическими возможностями сердца. При этом ВКМ рассматривается как промежуточная среда, осуществляющая функцию транспорта газов, ионов и метаболитов между цитоплазмой кардиомиоцитов (КМЦ) и кровью [8]. Во время ИМ нарушается трофическая функция ВКМ, гибель КМЦ индуцирует местное воспаление с активацией функции нейтрофилов, макрофагов [4]. Экспрессия и релизинг ими факторов роста стимулируют процессы пролиферации, дифференцировки фибробластов [7, 9], синтеза ими коллагенов, протеогликанов (ПГ), гликозаминогликанов (ГАГ) и гликопротеинов, обеспечивающих замещение очага некроза рубцовой тканью. При ИМ этот процесс получил название постинфарктный (заместительный) репаративный фиброз (РФ) [9–11].

Цель обзора заключается в анализе имеющихся литературных данных о возрастных изменениях ВКМ сердца в норме и при развитии ИМ.

**Внеклеточный матрикс сердца в норме.** ВКМ сердца состоит из множества молекул,

которые вместе формируют динамическую среду, играющую активную критическую роль в регулировании клеточных процессов [12]. Основную часть молекул ВКМ сердца составляют коллагены, ПГ, ГАГ, гликопротеины [12, 13] и матрицеллюлярные белки, которые в последнее время активно изучаются [14–16].

Известно, что в здоровом сердце у взрослых коллагены составляют 1-2 % от объема сердца. Коллагены I и III типов являются основными представителями коллагенов в сердце [17] среди известных 28 типов. Они отвечают за прочность (жесткость) (I тип) и растяжимость (эластичность) миокарда (III тип). В отличие от других тканей в сердце преобладает содержание III типа над I типом коллагена [18].

Обнаружено, что содержание гидроксипролина, по которому судят об обмене коллагена, в разных отделах сердца человека различно: в частности, в предсердиях оно выше, чем в желудочках, а в правых отделах сердца выше, чем в левых [19]. В первом десятилетии жизни содержание коллагена в сердце выше, чем во взрослом возрасте, и в дальнейшем в процессе старения не изменяется. Данная закономерность указывает на сравнительно более быстрый прирост мышечной массы относительно содержания коллагена в процессе развития сердца взрослого человека.

В эксперименте на самцах крыс линии Lewis было показано, что синтез коллагена в сердце с возрастом снижался [20]. Так, выявлено, что в возрасте от 1 до 24 мес. он снижался 10-кратно, в возрасте 6 и 15 мес. – повышался. В то же время деградация вновь синтезированного коллагена в сердце повышалась между 1-м и 15-м месяцем, но после 15 мес. – понижалась.

У самцов крыс линии Sprague-Dawley отмечено возраст-зависимое монотонное снижение экспрессии гена проколлагена I типа только в левом желудочке (ЛЖ) [21]. Экспрессия гена проколлагена III типа быстро снижалась во время роста и развития как в левом, так и правом желудочках. Также показано, что у самок крыс линии Fischer 344 с возрастом отмечалось

значительное снижение экспрессии мРНК коллагена I и III типов в стенке ЛЖ, но не в перегородке [22]. В процессе старения в ЛЖ и перегородке значительно повышалась концентрация гидроксизилилпиридинолина – поперечно-связанного коллагена, что сказывалось на сократительной функции миокарда.

Таким образом, одним из механизмов накопления коллагена в сердце можно считать нарушение соотношения скоростей синтеза коллагена и его распада. Возраст-обусловленный интерстициальный фиброз сердца в большей степени связан со снижением деградации коллагена, чем с усилением его синтеза [7]. В таком случае можно допустить, что возраст является фактором, способным определять ход репаративных процессов при патологических состояниях.

Количественные и структурные изменения волокон коллагена отражаются на функции сердца. Есть данные, что с увеличением возраста изменяется эхокардиографическая характеристика сердца (ухудшается диастолическая функция) у здоровых лиц [7]. У пожилых людей, не имеющих в анамнезе жизни ИМ, снижение адаптационных возможностей сердца обусловлено не только увеличением количества коллагена [23], но и качественным изменением его физико-химических свойств – увеличением жесткости, что предполагает увеличение содержания коллагена I типа [23, 24]. Одновременно наблюдается увеличение содержания коллагена с большим количеством внутримолекулярных сшивок [22], снижающих эластичность молекулы.

В работе A. Orlandi et al. показано, что у нормохолестериновых кроликов линии New Zealand с возрастом (2 мес. – 6 лет) в миокарде повышалось количество интерстициального коллагена (в 4 раза),  $\alpha$ -гладкомышечного актина, трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия I типа (VCAM-I) [25]. По мнению авторов, эндотелиальная дисфункция индуцирует развитие возраст-зависимого фиброза. С увеличением возраста экспрессия мРНК TGF- $\beta_1$  и

TGF- $\beta_3$  в желудочках не претерпевала изменений [21]. Другие авторы продемонстрировали, что TGF- $\beta_1$  продуцируется на низком уровне [26] и с возрастом его экспрессия может повышаться [24]; кроме того, существует тенденция к повышению экспрессии TGF- $\beta_3$  в ЛЖ [21]. Известно, что эти цитокины играют профибротическую роль в процессе ремоделирования ЛЖ [7].

Во ВКМ сердца молекулы ПГ состоят из полианионных цепей полисахаридов – сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ), ковалентно связанных с белковым кором. Матриксные ПГ разделены на подгруппы в соответствии с их локализацией, размерами и структурой: большие ПГ (версикан, агтрикан, нейрокан и бревикан), ПГ базальной мембраны (перлекан, коллаген XVIII типа, агрин), семейство малых, богатых лейцином ПГ (SLRP) [13]. SLRP, такие как декорин, бигликан, фибромодулин и некоторые другие, оказывают большое влияние на формирование коллагеновых фибрилл [27, 28]. ПГ, ассоциированные с клетками (синдеканы и глипиканы), выполняют связующую роль между ВКМ и внутренней средой клеток. Синдеканы через внеклеточные домены связывают коллагены, фибронектин (ФН), тромбоспондин, тенасцин и фактор роста фибробластов. Внутриклеточные домены синдекана через актин связываются с цитоскелетом [13, 27].

С возрастом уменьшается количество ПГ, меняются их качественный состав, способность к образованию агрегатов и взаимодействию с коллагеном, что отражается на трофических и механических свойствах ткани [27]. Так, с возрастом снижается содержание несульфатированного ГАГ – гиалуронана [29] и сГАГ – хондроитин сульфата, дерматан сульфата [30], но увеличивается содержание гепаран сульфата и гепарина [31].

Общеизвестно, что одним из широко распространенных мультифункциональных гликопротеинов матрикса является ФН [32, 33]. ФН может влиять на тромботический, воспалительный, ангиогенный [34] и фибротический

процессы [33]. Считают, что ФН можно рассматривать как интегральный показатель репаративных процессов, его содержание увеличивается при ишемии и реперфузии сердца.

Известны две основные формы ФН: плазменный – растворимый, циркулирующий в крови; тканевый (клеточный) – малорастворимый, откладывающийся в виде микрофибрилл во ВКМ [27, 32]. Плазменный ФН синтезируется гепатоцитами, а клеточный в основном экспрессируется фибробластами и составляет приблизительно 1 % от ФН в плазме крови [35].

Концентрация ФН в плазме крови здоровых людей – величина непостоянная, зависящая от пола и возраста, возможно, и от массы тела [36], гормонального статуса, функции печени и других факторов. У мужчин уровень ФН в плазме крови выше, чем у женщин.

ФН состоит из функциональных доменов, различающихся по специфичности взаимодействия со структурными компонентами ВКМ, которые являются лигандами по отношению к ФН (коллагены, ПГ, гепарин, фибрин), а также – с клетками [32, 37].

Отмечено постепенное повышение уровня плазменного ФН при старении организма за счет увеличения его биосинтеза [38]. В течение первых четырех десятилетий жизни человека в плазменном ФН домены, ответственные за связь с клетками, коллагеном, гепарином, фибрином, постепенно возрастали [37]. У людей от 41 года до 82 лет домен ФН, ответственный за связь с клетками, не изменялся, тогда как домены, связывающие гепарин, фибрин, коллагены, значительно возрастали. Таким образом, изменение состояния молекул ФН в процессе роста, созревания и старения связано не только с дисбалансом между синтезом ФН и его деградацией, но и с перегруппировкой доменов ФН.

Тканевая форма ФН тесно связана во ВКМ с коллагенами. Так, в процессе старения при Northern blot analysis у самцов крыс линии Wistar было выявлено снижение экспрессии мРНК ФН в ЛЖ в 3 раза и уровня мРНК  $\alpha 1$ (III)-коллагена в 5-6 раз [39].

ФН, синтезируемый стареющими фибробластами, проявляет сниженную адгезивную активность [27].

В исследовании M.L. Burgess et al. показано, что в ЛЖ у старых мышей линии BALB/c (20 мес.) было повышено содержание  $\alpha 1$ - и  $\alpha 5$ -интегриновых белков, коллагена, ФН, но при этом снижено содержание  $\beta 1$ -интегринового белка по сравнению со зрелыми (12 мес.) или молодыми (2 мес.) мышами [40]. Авторы полагают, что различное содержание интегринов и белков ВКМ, сигнальных регуляторов фибробластов, способствует поддержанию ВКМ сердца на должном уровне.

В последние годы выделяют группу матрицеллюлярных белков, представляющих класс неструктурных белков ВКМ, оказывающих регуляторные функции, наиболее вероятно – через их взаимодействие с поверхностными рецепторами клетки, структурными белками и растворимыми внеклеточными факторами, как, например, факторы роста, цитокины [4, 15]. Незначительное количество матрицеллюлярных белков найдено в здоровом сердце: семейство тенасцинов, тромбоспондины, остеоонектин (SPARC – секретируемый белок, кислый и богатый цистеином) [14], содержание которых в процессе старения снижается. По мнению L.E. de Castro Brás et al. [16], SPARC играет ключевую роль в постсинтетическом процессинге проколлагена и содействует повышению содержания нерастворимого коллагена в миокарде с возрастом. При отсутствии SPARC возраст-зависимое изменение фибриллярного коллагена во ВКМ снижено.

Таким образом, с увеличением возраста происходит изменение соотношения в содержании основных компонентов ВКМ, перераспределение типов коллагена и уменьшение ГАГ во ВКМ миокарда [18, 29] и биологических жидкостях [30, 41]. Эти изменения могут быть связаны с возрастными процессами, происходящими в системе регуляции обмена основных компонентов ВКМ. В данном обзоре, в связи с ограничением объема статьи, будут обсуждены

только особенности локальной регуляции метаболизма компонентов ВКМ.

Показана разная степень активности системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП) в зависимости от возраста [42]. В частности, у лиц моложе 55 лет преобладает генотип ММП-9, а в старших возрастных группах – генотип ММП-2. ММП-9 разрушает желатину, коллагены III–V, XIV типов, аггрикан, витронектин, ламинин, SPARC, версикан, декорин, эластин [43, 44]. ММП-2 обладает большим набором субстратов. Кроме перечисленных субстратов для ММП-9, она может гидролизовать коллагены I, VII, X, XI типов, энтактин, тенасцин и ФН. ММП-3 и -10, составляющие группу стромелизинов, гидролизуют, наряду с коллагенами III–V типов, ФН и аггрикан.

Известно, что ММП в физиологических условиях синтезируются в форме препробелков и секретируются как проферменты в очень незначительных количествах [43]. Эндогенными ингибиторами ММП являются ТИМП, которые экспрессируются во многих органах и тканях, в т. ч. в сердце (найлены четыре типа) [8]. ТИМП связываются с про-ММП и активными формами ММП стехиометрически, ингибируя, таким образом, как автокаталитическую активность латентных форм ММП, так и активные формы [43]. ТИМП различаются по их специфическому действию относительно ММП: ТИМП-1 и -2 ингибируют практически все ММП, но ТИМП-1 эффективнее ингибирует активность ММП-9, в то время как ТИМП-2 – ММП-2; ТИМП-3 подавляет активность ММП-1, -2, -3, -9, -13, а ТИМП-4 – ММП-1, -2, -3, -7 и -9 [45].

В здоровом миокарде содержание ММП и ТИМП – крайне низкое [46]. В исследовании D.D. Vonnema et al. [47] обнаружено, что с возрастом увеличивается содержание ММП-2 и -7, ТИМП-1, -2 и -4 в плазме крови на фоне снижения содержания ММП-9. Возможной причиной уменьшения концентрации ММП-9 может быть снижение функциональной возможности (пролиферации) фибробластов [48]. Однако в

другом исследовании [49] показано, что с увеличением возраста снижается концентрация ТИМП-1 и -2 в плазме крови, тогда как концентрация ММП-2 и -9 остается без изменений. При этом выявлены положительные корреляционные связи между ММП-2 и ТИМП-2, ММП-9 и ТИМП-1, ТИМП-1 и -2.

У животных возрастная динамика ММП/ТИМП отмечена в работе M.L. Lindsey et al. [48]. При анализе 3 возрастных групп мышей линии СВ6F1 (молодые – 3 мес., зрелые – 15 мес. и старые – 23 мес.) было показано, что у старых мышей в ЛЖ уровень ММП-3, -8, -9, -12 и -14 был повышен, а ТИМП-3 и -4 понижен. Авторы резюмируют, что повышенный уровень ММП у старых мышей необходим для поддержания увеличенных размеров ЛЖ. В другой работе показано, что у старых крыс линии FBNF1 (31 мес.) активность ММП-1, -2 и -14 во ВКМ ЛЖ снижена [24]. С возрастом происходит увеличение уровня экспрессии ТИМП-1, опосредованное повышением уровня экспрессии TGF- $\beta_1$ . У мышей линии BALB/c наблюдали разнонаправленную динамику ТИМП-1 и -2 в сыворотке крови: уменьшение содержания ТИМП-1 и увеличение содержания ТИМП-2 с возрастом (2–12 мес.) [50].

Таким образом, в процессе старения основные компоненты ВКМ в сердце под действием локальной системы регуляции претерпевают ряд изменений, которые способны детерминировать ход репаративных процессов при сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Внеклеточный матрикс сердца при инфаркте миокарда.** При ИМ у пациентов с первых дней отмечены повышенные концентрации аминокислотного пропептида проколлагена III типа (P1NP – маркера синтеза коллагена III типа) в сыворотке крови, которые к 10 сут. не возвращались к нормальным значениям [51]. Показана связь высокого уровня карбокси-терминального телопептида коллагена I типа (C1P – маркера деградации коллагена I типа) с поздней летальностью и другими серьезными клиническими событиями через год после ИМ [52].

К модифицирующим РФ факторам следует относить обширность и глубину повреждения миокарда [53–55], а также наличие сопутствующих заболеваний и синдромов [56], в частности артериальной гипертензии, недифференцированной дисплазии соединительной ткани, требующих коррекции в схемах лечения.

Показано, что возраст пациентов с ИМ является одним из факторов снижения репаративной способности ВКМ при постинфарктном РФ [38, 42], который носит фазовый характер [55, 57]. Условно выделяют следующие фазы РФ: фаза деструктивных процессов во ВКМ (1–3 сут.); фаза максимального синтеза белков ВКМ (10–12 сут.); фаза затухания синтетических процессов (20–23 сут.).

В экспериментальном исследовании показано, что после лигирования левой нисходящей коронарной артерии у самцов крыс линии Wistar усиливался синтез коллагена III типа со 2-х по 21-е сутки ИМ, свидетельством чего послужило повышение уровня мРНК проколлагена III типа [10]. Несколько позже, начиная с 4-х суток, наблюдалось повышение уровня мРНК проколлагена I типа.

Усиление синтеза ФН фибробластами и эндотелиоцитами растущих капилляров в пограничной зоне ИМ происходит со 2-х суток ИМ и связано с накоплением TGF- $\beta$ , [34].

Постинфарктное ремоделирование ВКМ у старых мышей линии C57/BL6 (старше 2 лет) протекало с замедленным образованием грануляционной ткани и со снижением депонирования коллагена на фоне подавления воспаления [3] по сравнению с 2-3-месячными мышами, у которых зафиксированы стойкий постинфарктный воспалительный ответ и формирование коллагенового рубца. Одной из причин различия реакции ВКМ, по мнению авторов, является замедленный ответ фибробластов на влияние TGF- $\beta_1$ . В качестве других причин могут выступать модификация функции интегринов, гормонального фона, нейрогуморальные изменения, перераспределение в системе протеиназ, которые в целом могут способствовать изменению регуляции обмена коллагена [40, 48, 58].

В исследовании D. Kelly et al. [59] показано, что активность ММП, в частности ММП-2, у пациентов с ИМ повышалась с первых часов и сохранялась до 4 сут. Активность ММП-9 была максимальной в интервале 12 ч и тесно коррелировала с количеством лейкоцитов и нейтрофилов. В эксперименте с лигированием левой нисходящей артерии сердца у самцов крыс линии Sprague-Dawley регистрировали активацию ММП-2, -9 и -13 в течение 1 нед., а с 7–14-х суток – ТИМП-1 и -2 [60]. Активация ММП-8 и -14 отмечалась после 2-й недели по мере прогрессирования сердечной недостаточности.

При ИМ происходят изменения в ЛЖ на молекулярном, клеточном и внеклеточном уровнях, которые определяются клинически в виде изменения размера, формы и функции ЛЖ [61]. В свое время М.А. Pfeffer и Е. Braunwald [62] предложили обозначить эти изменения ремоделированием ЛЖ. Несколько позже под данным термином стали понимать сложный процесс, включающий истончение стенки ЛЖ, дилатацию ЛЖ и экспансию инфаркта, воспаление и резорбцию некротических миоцитов, аккумуляцию фибробластов и формирование рубца, активацию клеток эндотелия и неоваскуляризацию [63].

Таким образом, РФ и постинфарктное ремоделирование ЛЖ – два одновременно протекающих процесса, отражающих синтез и деградацию молекул биополимеров ВКМ в первом случае и структурно-функциональное изменение сердца – во втором. Надо полагать, что особенности РФ могут повлиять на характер и выраженность ремоделирования ЛЖ.

Ремоделирование ЛЖ может зависеть от активности воспалительного процесса (нейтрофилов и макрофагов), гемодинамической нагрузки, нейрогормональной активации, активности цитокинов, реактивности ВКМ (фиброза и активации внеклеточных протеаз, включая ММП и сериновые протеазы) [11].

Ремоделирование сердца нельзя рассматривать как общий стереотипный процесс. Ремоделирование ЛЖ после ИМ может протекать

по нескольким вариантам [57]. Изучение и понимание физиологической и патогенетической роли ремоделирования сердца в каждом конкретном случае позволит избежать необоснованных терапевтических вмешательств и тем самым оптимизировать лечение ИМ [11].

Надо полагать, что от полноценности образования рубца, его размеров, а также соотношения типов коллагена, форм ГАГ и ФН, составляющих рубцовую ткань, зависят течение заболевания, развитие осложнений, в конечном итоге – качество жизни и выживаемость больных, перенесших ИМ [52, 53]. По времени развития различают ранние и поздние осложнения, которые могут быть обусловлены нарушением обмена компонентов ВКМ в определенной фазе РФ.

\*\*\*

В части 2 аналитического обзора сообщается об особенностях и механизмах развития отдельных видов осложнений ИМ у человека и животных (острая сердечная недостаточность, нарушения ритма, аневризма ЛЖ сердца, разрыв сердца). Также проанализированы изменения содержания отдельных маркеров РФ (коллагены, ПГ, сГАГ, ФН) и системы локальной регуляции ММП/ТИМП в ткани и биологических жидкостях, которая обуславливает модификацию постинфарктного РФ. Знание данных изменений позволит своевременно спрогнозировать развитие осложнений течения ИМ и внести коррективы в схему лечения пациентов, чтобы предотвратить неблагоприятные исходы заболевания.

### Список литературы

1. World Health Organization: Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva, 2011.
2. Здравоохранение в России. 2015: стат. сб. М., 2015. 174 с.
3. Bujak M., Kweon H.J., Chatila K., Li N., Taffet G., Frangogiannis N.G. Aging-Related Defects Are Associated with Adverse Cardiac Remodeling in a Mouse Model of Reperfused Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51, № 14. P. 1384–1392.
4. Singh M., Foster C.R., Dalal S., Singh K. Role of Osteopontin in Heart Failure Associated with Aging // Heart Fail. Rev. 2010. Vol. 15, № 5. P. 487–494.
5. Ким Л.Б., Путьгина А.Н., Куимов А.Д. Распространенность факторов риска инфаркта миокарда в пожилом и старческом возрасте // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2009. № 3. С. 79–82.
6. Priebe H.J. The Aged Cardiovascular Risk Patient // Br. J. Anaesth. 2000. Vol. 85, № 5. P. 763–778.
7. Biernacka A., Frangogiannis N.G. Aging and Cardiac Fibrosis // Aging Dis. 2011. Vol. 2, № 2. P. 158–173.
8. Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний // Биомед. химия. 2009. Т. 55, № 2. С. 155–168.
9. Fan D., Takawale A., Lee J., Kassiri Z. Cardiac Fibroblasts, Fibrosis and Extracellular Matrix Remodeling in Heart Disease // Fibrogenesis Tissue Repair. 2012. Vol. 5, № 1. P. 15.
10. Cleutjens J.P., Kandala J.C., Guarda E., Guntaka R.V., Weber K.T. Regulation of Collagen Degradation in the Rat Myocardium After Infarction // J. Mol. Cell. Cardiol. 1995. Vol. 27, № 6. P. 1281–1292.
11. Jugdutt B.I. Extracellular Matrix and Cardiac Remodeling // Interstitial Fibrosis in Heart Failure / ed. by F.J. Villarreal. N.Y., 2005. Vol. 253. P. 23–55
12. Lockhart M., Wirrig E., Phelps A., Wessels A. Extracellular Matrix and Heart Development // Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2011. Vol. 91, № 6. P. 535–550.
13. Rienks M., Papageorgiou A.P., Frangogiannis N.G., Heymans S. Myocardial Extracellular Matrix: An Ever-Changing and Diverse Entity // Circ. Res. 2014. Vol. 114, № 5. P. 872–888.
14. Schellings M.W., Pinto Y.M., Heymans S. Matricellular Proteins in the Heart: Possible Role During Stress and Remodeling // Cardiovasc. Res. 2004. Vol. 64, № 1. P. 24–31.
15. Matsui Y., Morimoto J., Ueda T. Role of Matricellular Proteins in Cardiac Tissue Remodeling After Myocardial Infarction // World J. Biol. Chem. 2010. Vol. 1, № 5. P. 69–80.
16. de Castro Brás L.E., Toba H., Baicu C.F., Zile M.R., Weintraub S.T., Lindsey M.L., Bradshaw A.D. Age and SPARC Change the Extracellular Matrix Composition of the Left Ventricle // Biomed. Res. Int. 2014. Vol. 2014. Article ID 810562.

17. Dworatzek E., Baczko I., Kararigas G. Effects of Aging on Cardiac Extracellular Matrix in Men and Women // *Proteomics Clin. Appl.* 2016. Vol. 10, № 1. P. 84–91.
18. Mays P.K., Bishop J.E., Laurent G.J. Age-Related Changes in the Proportion of Types I and III Collagen // *Mech. Ageing Dev.* 1988. Vol. 45, № 3. P. 203–212.
19. Oken D.E., Boucek R.J. Quantitation of Collagen in Human Myocardium // *Circ. Res.* 1957. Vol. 5, № 4. P. 357–361.
20. Mays P.K., McAnulty R.J., Campa J.S., Laurent G.J. Age-Related Changes in Collagen Synthesis and Degradation in Rat Tissues. Importance of Degradation of Newly Synthesized Collagen in Regulating Collagen Production // *Biochem. J.* 1991. Vol. 276, pt. 2. P. 307–313.
21. Annoni G., Luvarà G., Arosio B., Gagliano N., Fiordaliso F., Santambrogio D., Jeremic G., Mircoli L., Latini R., Vergani C., Masson S. Age-Dependent Expression of Fibrosis-Related Genes and Collagen Deposition in the Rat Myocardium // *Mech. Ageing Dev.* 1998. Vol. 101, № 1–2. P. 57–72.
22. Thomas D.P., Zimmerman S.D., Hansen T.R., Martin D.T., McCormick R.J. Collagen Gene Expression in Rat Left Ventricle: Interactive Effect of Age and Exercise Training // *J. Appl. Physiol.* 2000. Vol. 89, № 4. P. 1462–1468.
23. Mendes A.B., Ferro M., Rodrigues B., de Souza M.R., Araujo R.C., de Souza R.R. Quantification of Left Ventricular Myocardia *Medicina (B. Aires)*. 2012. Vol. 72, № 3. P. 216–220.
24. Kwak H.B., Kim J.H., Joshi K., Yeh A., Martinez D.A., Lawler J.M. Exercise Training Reduces Fibrosis and Matrix Metalloproteinase Dysregulation in the Aging Rat Heart // *FASEB J.* 2011. Vol. 25, № 3. P. 1106–1117.
25. Orlandi A., Francesconi A., Marcellini M., Ferlosio A., Spagnoli L.G. Role of Ageing and Coronary Atherosclerosis in the Development of Cardiac Fibrosis in the Rabbit // *Cardiovasc. Res.* 2004. Vol. 64, № 3. P. 544–552.
26. Miner E.C., Miller W.L. A Look Between the Cardiomyocytes: The Extracellular Matrix in Heart Failure // *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81, № 1. P. 71–76.
27. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Т. I / под ред. С.П. Миронова. М., 2009. 380 с.
28. Weis S.M., Zimmerman S.D., Shah M., Covell J.W., Omens J.H., Ross J. Jr., Dalton N., Jones Y., Reed C.C., Iozzo R.V., McCulloch A.D. A Role for Decorin in the Remodeling of Myocardial Infarction // *Matrix Biol.* 2005. Vol. 24, № 4. P. 313–324.
29. Sobel H., Hewlett M.J. Effect of Age on Hyaluronic Acid in Hearts of Dogs // *J. Gerontol.* 1967. Vol. 22, № 2. P. 196–198.
30. Komosińska-Vassev K.B., Winsz-Szczotka K., Kuznik-Trocha K., Olczyk P., Olczyk K. Age-Related Changes of Plasma Glycosaminoglycans // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008. Vol. 46, № 2. P. 219–224.
31. Huynh M.B., Morin C., Carpentier G., Garcia-Filipe S., Talhas-Perret S., Barbier-Chassefière V., van Kuppevelt T.H., Martelly I., Albanese P., Papy-Garcia D. Age-Related Changes in Rat Myocardium Involve Altered Capacities of Glycosaminoglycans to Potentiate Growth Factor Functions and Heparan Sulfate-Altered Sulfation // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287, № 14. P. 11363–11373.
32. Hynes R.O., Yamada K.M. Fibronectins: Multifunctional Modular Glycoproteins // *J. Cell. Biol.* 1982. Vol. 95, № 2, pt. 1. P. 369–377.
33. To W.S., Midwood K.S. Plasma and Cellular Fibronectin: Distinct and Independent Functions During Tissue Repair // *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011. Vol. 4. P. 21.
34. Casscells W., Kimura H., Sanchez J.A., Yu Z.X., Ferrans V.J. Immunohistochemical Study of Fibronectin in Experimental Myocardial Infarction // *Am. J. Pathol.* 1990. Vol. 137, № 4. P. 801–810.
35. Kanters S.D., Banga J.D., Algra A., Frijns R.C., Beutler J.J., Fijnheer R. Plasma Levels of Cellular Fibronectin in Diabetes // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24, № 2. P. 323–327.
36. Eriksen H.O., Clemmensen I., Hansen M.S., Ibsen K.K. Plasma Fibronectin Concentration in Normal Subjects // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1982. Vol. 42, № 3. P. 291–295.
37. Lemańska-Perek A., Pupek M., Polańska B., Leszek J., Kątnik-Prastowska I. Alterations in Molecular Status of Plasma Fibronectin Associated with Aging of Normal Human Individuals // *Clin. Biochem.* 2013. Vol. 46, № 9. P. 787–794.
38. Путятина А.Н., Ким Л.Б. Содержание фибронектина в сыворотке крови у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от возраста // *Клин. лаб. диагностика.* 2014. № 6. С. 7–10.
39. Mamuya W., Chobanian A., Brecher P. Age-Related Changes in Fibronectin Expression in Spontaneously Hypertensive, Wistar-Kyoto, and Wistar Rat Hearts // *Circ. Res.* 1992. Vol. 71, № 6. P. 1341–1350.

40. Burgess M.L., McCrea J.C., Hedrick H.L. Age-Associated Changes in Cardiac Matrix and Integrins // *Mech. Ageing Dev.* 2001. Vol. 122, № 15. P. 1739–1756.
41. Ким Л.Б., Путьятина А.Н., Никонова И.К. Содержание гликозаминогликанов и гидроксипролина в сыворотке крови у практически здоровых людей в зависимости от возраста, пола и группы крови // *Клин. лаб. диагностика.* 2011. № 6. С. 23–25.
42. Путьятина А.Н., Ким Л.Б. Биохимические маркеры постинфарктного заместительного фиброза у мужчин различного возраста // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2011. № 4. С. 57–60.
43. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // *Биоорг. химия.* 1998. Т. 24, № 4. С. 245–255.
44. Visse R., Nagase H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function, and Biochemistry // *Circ. Res.* 2003. Vol. 92, № 8. P. 827–839.
45. Kähäri V.M., Saarialho-Kere U. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Tumour Growth and Invasion // *Ann. Med.* 1999. Vol. 31, № 1. P. 34–45.
46. Polyakova V., Hein S., Kostin S., Ziegelhoeffer T., Schaper J. Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Pressure-Overloaded Human Myocardium During Heart Failure Progression // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44, № 8. P. 1609–1618.
47. Bonnema D.D., Webb C.S., Pennington W.R., Stroud R.E., Leonardi A.E., Clark L.L., McClure C.D., Finklea L., Spinale F.G., Zile M.R. Effects of Age on Plasma Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMPs) // *J. Card. Fail.* 2007. Vol. 13, № 7. P. 530–540.
48. Lindsey M.L., Goshorn D.K., Squires C.E., Escobar G.P., Hendrick J.W., Mingoia J.T., Sweterlitsch S.E., Spinale F.G. Age-Dependent Changes in Myocardial Matrix Metalloproteinase/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase Profiles and Fibroblast Function // *Cardiovasc. Res.* 2005. Vol. 66, № 2. P. 410–419.
49. Tayebjee M.H., Lip G.Y., Blann A.D., Macfadyen R.J. Effects of Age, Gender, Ethnicity, Diurnal Variation and Exercise on Circulating Levels of Matrix Metalloproteinases (MMP)-2 and -9, and Their Inhibitors, Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases (TIMP)-1 and -2 // *Thromb. Res.* 2005. Vol. 115, № 3. P. 205–210.
50. Ким Л.Б., Шкуруний В.А., Путьятина А.Н. Сопряженные с возрастом изменения в системе металлопротеиназы/тканевые ингибиторы металлопротеиназ и компонентов протеинов в органах мышей // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2016. Т. 161, № 1. С. 40–45.
51. Uusimaa P., Risteli J., Niemelä M., Lumme J., Ikäheimo M., Jounela A., Peuhkurinen K. Collagen Scar Formation After Acute Myocardial Infarction: Relationships to Infarct Size, Left Ventricular Function, and Coronary Artery Patency // *Circulation.* 1997. Vol. 96, № 8. P. 2565–2572.
52. Barthélémy O., Beygui F., Vicaut E., Rouanet S., Van Belle E., Baulac C., Degrandart A., Dallongeville J., Montalescot G., OPERA Investigators. Relation of High Concentrations of Plasma Carboxy-Terminal Telopeptide of Collagen Type I with Outcome in Acute Myocardial Infarction // *Am. J. Cardiol.* 2009. Vol. 104, № 7. P. 904–909.
53. Ким Л.Б., Березовская Г.А., Лайвин А.Н., Цыба Л.П., Котова И.И., Калмыкова Е.Ю., Куликов В.Ю. Динамика содержания фибронектина у больных в процессе раннего постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка // *Бюл. Сиб. отд-ния РАМН.* 2002. Т. 22, № 4. С. 63–66.
54. Ким Л.Б., Лайвин А.Н., Березовская Г.А., Цыба Л.П., Котова И.И., Куликов В.Ю. Динамика содержания гликозаминогликанов и активность церулоплазмينا у больных в процессе раннего постинфарктного ремоделирования левого желудочка // *Бюл. Сиб. отд-ния РАМН.* 2003. Т. 23, № 3. С. 24–28.
55. Ким Л.Б., Куликов В.Ю., Лайвин А.Н., Цыба Л.П., Минина Н.Г., Калмыкова Е.Ю., Труфанова Н.В., Котова И.И., Коржавина О.А. Диагностика репаративного фиброза при остром инфаркте миокарда: метод. рекомендации. Новосибирск, 2005. 23 с.
56. Ким Л.Б. Биохимические аспекты постинфарктного ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии и недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Казан. мед. журн.* 2007. Т. 88, № 5 (прил.). С. 48–50.
57. Ким Л.Б., Куликов В.Ю., Минина Н.Г., Верба О.Ю. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка и фазы репаративного фиброза // *Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер.: Биология, клин. медицина.* 2005. Т. 3, № 3. С. 53–63.
58. Ertl G., Frantz S. Healing After Myocardial Infarction // *Cardiovasc. Res.* 2005. Vol. 66, № 1. P. 22–32.

59. Kelly D., Cockerill G., Ng L.L., Thompson M., Khan S., Samani N.J., Squire I.B. Plasma Matrix Metalloproteinase-9 and Left Ventricular Remodelling after Acute Myocardial Infarction in Man: A Prospective Cohort Study // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28, № 6. P. 711–718.
60. Peterson J.T., Li H., Dillon L., Bryant J.W. Evolution of Matrix Metalloprotease and Tissue Inhibitor Expression During Heart Failure Progression in the Infarcted Rat // *Cardiovasc. Res.* 2000. Vol. 46, № 2. P. 307–315.
61. Gajarsa J.J., Kloner R.A. Left Ventricular Remodeling in the Post-Infarction Heart: A Review of Cellular, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Modalities // *Heart Fail. Rev.* 2011. Vol. 16, № 1. P. 13–21.
62. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. Experimental Observations and Clinical Implications // *Circulation.* 1990. Vol. 81, № 4. P. 1161–1172.
63. Zamilpa R., Lindsey M.L. Extracellular Matrix Turnover and Signaling During Cardiac Remodeling Following MI: Causes and Consequences // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010. Vol. 48, № 3. P. 558–563.

## References

1. World Health Organization: *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva, 2011.
2. *Zdravookhraneniye v Rossii. 2015* [Healthcare in Russia. 2015]. Moscow, 2015. 174 p.
3. Bujak M., Kweon H.J., Chatila K., Li N., Taffet G., Frangogiannis N.G. Aging-Related Defects Are Associated with Adverse Cardiac Remodeling in a Mouse Model of Reperfused Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, vol. 51, no. 14, pp. 1384–1392.
4. Singh M., Foster C.R., Dalal S., Singh K. Role of Osteopontin in Heart Failure Associated with Aging. *Heart Fail. Rev.*, 2010, vol. 15, no. 5, pp. 487–494.
5. Kim L.B., Putyatina A.N., Kuimov A.D. Rasprostranennost' faktorov riska infarkta miokarda v pozhilom i starcheskom vozraste [Prevalence of Myocardium Infarction Risk Factors in Patients of Old Age]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*, 2009, no. 3, pp. 79–82.
6. Priebe H.J. The Aged Cardiovascular Risk Patient. *Br. J. Anaesth.*, 2000, vol. 85, no. 5, pp. 763–778.
7. Biernacka A., Frangogiannis N.G. Aging and Cardiac Fibrosis. *Aging Dis.*, 2011, vol. 2, no. 2, pp. 158–173.
8. Gasanov A.G., Bershova T.V. Rol' izmeneniy vnekletochnogo matriksa pri vozniknovenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy [The Role of Changes of Matrix Metalloproteinase in Cardiovascular Diseases]. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2009, vol. 55, no. 2, pp. 155–168.
9. Fan D., Takawale A., Lee J., Kassiri Z. Cardiac Fibroblasts, Fibrosis and Extracellular Matrix Remodeling in Heart Disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, vol. 5, no. 1, p. 15.
10. Cleutjens J.P., Kandala J.C., Guarda E., Guntaka R.V., Weber K.T. Regulation of Collagen Degradation in the Rat Myocardium After Infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1995, vol. 27, no. 6, pp. 1281–1292.
11. Jugdutt B.I. Extracellular Matrix and Cardiac Remodeling. *Interstitial Fibrosis in Heart Failure*. Ed. by F.J. Villarreal. New York, 2005, vol. 253, pp. 23–55.
12. Lockhart M., Wirrig E., Phelps A., Wessels A. Extracellular Matrix and Heart Development. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 2011, vol. 91, no. 6, pp. 535–550.
13. Rienks M., Papageorgiou A.P., Frangogiannis N.G., Heymans S. Myocardial Extracellular Matrix: An Ever-Changing and Diverse Entity. *Circ. Res.*, 2014, vol. 114, no. 5, pp. 872–888.
14. Schellings M.W., Pinto Y.M., Heymans S. Matricellular Proteins in the Heart: Possible Role During Stress and Remodeling. *Cardiovasc. Res.*, 2004, vol. 64, no. 1, pp. 24–31.
15. Matsui Y., Morimoto J., Uede T. Role of Matricellular Proteins in Cardiac Tissue Remodeling After Myocardial Infarction. *World J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 1, no. 5, pp. 69–80.
16. de Castro Brás L.E., Toba H., Baicu C.F., Zile M.R., Weintraub S.T., Lindsey M.L., Bradshaw A.D. Age and SPARC Change the Extracellular Matrix Composition of the Left Ventricle. *Biomed. Res. Int.*, 2014, vol. 2014. Article ID 810562.
17. Dworatzek E., Baczek I., Kararigas G. Effects of Aging on Cardiac Extracellular Matrix in Men and Women. *Proteomics Clin. Appl.*, 2016, vol. 10, no. 1, pp. 84–91.
18. Mays P.K., Bishop J.E., Laurent G.J. Age-Related Changes in the Proportion of Types I and III Collagen. *Mech. Ageing Dev.*, 1988, vol. 45, no. 3, pp. 203–212.
19. Oken D.E., Boucek R.J. Quantitation of Collagen in Human Myocardium. *Circ. Res.*, 1957, vol. 5, no. 4, pp. 357–361.

20. Mays P.K., McAnulty R.J., Campa J.S., Laurent G.J. Age-Related Changes in Collagen Synthesis and Degradation in Rat Tissues. Importance of Degradation of Newly Synthesized Collagen in Regulating Collagen Production. *Biochem. J.*, 1991, vol. 276, pt. 2, pp. 307–313.
21. Annoni G., Luvarà G., Arosio B., Gagliano N., Fiordaliso F., Santambrogio D., Jeremic G., Mircoli L., Latini R., Vergani C., Masson S. Age-Dependent Expression of Fibrosis-Related Genes and Collagen Deposition in the Rat Myocardium. *Mech. Ageing Dev.*, 1998, vol. 101, no. 1–2, pp. 57–72.
22. Thomas D.P., Zimmerman S.D., Hansen T.R., Martin D.T., McCormick R.J. Collagen Gene Expression in Rat Left Ventricle: Interactive Effect of Age and Exercise Training. *J. Appl. Physiol.*, 2000, vol. 89, no. 4, pp. 1462–1468.
23. Mendes A.B., Ferro M., Rodrigues B., de Souza M.R., Araujo R.C., de Souza R.R. Quantification of Left Ventricular Myocardial Collagen System in Children, Young Adults, and the Elderly. *Medicina (B. Aires)*, 2012, vol. 72, no. 3, pp. 216–220.
24. Kwak H.B., Kim J.H., Joshi K., Yeh A., Martinez D.A., Lawler J.M. Exercise Training Reduces Fibrosis and Matrix Metalloproteinase Dysregulation in the Aging Rat Heart. *FASEB J.*, 2011, vol. 25, no. 3, pp. 1106–1117.
25. Orlandi A., Francesconi A., Marcellini M., Ferlosio A., Spagnoli L.G. Role of Ageing and Coronary Atherosclerosis in the Development of Cardiac Fibrosis in the Rabbit. *Cardiovasc. Res.*, 2004, vol. 64, no. 3, pp. 544–552.
26. Miner E.C., Miller W.L. A Look Between the Cardiomyocytes: The Extracellular Matrix in Heart Failure. *Mayo Clin. Proc.*, 2006, vol. 81, no. 1, pp. 71–76.
27. Omel'yanenko N.P., Slutskiy L.I. *Soedinitel'naya tkan' (gistofiziologiya i biokhimiya)* [Connective Tissue (Histophysiology and Biochemistry)]. Vol. 1. Moscow, 2009. 380 p.
28. Weis S.M., Zimmerman S.D., Shah M., Covell J.W., Omens J.H., Ross J. Jr., Dalton N., Jones Y., Reed C.C., Iozzo R.V., McCulloch A.D. A Role for Decorin in the Remodeling of Myocardial Infarction. *Matrix Biol.*, 2005, vol. 24, no. 4, pp. 313–324.
29. Sobel H., Hewlett M.J. Effect of Age on Hyaluronic Acid in Hearts of Dogs. *J. Gerontol.*, 1967, vol. 22, no. 2, pp. 196–198.
30. Komosińska-Vassev K.B., Winsz-Szczotka K., Kuznik-Trocha K., Olczyk P., Olczyk K. Age-Related Changes of Plasma Glycosaminoglycans. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, vol. 46, no. 2, pp. 219–224.
31. Huynh M.B., Morin C., Carpentier G., Garcia-Filipe S., Talhas-Perret S., Barbier-Chassefière V., van Kuppevelt T.H., Martelly I., Albanese P., Papy-Garcia D. Age-Related Changes in Rat Myocardium Involve Altered Capacities of Glycosaminoglycans to Potentiate Growth Factor Functions and Heparan Sulfate-Altered Sulfation. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 14, pp. 11363–11373.
32. Hynes R.O., Yamada K.M. Fibronectins: Multifunctional Modular Glycoproteins. *J. Cell. Biol.*, 1982, vol. 95, no. 2, pt. 1, pp. 369–377.
33. To W.S., Midwood K.S. Plasma and Cellular Fibronectin: Distinct and Independent Functions During Tissue Repair. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2011, vol. 4, p. 21.
34. Casscells W., Kimura H., Sanchez J.A., Yu Z.X., Ferrans V.J. Immunohistochemical Study of Fibronectin in Experimental Myocardial Infarction. *Am. J. Pathol.*, 1990, vol. 137, no. 4, pp. 801–810.
35. Kanters S.D., Banga J.D., Algra A., Frijns R.C., Beutler J.J., Fijnheer R. Plasma Levels of Cellular Fibronectin in Diabetes. *Diabetes Care*, 2001, vol. 24, no. 2, pp. 323–327.
36. Eriksen H.O., Clemmensen I., Hansen M.S., Ibsen K.K. Plasma Fibronectin Concentration in Normal Subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1982, vol. 42, no. 3, pp. 291–295.
37. Lemańska-Perek A., Pupek M., Polańska B., Leszek J., Kałnik-Prastowska I. Alterations in Molecular Status of Plasma Fibronectin Associated with Aging of Normal Human Individuals. *Clin. Biochem.*, 2013, vol. 46, no. 9, pp. 787–794.
38. Putyatina A.N., Kim L.B. Soderzhanie fibronektina v syvorotke krovi u patsientov s infarktomiokarda v zavisimosti ot vozrasta [The Content of Fibronectin in Blood Serum in Patients with Myocardium Infarction Depending on Age]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2014, no. 6, pp. 7–10.
39. Mamuya W., Chobanian A., Brecher P. Age-Related Changes in Fibronectin Expression in Spontaneously Hypertensive, Wistar-Kyoto, and Wistar Rat Hearts. *Circ. Res.*, 1992, vol. 71, no. 6, pp. 1341–1350.
40. Burgess M.L., McCrea J.C., Hedrick H.L. Age-Associated Changes in Cardiac Matrix and Integrins. *Mech. Ageing Dev.*, 2001, vol. 122, no. 15, pp. 1739–1756.
41. Kim L.B., Putyatina A.N., Nikonova I.K. Soderzhanie glikozaminoglikanov i gidroksiprolina v syvorotke krovi u prakticheski zdorovykh lyudey v zavisimosti ot vozrasta, pola i gruppy krovi [The Serum Levels of Glycosaminoglycans and Hydroxyproline in Relation to the Age, Gender, and Blood Group of Apparently Healthy Individuals]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2011, no. 6, pp. 23–25.

42. Putyatina A.N., Kim L.B. Biokhimicheskie markery postinfarktogo zamestitel'nogo fibroza u muzhchin razlichnogo vozrasta [Biochemical Markers and Age Specificity of Postinfarction Reparative Fibrosis in Men]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*, 2011, no. 4, pp. 57–60.
43. Solov'eva N.I. Matrix Metalloproteases and Their Biological Functions. *Russ. J. Bioorganic Chem.*, 1998, vol. 24, no. 4, pp. 217–226.
44. Visse R., Nagase H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function, and Biochemistry. *Circ. Res.*, 2003, vol. 92, no. 8, pp. 827–839.
45. Kähäri V.M., Saarialho-Kere U. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Tumour Growth and Invasion. *Ann. Med.*, 1999, vol. 31, no. 1, pp. 34–45.
46. Polyakova V., Hein S., Kostin S., Ziegelhoeffer T., Schaper J. Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Pressure-Overloaded Human Myocardium During Heart Failure Progression. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, vol. 44, no. 8, pp. 1609–1618.
47. Bonnema D.D., Webb C.S., Pennington W.R., Stroud R.E., Leonardi A.E., Clark L.L., McClure C.D., Finklea L., Spinale F.G., Zile M.R. Effects of Age on Plasma Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMPs). *J. Card. Fail.*, 2007, vol. 13, no. 7, pp. 530–540.
48. Lindsey M.L., Goshorn D.K., Squires C.E., Escobar G.P., Hendrick J.W., Mingoia J.T., Sweterlitsch S.E., Spinale F.G. Age-Dependent Changes in Myocardial Matrix Metalloproteinase/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase Profiles and Fibroblast Function. *Cardiovasc. Res.*, 2005, vol. 66, no. 2, pp. 410–419.
49. Tayebjee M.H., Lip G.Y., Blann A.D., Macfadyen R.J. Effects of Age, Gender, Ethnicity, Diurnal Variation and Exercise on Circulating Levels of Matrix Metalloproteinases (MMP)-2 and -9, and Their Inhibitors, Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases (TIMP)-1 and -2. *Thromb. Res.*, 2005, vol. 115, no. 3, pp. 205–210.
50. Kim L.B., Shkurupiy V.A., Putyatina A.N. Sopryazhennyye s vozrastom izmeneniya v sisteme metalloproteinazy/tkaneyve inhibitory metalloproteinaz i komponentov proteinov v organakh myshey [Age-Related Changes in the System Metalloproteinase/Tissue Inhibitors of Metalloproteinase and Protein Components in Mouse Organs]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2016, vol. 161, no. 1, pp. 40–45.
51. Uusimaa P., Risteli J., Niemelä M., Lumme J., Ikäheimo M., Jounela A., Peuhkurinen K. Collagen Scar Formation After Acute Myocardial Infarction: Relationships to Infarct Size, Left Ventricular Function, and Coronary Artery Patency. *Circulation*, 1997, vol. 96, no. 8, pp. 2565–2572.
52. Barthélémy O., Beygui F., Vicaut E., Rouanet S., Van Belle E., Baulac C., Degrandart A., Dallongeville J., Montalescot G., OPERA Investigators. Relation of High Concentrations of Plasma Carboxy-Terminal Telopeptide of Collagen Type I with Outcome in Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2009, vol. 104, no. 7, pp. 904–909.
53. Kim L.B., Berezovskaya G.A., Layvin A.N., Tsyba L.P., Kotova I.I., Kalmykova E.Yu., Kulikov V.Yu. Dinamika sodержaniya fibronektina u bol'nykh v protsesse rannego postinfarktogo remodelirovaniya miokarda levogo zheludochka [Fibronectin Dynamics in Patients at Early Postinfarction Left Ventricular Myocardial Remodelling]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*, 2002, vol. 22, no. 4, pp. 63–66.
54. Kim L.B., Layvin A.N., Berezovskaya G.A., Tsyba L.P., Kotova I.I., Kulikov V.Yu. Dinamika sodержaniya glikozaminoglikanov i aktivnost' tseruloplazmina u bol'nykh v protsesse rannego postinfarktogo remodelirovaniya levogo zheludochka [Glycosaminoglycans Dynamics and Ceruloplasmin Activity in Patients at Early Postinfarction Left Ventricular Remodelling]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*, 2003, vol. 23, no. 3, pp. 24–28.
55. Kim L.B., Kulikov V.Yu., Layvin A.N., Tsyba L.P., Minina N.G., Kalmykova E.Yu., Trufanova N.V., Kotova I.I., Korzhavina O.A. *Diagnostika reпаративного fibroza pri ostrom infarkte miokarda* [Diagnosis of Reparative Fibrosis in Acute Myocardial Infarction]. Novosibirsk, 2005. 23 p.
56. Kim L.B. Biokhimicheskie aspekty postinfarktogo remodelirovaniya levogo zheludochka pri arterial'noy gipertenzii i nedifferentsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani [Biochemical Aspects of Postinfarction Left Ventricular Remodelling in Patients with Arterial Hypertension and Undifferentiated Connective Tissue Bysplasia]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2007, vol. 88, no. 5 (append.), pp. 48–50.
57. Kim L.B., Kulikov V.Yu., Minina N.G., Verba O.Yu. Postinfarktnoe remodelirovanie levogo zheludochka i fazy reпаративного fibroza [Postinfarction Left Ventricular Remodelling and Phases of Reparative Fibrosis]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Biologiya, klinicheskaya meditsina*, 2005, vol. 3, no. 3, pp. 53–63.
58. Ertl G., Frantz S. Healing After Myocardial Infarction. *Cardiovasc. Res.*, 2005, vol. 66, no. 1, pp. 22–32.
59. Kelly D., Cockerill G., Ng L.L., Thompson M., Khan S., Samani N.J., Squire I.B. Plasma Matrix Metalloproteinase-9 and Left Ventricular Remodelling After Acute Myocardial Infarction in Man: A Prospective Cohort Study. *Eur. Heart J.*, 2007, vol. 28, no. 6, pp. 711–718.

60. Peterson J.T., Li H., Dillon L., Bryant J.W. Evolution of Matrix Metalloprotease and Tissue Inhibitor Expression During Heart Failure Progression in the Infarcted Rat. *Cardiovasc. Res.*, 2000, vol. 46, no. 2, pp. 307–315.

61. Gajarsa J.J., Kloner R.A. Left Ventricular Remodeling in the Post-Infarction Heart: A Review of Cellular, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Modalities. *Heart Fail. Rev.*, 2011, vol. 16, no. 1, pp. 13–21.

62. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. Experimental Observations and Clinical Implications. *Circulation*, 1990, vol. 81, no. 4, pp. 1161–1172.

63. Zamilpa R., Lindsey M.L. Extracellular Matrix Turnover and Signaling During Cardiac Remodeling Following MI: Causes and Consequences. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2010, vol. 48, no. 3, pp. 558–563.

doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.54

*Anna N. Putyatina\**, *Lena B. Kim\**

\*Research Institute of Experimental and Clinical Medicine (Novosibirsk, Russian Federation)

### CARDIAC EXTRACELLULAR MATRIX AND POSTINFARCTION REPARATIVE FIBROSIS (Part 1)

Modern cardiology has made great progress in the diagnosis of myocardial infarction, high-tech treatment of patients, and development of new groups of drugs for earliest possible recovery of blood supply to the ischemic myocardium. However, there remains a serious concern about mortality due to myocardial infarction, especially in older adults. To improve the situation, it is important to study the mechanisms of age-related changes in the reactivity of cardiac extracellular matrix and in the metabolism of its components. This can broaden our understanding of the nature and intensity of cardiac remodelling. The functionality of cells producing extracellular matrix proteins in response to exogenous and endogenous factors decreases with age. The quantitative and qualitative composition of cardiac extracellular matrix components also undergoes changes: collagen and fibronectin content increases, while the content of proteoglycans/glycosaminoglycans and matricellular proteins decreases, which is caused by the changing balance in the local regulation system (matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of matrix metalloproteinases) and promotes cardiac interstitial fibrosis. Reparative myocardial fibrosis has been demonstrated to have different intensity depending on age and comorbidities. Modern clinical methods of functional assessment of cardiac remodelling in infarction only show changes in heart structural and functional characteristics and provide little information on the mechanisms of reparative fibrosis. The following phases can be distinguished in reparative fibrosis progression: the phase of destructive processes in the extracellular matrix, the phase of peak synthesis of extracellular matrix proteins, and the reduced synthesis phase. It should be noted that age-dependent modification of reparative fibrosis often causes the complications of myocardial infarction.

**Keywords:** *extracellular matrix, collagens, proteoglycans, fibronectin, reparative fibrosis, ageing, myocardial infarction.*

Поступила 03.06.2016

Received 3 June 2016

---

**Corresponding author:** Anna Putyatina, *address:* ul. Timakova 2, Novosibirsk, 630117, Russian Federation; *e-mail:* putyatina@ngs.ru

**For citation:** Putyatina A.N., Kim L.B. Cardiac Extracellular Matrix and Postinfarction Reparative Fibrosis (Part 1). *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki*, 2016, no. 4, pp. 54–66. doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.54