

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС СЕРДЦА И ПОСТИНФАРКТНЫЙ РЕПАРАТИВНЫЙ ФИБРОЗ (часть 2)

*А.Н. Путятина**, *Л.Б. Ким**

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

Осложнения инфаркта миокарда довольно часто являются причиной летальных исходов и существенно отягощают его течение, особенно у лиц преклонного возраста. По-видимому, в основе ухудшения прогноза осложненного инфаркта миокарда лежит возраст-зависимая модификация репаративного фиброза. В обзоре сделана попытка охарактеризовать наиболее частые осложнения заболевания по отдельным маркерам репаративного фиброза. Также отражены моменты, касающиеся механизмов развития осложнений инфаркта миокарда. Показаны изменения содержания отдельных маркеров репаративного фиброза и системы локальной регуляции в ткани и биологических жидкостях человека и животных, обуславливающие модификацию постинфарктного репаративного фиброза. В частности, при развитии острой сердечной недостаточности усилен обмен коллагена, увеличено содержание сульфатированных гликозаминогликанов при активации матриксной металлопротеиназы-2 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1. При нарушении ритма отмечено усиление обмена коллагена, протеогликанов и снижение содержания фибронектина на фоне повышенного уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1. При аневризме сердца ускорена деградация коллагена на фоне низкого содержания сульфатированных гликозаминогликанов, матриксной металлопротеиназы-9, но высокого содержания тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1. При разрыве сердца повышено содержание матриксных металлопротеиназ-8 и -9, вероятно, вследствие стимуляции их тенасцином С, что, в свою очередь, может приводить к нарушению связи между кардиомиоцитами и внеклеточным матриксом. Продемонстрировано, что изменение содержания тайтина, а также его связи с сократительными белками кардиомиоцитов и коллагеном может способствовать фиброзу и формированию диастолической и систолической дисфункции. Вышеизложенные данные позволяют говорить о принципиально новом понимании роли маркеров репаративного фиброза в развитии патологического ремоделирования внеклеточного матрикса сердца при осложненном течении заболевания. Изучение метаболизма компонентов внеклеточного матрикса при осложненном инфаркте миокарда необходимо для поиска мишеней фармакологического воздействия и разработки своевременной стратегии лечения при неблагоприятных исходах заболевания.

Ключевые слова: *осложнения инфаркта миокарда, репаративный фиброз, коллагены, протеогликаны, фибронектин.*

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

Для цитирования: Путятина А.Н., Ким Л.Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 2) // Журн. мед.-биол. исследований. 2017. Т. 5, № 1. С. 78–89. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.78

Учащение смертности, как правило, наблюдается при осложненном инфаркте миокарда (ИМ), особенно в старших возрастных группах пациентов [1–3]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении ИМ госпитальная летальность при осложненном ИМ варьирует в широких пределах – от 7 до 37 % [4]. В то же время при неосложненном ИМ она не превышает 3–8 % [5]. Одной из причин ухудшения прогноза осложненного ИМ, по всей видимости, является модификация репаративного фиброза (РФ) [6, 7], обусловленная изменением соотношения основных компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) в разные периоды рубцевания очага некроза.

В механизмах развития осложнений ИМ много неясного. По мнению М.С. Сабатина и его коллег [8], в основе осложнений ИМ лежат такие процессы, как воспаление, механические и электрические нарушения, возникающие в зоне некроза миокарда. При этом ранние осложнения развиваются из-за наличия самого некроза, развитие поздних осложнений авторы связывают с воспалением и замещением некротической ткани. Вероятно, при нарушении РФ по времени (замедление или ускорение) и по качеству образующейся рубцовой ткани (изменение соотношения компонентов рубцовой ткани) развиваются ранние и поздние осложнения ИМ, требующие интенсивного наблюдения и лечения. Своевременное прогнозирование развития осложнений ИМ чрезвычайно важно для предотвращения неблагоприятных исходов заболевания.

Учитывая важность обсуждаемой проблемы и разноречивость данных литературы, мы решили проанализировать роль компонентов ВКМ сердца в развитии осложненного ИМ.

Репаративный фиброз лежит в основе постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Оно может протекать либо по адаптивному варианту – с максимальным приближением к прежним размерам полостей и стенок желудочка, либо по патологическому – с развитием сердечной недостаточности, дилатации сердца, аневризмы ЛЖ сердца, разрывом

миокарда и внезапной смертью [9, 10]. Однако в литературе недостаточно работ, посвященных изучению биохимических маркеров РФ, по состоянию которых можно судить о патологическом ремоделировании сердца и развитии осложненного ИМ.

Острая недостаточность ЛЖ и отек легких чаще возникают в пожилом возрасте на фоне уже имеющихся обширных поражений сердечной мышцы, хронической или острой аневризмы сердца, при крупноочаговом ИМ, захватывающем 2/3 стенки ЛЖ преимущественно с переднеперегородочной локализацией поражения [11]. По мере увеличения возраста пациентов отек легких имеет нарастающую тенденцию к повторению. Он нередко сочетается с расстройствами ритма и проводимости вплоть до фибрилляции желудочков и асистолии [12].

При ИМ, осложненном *острой сердечной недостаточностью* (ОСН), уже с первых суток у пациентов в сыворотке крови было повышено содержание карбокси-терминального пропептида проколлагена I типа (PICP – маркера синтеза коллагена I типа), которое существенно не изменялось в последующие сутки [13]. При этом уровень сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ) в сыворотке крови повышался с 10–12-х суток, тогда как содержание карбокси-терминального телопептида коллагена I типа (CITP – маркера деградации коллагена I типа) в сыворотке крови на протяжении всего исследования было сопоставимо с показателями контроля. В другом исследовании отмечено усиление обмена коллагена на 10–12-е и 20–23-е сутки (2-я и 3-я фазы РФ) [7]. По-видимому, это усиление связано с синтезом коллагена I и III типов, поскольку известно, что при развитии ОСН у пациентов с ИМ увеличивалось содержание PICP [13] и аминокислотного пропептида проколлагена III типа (PIIINP – маркера синтеза коллагена III типа) в сыворотке крови на фоне активации матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) [14].

Следствием этих изменений может быть повышение миокардиальной жесткости при диастолической дисфункции [15], а возможно, и при систолической дисфункции [16], являющихся результатом нарушения соотношения содержания коллагена и тайтина (коннектина), который находится между Z-пластинками саркомера и вносит существенный вклад в процесс расслабления миокарда. Также считается, что тайтин контролирует растяжение миофибрилл в физиологических пределах, а коллаген препятствует избыточному растяжению миокарда [15].

Известно, что активация ММП-2 способствует деградации компонентов ВКМ [17] и как внутриклеточный фермент саркомера кардиомиоцитов (КМЦ) участвует в протеолизе ряда сократительных белков: тропонина I, тайтина, тяжелых и легких цепей миозина [18]. Отмечена прямая корреляционная связь между уровнем N2B-тайтина и тропонина I в сыворотке крови у пациентов с ИМ, указывающая на правомочность использования тайтина в качестве нового чувствительного маркера повреждения КМЦ [19].

S.V. Chatzikyriakou с коллегами [20] при ОН наблюдали значимое снижение концентрации аминокислотного пропептида проколлагена I типа (PINP – маркера синтеза коллагена I типа) и увеличение СІТР в сыворотке крови при выписке пациентов из больницы, что предполагает снижение содержания коллагена I типа.

У пациентов с кардиогенным шоком выявлен высокий уровень PІІNP в сыворотке крови в 1-й день госпитализации [21], низкий уровень обмена коллагена на 20–23-и сутки (3-я фаза PФ) по сравнению с данными группы пациентов с ИМ без осложнений [7]. Кроме того, через 12 ч у пациентов с кардиогенным шоком наблюдали снижение уровня фибронектина (ФН) в сыворотке крови с последующим восстановлением до нормальных величин на 3-и сутки [22].

При сочетании клинических проявлений кардиогенного шока, недостаточности ЛЖ и

нарушения ритма выявляли два и более пиков гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови и моче пациентов в период с 3-и по 15-е сутки [23].

Нарушения сердечного ритма и проводимости – наиболее частые осложнения крупноочагового ИМ, но нередко они возникают и при мелкоочаговых поражениях [24]. Тяжелые сложно-комбинированные аритмии при ИМ встречаются у пожилых и старых людей значительно чаще, чем у молодых [25].

Возможно, одна из причин развития аритмий – нарушение щелевидных контактов между КМЦ и фибробластами сердца [26], адгериновых соединений, нанотрубочек и взаимодействия клетки с ВКМ [27]. Важное место при этом занимают фибробласты, которые исполняют роль механорецепторов и могут изменять активность КМЦ [28]. Кроме того, не исключается способность фибробластов проводить возбуждение от одного КМЦ к другому [29, 30].

При развитии экстрасистолии и тахикардии у пациентов увеличивалась объемная плотность ВКМ, но снижалась объемная плотность проводящих клеток и кровеносных сосудов [31]. Возникновение нарушений ритма при ИМ, по всей видимости, может быть обусловлено ишемическим повреждением клеток проводящей системы и клеток ВКМ. При нарушении ритма у пациентов с ИМ отмечено усиление обмена протеогликанов (ПГ) на 20–23-и сутки (3-я фаза PФ), усиление обмена коллагена – на 10–12-е и 20–23-и сутки (2-я и 3-я фазы PФ) и снижение концентрации ФН на 10–12-е сутки (2-я фаза PФ) [7].

При фибрилляции желудочков у пациентов с ИМ в крови повышен уровень ТИМП-1 [32]. В результате многофакторного анализа найдена связь между количеством эпизодов тахикардии и ММП-9/ТИМП-1, PІСР/PІІNP [33]. Поскольку содержание ТИМП-1 и ТИМП-2 в сердце связано со степенью интерстициального фиброза, то можно ожидать, что дисбаланс в системе ТИМП/ММП также может способствовать риску возникновения аритмий [34].

Особое внимание заслуживает *аневризма сердца*, встречающаяся значительно чаще у пожилых и старых людей (13 %), чем у лиц до 60 лет (7 %) [12]. Экспансия инфаркта и образование аневризмы – основные причины смертности после ИМ [35].

У пациентов с ИМ, осложненным аневризмой, выявлено повышенное содержание С1ТР и низкое содержание Р1СР, сГАГ в плазме крови [13], что свидетельствует о возможном превалировании процесса деградации коллагена I типа над его синтезом. При аневризме сердца в миокарде преобладали такие сГАГ, как дерматан сульфат и хондроитин сульфат [36], которые обязательно присутствуют в версикане, декорине и бигликане.

Доказано, что в основе развития аневризмы желудочка лежит формирующийся рубец, который отличается по количеству и качеству компонентов ВКМ [37].

Продемонстрировано, что декорин, участвующий в регуляции фибрилlogenеза коллагена во ВКМ здорового сердца [38], может модифицировать РФ. Оказалось, что при его отсутствии у декорин-нулевых мышей с ИМ волокна коллагена расположены разреженно и рыхло, имеют слабую структурную организацию в зрелом рубце [38]. По мнению авторов, это может способствовать аневризматической дилатации желудочка и угнетению функции желудочка (снижению систолической функции). Наряду с этим известно, что формирование хронической аневризмы сердца, воспроизведенной путем лигирования левой коронарной артерии у белых нелинейных крыс, сопровождается массивным депонированием коллагена I типа и ФН [39].

Вследствие хронической постинфарктной аневризмы сердца КМЦ в пери- и внутрирубцовых слоях миокарда находятся в состоянии гибернации, часть из них подвергается апоптозу, интенсивность которого различна в аневризмах с разной степенью организации [40]. На этом основании можно допустить, что апоптоз гибернирующих КМЦ является важным фактором распространения зоны склероза и формирования аневризмы.

При анализе аутопсийного материала 13 пациентов, погибших на 4–12-й день с момента возникновения ИМ, было показано, что 4 % КМЦ в периинфарктной зоне и 1 % в межжелудочковой перегородке экспрессируют маркер репликации ДНК – Ki-67 [41]. Поскольку КМЦ до последнего времени относили к группе клеток, восстанавливающихся за счет внутриклеточной регенерации, то на месте некроза на первое место выходят фибробласты, миофибробласты, выполняющие функцию замещения погибших КМЦ, в связи с чем говорить о полной регенерации миокарда человека при ИМ пока не приходится.

Описан случай развития аневризмы межжелудочковой перегородки сердца у пациента с ИМ, у которого было максимальное содержание Р1НП в сыворотке крови на 2-е, 7-е и 20-е сутки [42]. По мнению авторов, длительное повышение этого маркера связано с пролонгированием синтеза коллагена III типа и относительным увеличением гемодинамической нагрузки на межжелудочковую перегородку, ослабленную ИМ.

При развитии аневризмы ЛЖ у мужчин с ИМ на 10-е сутки заболевания отмечено увеличение концентрации ММП-9, но снижение содержания ТИМП-1 в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями группы пациентов без аневризмы [43]. Однако в исследовании А.В. Говорина и др. [44] получены иные результаты: снижение содержания ММП-9 и увеличение ТИМП-1 в сыворотке крови.

Разрыв стенки ЛЖ – грозное осложнение ИМ, т. к. летальность при его развитии превышает 95 % даже в случае оказания высокотехнологической хирургической помощи [45]. Подострый разрыв сердца является крайней формой экспансии инфаркта [46]. Несмотря на значительный разброс статистических показателей (8–35 % случаев), обусловленный разными методологией сбора данных и методами статистической обработки, считается, что разрыв сердца занимает второе, после ОСН, место среди причин смерти пациентов с ИМ [45] и чаще развивается у лиц старше 45 лет [47]. Он

проявляется кардиогенным шоком или тяжелой гипотонией с потерей сознания или без нее [45].

При разрыве сердца у пациентов с ИМ значительно возрастала активность ММП-8 и -9 в области инфаркта вследствие повышенной инфильтрации воспалительных клеток [48]. У этих пациентов не наблюдалось увеличения активности ММП-2 по сравнению с данными, полученными на модели ИМ у мышей [49].

В случае подострого разрыва миокарда и прогрессирующей постинфарктной дилатации тенасцин С путем стимуляции транскрипции ММП (особенно ММП-9) модулирует процессы деградации коллагенового матрикса [50]. У пациентов с ИМ тенасцин С идентифицируется в высоких концентрациях, особенно в пограничной области между зоной ишемии и интактным миокардом уже после формирования участка некроза. Показано, что он способен ослаблять кооперационное взаимодействие КМЦ и ВКМ с формированием состояния, получившего название «anoikis» [51].

В последние годы увеличилось число экспериментальных работ, посвященных разрыву сердца. Показано, что у самцов мышей линии C57BL/6J наиболее часто разрыв сердца развивался на 3–5-е сутки ИМ, который сопровождался инфильтрацией нейтрофилов и повышенной активностью ММП [52]. У самцов мышей линии 129sv в 3 раза повышен риск разрыва сердца при ИМ по причине снижения содержания поперечно сшитых молекул коллагена, локального воспалительного ответа и активации ММП-9 в зоне ИМ [53].

Развитие осложнений, индуцированных модификацией РФ, может быть связано с наличием сопутствующих заболеваний. Показано, что при ИМ, развившемся на фоне дисплазии соединительной ткани, РФ отличается вялотекущим течением, снижением интенсивности на 20–23-и сутки (3-я фаза РФ) [54].

Выявленные особенности в содержании основных компонентов ВКМ при развитии осложнений, по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без осложнений, следует рассматривать как проявление патологического РФ, измененной реактивности ВКМ, которая отражается на скорости синтеза и деградации биополимеров, непосредственно участвующих в формировании рубцовой ткани. Таким образом, выявленные изменения в соотношении компонентов ВКМ могут стать причиной возникновения осложнений ИМ и нарушения репаративных процессов в сердце. Выраженность и характер изменения соотношения концентраций коллагена, ПГ/ГАГ и ФН в динамике РФ определяют благоприятный (физиологическое ремоделирование) и неблагоприятный (патологическое ремоделирование) исходы заболевания [6].

Своевременная диагностика патологического ремоделирования ВКМ при ИМ позволит прогнозировать исход заболевания и развитие осложнений, а также вносить необходимые коррективы в лечение пациентов. Такие возможности основаны на имеющихся данных о влиянии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на развитие осложнений в результате модификации РФ при раннем их назначении [55]. Показаны эффекты действия нитратов на скорость РФ [56]. Кроме того, выявлено снижение образования коллагена при применении блокаторов β -адренорецепторов и АТ₁-рецепторов [57], что приводило к снижению риска развития патологического ремоделирования ЛЖ [9]. В ряде работ обсуждаются перспективы применения ингибиторов ММП [58, 59], которые могут предотвращать дилатацию ЛЖ. Также разрабатываются новые подходы клеточной терапии при ИМ [60]. В этой ситуации актуален поиск новых лекарственных препаратов и подходов, с помощью которых удастся своевременно предотвратить развитие осложнений.

Список литературы

1. Латфуллин И.А., Подольская А.А., Аглулина Э.И. Инфаркт миокарда у лиц пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. 2002. Т. 8, № 7. С. 40–45.
2. Панкин О.А. Догоспитальные факторы больницы летальности при инфаркте миокарда // Клиническая медицина. 2004. Т. 82, № 4. С. 36–40.
3. Rich M.W. Epidemiology, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction in the Elderly // Am. J. Geriatr. Cardiol. 2008. Vol. 15, № 1. P. 7–13.
4. Савилова В.В., Кондратьев А.И., Долгих В.Т., Торопов А.В. Критические состояния при инфаркте миокарда // Казан. мед. журн. 2007. Т. 88, № 55. С. 177–179.
5. Руководство по кардиологии: учеб. пособие. Т. 1 / под ред. Г.И. Строжакова, А.А. Горбаченкова. М., 2008. 672 с.
6. Способ прогнозирования развития осложнений инфаркта миокарда: пат. 2373542 РФ, МПК G01N33/68 / Л.Б. Ким. № 2008115974/15; заявл. 22.04.2008; опубл. 20.11.2009, Бюл. № 32.
7. Ким Л.Б., Путяткина А.Н. Динамика биохимических маркеров репаративного фиброза при осложненном течении инфаркта миокарда // Кардиология. 2010. Т. 50, № 12. С. 10–14.
8. Сабатин М.С., О'Гара П.Т., Лили Л.С. Острый инфаркт миокарда // Патология заболеваний сердечно-сосудистой системы / под ред. Л.С. Лили; пер. с англ. М., 2003. С. 199–234.
9. Sutton M.G., Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Pathophysiology and Therapy // Circulation. 2000. Vol. 101, № 25. P. 2981–2988.
10. 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.
11. Малая Л.Т., Власенко М.А., Микляев И.Ю. Инфаркт миокарда. М., 1981. 487 с.
12. Валеева Р.М., Лецинский Л.А. Особенности клиники, диагностики и терапии инфаркта миокарда у лиц старшей возрастной группы // Клиническая геронтология. 2001. Т. 7, № 5–6. С. 53–56.
13. Говорин А.В., Рацина Е.В., Фетисова Н.В., Соколова Н.А. Содержание в крови биомаркеров коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда // Рос. кардиол. журнал. 2016. № 3(131). С. 75–79.
14. Biolo A., Fisch M., Balog J., Chao T., Schulze P.C., Ooi H., Siwik D., Colucci W.S. Episodes of Acute Heart Failure Syndrome Are Associated with Increased Levels of Troponin and Extracellular Matrix Markers // Circ. Heart Fail. 2010. Vol. 3, № 1. P. 44–50.
15. Колесник М.Ю. Особенности экспрессии регуляторного белка тайтина и коллагена I типа в миокарде спонтанно гипертензивных крыс с экспериментальным сахарным диабетом // Патология. 2013. № 2(28). С. 31–35.
16. Fukuda N., Terui T., Ishiwata S., Kurihara S. Titin-Based Regulations of Diastolic and Systolic Functions of Mammalian Cardiac Muscle // J. Mol. Cell. Cardiol. 2010. Vol. 48, № 5. P. 876–881.
17. Visse R., Nagase H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function, and Biochemistry // Circ. Res. 2003. Vol. 92, № 8. P. 827–839.
18. Sawicki G. Intracellular Regulation of Matrix Metalloproteinase-2 Activity: New Strategies in Treatment and Protection of Heart Subjected to Oxidative Stress // Scientifica (Cairo). 2013. Vol. 2013. Art. ID 130451.
19. Bogomolovas J., Gasch A., Bajoras V., Karčiauskaitė D., Šerpytis P., Grabauskienė V., Labeit D., Labeit S. Cardiac Specific Titin N2B Exon Is a Novel Sensitive Serological Marker for Cardiac Injury // Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 212. P. 232–234.
20. Chatzikyriakou S.V., Tziakas D.N., Chalikias G.K., Stakos D.A., Thomaidi A.K., Mitrousi K., Lantzouraki A.E., Kotsiou S., Maltezos E., Boudoulas H. Resolution of Symptoms and Serum Peptides of Collagen Type I Turnover in Acute Heart Failure Patients // Acta Cardiol. 2009. Vol. 64, № 1. P. 29–33.
21. Høst N.B., Jensen L.T., Bendixen P.M., Jensen S.E., Koldkjaer O.G., Simonsen E.E. The Aminoterminal Propeptide of Type III Procollagen Provides New Information on Prognosis After Acute Myocardial Infarction // Am. J. Cardiol. 1995. Vol. 76, № 12. P. 869–873.
22. Hortells Aznar J.L., Ibáñez Estella J.A., Pérez de Viñaspre Adrados S., Atance Martínez J.C., Larraz Mur L., Laserra Díaz M.P. Plasma Concentrations of Fibronectin in Septic, Hypovolemic, and Cardiogenic Shock. Prognostic Usefulness of Their Variation // Med. Clin. (Barc.). 1992. Vol. 99, № 5. P. 172–174.

23. Воеводина Н.Ю., Журавлева И.А., Никифорова Л.А., Арутюнов Г.П. Роль маркеров воспаления в оценке клинического течения инфаркта миокарда // Кардиология. 1990. Т. 30, № 9. С. 20–22.
24. Акчурина П.С., Борисенко А.П., Бураковский В.И. Болезни сердца и сосудов: рук. для врачей: в 4 т. Т. 2. М., 1992. 512 с.
25. Семисотова Е.Ф. Инфаркт миокарда у людей пожилого и старческого возраста. Владивосток, 1994. 167 с.
26. Banerjee I., Yekkala K., Borg T.K., Baudino T.A. Dynamic Interactions Between Myocytes, Fibroblasts, and Extracellular Matrix // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1080. P. 76–84.
27. Zhang P., Su J., Mende U. Cross Talk Between Cardiac Myocytes and Fibroblasts: From Multiscale Investigative Approaches to Mechanisms and Functional Consequences // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. Vol. 303, № 12. P. H1385–H1396.
28. Camelliti P., Borg T.K., Kohl P. Structural and Functional Characterisation of Cardiac Fibroblasts // *Cardiovasc. Res.* 2005. Vol. 65, № 1. P. 40–51.
29. Porter K.E., Turner N.A. Cardiac Fibroblasts: At the Heart of Myocardial Remodeling // *Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 123, № 2. P. 255–278.
30. 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.
31. Столяров В.В., Усынин А.Ф., Зуевский В.П. Патоморфологический анализ проводящей системы сердца при инфаркте миокарда // Сиб. консилиум. 2005. № 4(45). С. 29–31.
32. Elmas E., Lang S., Dempfle C.E., Kälsch T., Hannak D., Sueselbeck T., Wolpert C., Borggreffe M., Brueckmann M. High Plasma Levels of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (TIMP-1) and Interleukin-8 (IL-8) Characterize Patients Prone to Ventricular Fibrillation Complicating Myocardial Infarction // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007. Vol. 45, № 10. P. 1360–1365.
33. Flevari P., Theodorakis G., Leftheriotis D., Kroupis C., Kolokathis F., Dima K., Anastasiou-Nana M., Kremastinos D. Serum Markers of Deranged Myocardial Collagen Turnover: Their Relation to Malignant Ventricular Arrhythmias in Cardioverter-Defibrillator Recipients with Heart Failure // *Am. Heart J.* 2012. Vol. 164, № 4. P. 530–537.
34. Heymans S., Schroen B., Vermeersch P., Milting H., Gao F., Kassner A., Gillijns H., Herijgers P., Flameng W., Carmeliet P., Van de Werf F., Pinto Y.M., Janssens S. Increased Cardiac Expression of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 Is Related to Cardiac Fibrosis and Dysfunction in the Chronic Pressure-Overloaded Human Heart // *Circulation.* 2005. Vol. 112, № 8. P. 1136–1344.
35. Knowlton A.A., Connelly C.M., Romo G.M., Mamuya W., Apstein C.S., Brecher P. Rapid Expression of Fibronectin in the Rabbit Heart After Myocardial Infarction with and Without Reperfusion // *J. Clin. Invest.* 1992. Vol. 89, № 4. P. 1060–1068.
36. Ohkawa S.I., Sugiura M., Hata R., Nagai Y. Acidic Glycosaminoglycans in Urine, Serum and Myocardium of Aged Patients with Myocardial Infarction // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1977. Vol. 9, № 7. P. 541–550.
37. Castagnino H.E., Toranzos F.A. Ventricular Aneurysms: A Geometrical-Dynamical Model // *Jpn. J. Exp. Med.* 1989. Vol. 59, № 3. P. 89–102.
38. 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.
39. Шехонин Б.В., Гуревич С.Б., Ирдашев Ш.Б., Котелянский В.Э. Фибронектин и фибриноген/фибрин в очаге экспериментального инфаркта миокарда // *Арх. патологии.* 1989. Т. 51, № 9. С. 14–20.
40. Браниште Т.А., Соколова Р.И., Жданов В.С., Черпаченко Н.М., Ходарева Е.Н., Цыпленкова В.Г., Скридлевская Е.А., Наумов В.Г., Акчурина П.С. Апоптоз и гибернация кардиомиоцитов перирубцовой зоны как фактор прогрессирования хронической аневризмы сердца // *Кардиология.* 2004. Т. 44, № 5. С. 4–7.
41. Beltrami A.P., Urbanek K., Kajstura J., Yan S.M., Finato N., Bussani R., Nadal-Ginard B., Silvestri F., Leri A., Beltrami C.A., Anversa P. Evidence that Human Cardiac Myocytes Divide After Myocardial Infarction // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344, № 23. P. 1750–1757.
42. Jensen L.T., Hørslev-Petersen K., Toft P., Bentsen K.D., Grande P., Simonsen E.E., Lorenzen I. Serum Aminoterminal Type III Procollagen Peptide Reflects Repair After Acute Myocardial Infarction // *Circulation.* 1990. Vol. 81, № 1. P. 52–57.
43. Kyselov S.M. Gender Peculiarities and Prognostic Value of Matrix Metalloproteinase and Their Inhibitors System in Patients with Acute Q-Wave Left Ventricle Myocardial Infarction // *Zaporozhye Med. J.* 2015. № 1. P. 9–13.

44. Говорин А.В., Рацина Е.В., Соколова Н.А., Фетисова Н.В. Содержание в крови матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и биомаркеров коллагена у пациентов с острым трансмуральным инфарктом миокарда, осложненным аневризмой // Сердце: журн. для практикующих врачей. 2015. Т. 14, № 1(81). С. 30–33.
45. Зелтынь-Абрамов Е.М. Разрывы сердца при остром инфаркте миокарда (обзор литературы) // Сиб. мед. журн. 2010. Т. 25, № 4-1. С. 14–22.
46. Anzai T. Post-Infarction Inflammation and Left Ventricular Remodeling: A Double-Edged Sword // Circ. J. 2013. Vol. 77, № 3. P. 580–587.
47. Голофеевский В.Ю., Иноземцев С.А., Сотников А.В., Яковлев В.В., Бессонова Н.А. Факторы риска инфаркта миокарда у пациентов молодого и среднего возраста // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11: Медицина. 2007. № 3. С. 3–10.
48. van den Borne S.W., Cleutjens J.P., Hanemaaijer R., Creemers E.E., Smits J.F., Daemen M.J., Blankesteijn W.M. Increased Matrix Metalloproteinase-8 and -9 Activity in Patients with Infarct Rupture After Myocardial Infarction // Cardiovasc. Pathol. 2009. Vol. 18, № 1. P. 37–43.
49. Tao Z.Y., Cvasin M.A., Yang F., Liu Y.H., Yang X.P. Temporal Changes in Matrix Metalloproteinase Expression and Inflammatory Response Associated with Cardiac Rupture After Myocardial Infarction in Mice // Life Sci. 2004. Vol. 74, № 12. P. 1561–1572.
50. Березин А.Е. Регуляторы активности матриксных металлопротеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования (обзор литературы) // Укр. мед. журн. 2011. № 1. С. 36–42.
51. 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.
52. Cvasin M.A., Tao Z., Menon S., Yang X.P. Gender Differences in Cardiac Function During Early Remodeling After Acute Myocardial Infarction in Mice // Life Sci. 2004. Vol. 75, № 18. P. 2181–2192.
53. Fang L., Gao X.M., Moore X.L., Kiriazis H., Su Y., Ming Z., Lim Y.L., Dart A.M., Du X.J. Differences in Inflammation, MMP Activation and Collagen Damage Account for Gender Difference in Murine Cardiac Rupture Following Myocardial Infarction // J. Mol. Cell. Cardiol. 2007. Vol. 43, № 5. P. 535–544.
54. Ким Л.Б. Биохимические аспекты постинфарктного ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии и недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Казан. мед. журн. 2007. Т. 88, № S5. С. 48–50.
55. Ким Л.Б., Путяткина А.Н. Постинфарктный репаративный фиброз при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер.: Биология, клин. медицина. 2010. Т. 8, № 1. С. 79–85.
56. Ким Л.Б., Лайвин А.Н., Березовская Г.А., Цыба Л.П., Бахтина И.А. Влияние органических нитратов на скорость репаративного фиброза и активность реакции перекисного окисления липидов у больных инфарктом миокарда // Сиб. консилиум. 2003. № 2–3. С. 9–12.
57. Ertl G., Frantz S. Healing After Myocardial Infarction // Cardiovasc. Res. 2005. Vol. 66, № 1. P. 22–32.
58. Копица Н.П., Белая Н.В., Титаренко Н.В. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Междунар. мед. журн. 2010. Т. 16, № 4. С. 55–58.
59. Lindsey M.L., Gannon J., Aikawa M., Schoen F.J., Rabkin E., Lopresti-Morrow L., Crawford J., Black S., Libby P., Mitchell P.G., Lee R.T. Selective Matrix Metalloproteinase Inhibition Reduces Left Ventricular Remodeling but Does Not Inhibit Angiogenesis After Myocardial Infarction // Circulation. 2002. Vol. 105, № 6. P. 753–758.
60. Кругляков П.В., Соколова И.Б., Польшцева Д.Г. Клеточная терапия инфаркта миокарда // Цитология. 2008. Т. 50, № 6. С. 521–527.

References

1. Latfullin I.A., Podol'skaya A.A., Aglullina E.I. Infarkt miokarda u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Myocardial Infarction in the Elderly and the Senile]. *Klinicheskaya gerontologiya*, 2002, vol. 8, no. 7, pp. 40–45.
2. Pankin O.A. Dogospital'nye faktory bol'nichnoy letal'nosti pri infarkte miokarda [Prehospital Factors of Hospital Lethality in Myocardial Infarction]. *Klinicheskaya meditsina*, 2004, vol. 82, no. 4, pp. 36–40.
3. Rich M.W. Epidemiology, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction in the Elderly. *Am. J. Geriatr. Cardiol.*, 2008, vol. 15, no. 1, pp. 7–13.

4. Savilova V.V., Kondrat'ev A.I., Dolgikh V.T., Toropov A.V. Kriticheskie sostoyaniya pri infarkte miokarda [Critical Conditions During Myocardial Infarction]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2007, vol. 88, no. S5, pp. 177–179.
5. *Rukovodstvo po kardiologii* [Guidelines on Cardiology]. Vol. 1. Ed. by G.I. Strozhakov, A.A. Gorbachenkov. Moscow, 2008. 672 p.
6. Kim L.B. *Sposob prognozirovaniya razvitiya oslozhneniy infarkta miokarda* [A Method for Predicting Complications of Myocardial Infarction]. Patent RF 2373542, 2009.
7. Kim L.B., Putyatina A.N. Dinamika biokhimicheskikh markerov reparativnogo fibroza pri oslozhnennom techenii infarkta miokarda [Dynamics of Biochemical Markers of Reparative Fibrosis in Uncomplicated Course of Myocardial Infarction]. *Kardiologiya*, 2010, vol. 50, no. 12, pp. 10–14.
8. Sabatin M.S., O'Gara P.T., Lili L.S. Ostryy infarkt miokarda [Acute Myocardial Infarction]. *Patofiziologiya zabolovaniy serdechno-sosudistoy sistemy* [Pathophysiology of Cardiovascular Diseases]. Moscow, 2003, pp. 199–234.
9. Sutton M.G., Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Pathophysiology and Therapy. *Circulation*, 2000, vol. 101, no. 25, pp. 2981–2988.
10. 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.
11. Malaya L.T., Vlasenko M.A., Miklyaev I.Yu. *Infarkt miokarda* [Myocardial Infarction]. Moscow, 1981. 487 p.
12. Valeeva R.M., Leshchinskiy L.A. Osobennosti kliniki, diagnostiki i terapii infarkta miokarda u lits starshey vozrastnoy gruppy [Clinical Features, Diagnosis and Treatment of Myocardial Infarction in Older Adults]. *Klinicheskaya gerontologiya*, 2001, vol. 7, no. 5–6, pp. 53–56.
13. Govorin A.V., Ratsina E.V., Fetisova N.V., Sokolova N.A. Soderzhanie v krovi biomarkerov kollagena i sul'fatirovannykh glikozaminoglikanov u bol'nykh ostrym transmural'nym infarktom miokarda [Blood Level of Collagen Biomarkers and Sulfated Glycosaminoglycans in Acute Transmural Myocardial Infarction]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 2016, no. 3, pp. 75–79.
14. Biolo A., Fisch M., Balog J., Chao T., Schulze P.C., Ooi H., Siwik D., Colucci W.S. Episodes of Acute Heart Failure Syndrome Are Associated with Increased Levels of Troponin and Extracellular Matrix Markers. *Circ. Heart Fail.*, 2010, vol. 3, no. 1, pp. 44–50.
15. Kolesnik M.Yu. Osobennosti ekspressii regul'yatornogo belka taytina i kollagena I tipa v miokarde spontanno gipertenzivnykh kryis s eksperimental'nym sakharnym diabetom [Peculiarities of the Expression of Regulatory Protein Titin and Collagen I in Myocardium of Spontaneously Hypertensive Rats with Experimental Diabetes Mellitus]. *Patologiya*, 2013, no. 2, pp. 31–35.
16. Fukuda N., Terui T., Ishiwata S., Kurihara S. Titin-Based Regulations of Diastolic and Systolic Functions of Mammalian Cardiac Muscle. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2010, vol. 48, no. 5, pp. 876–881.
17. 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.
18. Sawicki G. Intracellular Regulation of Matrix Metalloproteinase-2 Activity: New Strategies in Treatment and Protection of Heart Subjected to Oxidative Stress. *Scientifica (Cairo)*, 2013, vol. 2013. Art. ID 130451.
19. Bogomolovas J., Gasch A., Bajoras V., Karčiauskaitė D., Šerpytis P., Grabauskienė V., Labeit D., Labeit S. Cardiac Specific Titin N2B Exon Is a Novel Sensitive Serological Marker for Cardiac Injury. *Int. J. Cardiol.*, 2016, vol. 212, pp. 232–234.
20. Chatzikyriakou S.V., Tziakas D.N., Chalikias G.K., Stakos D.A., Thomaidi A.K., Mitrousi K., Lantzouraki A.E., Kotsiou S., Maltezos E., Boudoulas H. Resolution of Symptoms and Serum Peptides of Collagen Type I Turnover in Acute Heart Failure Patients. *Acta Cardiol.*, 2009, vol. 64, no. 1, pp. 29–33.
21. Høst N.B., Jensen L.T., Bendixen P.M., Jensen S.E., Koldkjaer O.G., Simonsen E.E. The Aminoterminal Propeptide of Type III Procollagen Provides New Information on Prognosis After Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1995, vol. 76, no. 12, pp. 869–873.
22. Hortells Aznar J.L., Ibáñez Estella J.A., Pérez de Viñaspre Adrados S., Atance Martínez J.C., Larráz Mur L., Lasiera Díaz M.P. Plasma Concentrations of Fibronectin in Septic, Hypovolemic, and Cardiogenic Shock. Prognostic Usefulness of Their Variation. *Med. Clin. (Barc.)*, 1992, vol. 99, no. 5, pp. 172–174.
23. Voevodina N.Yu., Zhuravleva I.A., Nikiforova L.A., Arutyunov G.P. Rol' markerov vospaleniya v otsenke klinicheskogo techeniya infarkta miokarda [The Role of Inflammatory Markers in the Evaluation of the Clinical Course of Myocardial Infarction]. *Kardiologiya*, 1990, vol. 30, no. 9, pp. 20–22.

24. Akchurin R.S., Borisenko A.P., Burakovskiy V.I. *Bolezni serdtsa i sosudov: v 4 t. T. 2* [Cardiovascular Diseases: In 4 Vols. Vol. 2]. Moscow, 1992. 512 p.
25. Semisotova E.F. *Infarkt miokarda u lyudey pozhilogo i starcheskogo vozrasta* [Myocardial Infarction in the Elderly and the Senile]. Vladivostok, 1994. 167 p.
26. Banerjee I., Yekkala K., Borg T.K., Baudino T.A. Dynamic Interactions Between Myocytes, Fibroblasts, and Extracellular Matrix. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006, vol. 1080, pp. 76–84.
27. Zhang P., Su J., Mende U. Cross Talk Between Cardiac Myocytes and Fibroblasts: From Multiscale Investigative Approaches to Mechanisms and Functional Consequences. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2012, vol. 303, no. 12, pp. H1385–H1396.
28. Camelliti P., Borg T.K., Kohl P. Structural and Functional Characterisation of Cardiac Fibroblasts. *Cardiovasc. Res.*, 2005, vol. 65, no. 1, pp. 40–51.
29. Porter K.E., Turner N.A. Cardiac Fibroblasts: At the Heart of Myocardial Remodeling. *Pharmacol. Ther.*, 2009, vol. 123, no. 2, pp. 255–278.
30. 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.
31. Stolyarov V.V., Usynin A.F., Zuevskiy V.P. Patomorfologicheskoy analiz provodyashchey sistemy serdtsa pri infarkte miokarda [Pathomorphological Analysis of the Cardiac Conduction System in Myocardial Infarction]. *Sibirskiy konsilium*, 2005, no. 4, pp. 29–31.
32. Elmas E., Lang S., Dempfle C.E., Kälsch T., Hannak D., Sueselbeck T., Wolpert C., Borggrefe M., Brueckmann M. High Plasma Levels of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (TIMP-1) and Interleukin-8 (IL-8) Characterize Patients Prone to Ventricular Fibrillation Complicating Myocardial Infarction. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, vol. 45, no. 10, pp. 1360–1365.
33. Flevari P., Theodorakis G., Leftheriotis D., Kroupis C., Kolokathis F., Dima K., Anastasiou-Nana M., Kremastinos D. Serum Markers of Deranged Myocardial Collagen Turnover: Their Relation to Malignant Ventricular Arrhythmias in Cardioverter-Defibrillator Recipients with Heart Failure. *Am. Heart J.*, 2012, vol. 164, no. 4, pp. 530–537.
34. Heymans S., Schroen B., Vermeersch P., Milting H., Gao F., Kassner A., Gillijns H., Herijgers P., Flameng W., Carmeliet P., Van de Werf F., Pinto Y.M., Janssens S. Increased Cardiac Expression of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 Is Related to Cardiac Fibrosis and Dysfunction in the Chronic Pressure-Overloaded Human Heart. *Circulation*, 2005, vol. 112, no. 8, pp. 1136–1344.
35. Knowlton A.A., Connelly C.M., Romo G.M., Mamuya W., Apstein C.S., Brecher P. Rapid Expression of Fibronectin in the Rabbit Heart After Myocardial Infarction with and Without Reperfusion. *J. Clin. Invest.*, 1992, vol. 89, no. 4, pp. 1060–1068.
36. Ohkawa S.I., Sugiura M., Hata R., Nagai Y. Acidic Glycosaminoglycans in Urine, Serum and Myocardium of Aged Patients with Myocardial Infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1977, vol. 9, no. 7, pp. 541–550.
37. Castagnino H.E., Toranzos F.A. Ventricular Aneurysms: A Geometrical-Dynamical Model. *Jpn. J. Exp. Med.*, 1989, vol. 59, no. 3, pp. 89–102.
38. 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.
39. Shekhonin B.V., Gurevich S.B., Irdashev Sh.B., Kotelyanskiy V.E. Fibronektin i fibrinogen/fibrin v ochage eksperimental'nogo infarkta miokarda [Fibronectin and Fibrinogen/Fibrin in the Focus of Experimental Myocardial Infarction]. *Arkh. patologii*, 1989, vol. 51, no. 9, pp. 14–20.
40. Branishte T.A., Sokolova R.I., Zhdanov V.S., Cherpachenko N.M., Khodareva E.N., Tsyplenkova V.G., Skridlevskaya E.A., Naumov V.G., Akchurin R.S. Apoptoz i gibernatsiya kardiomiotsitov perirubtsovoy zony kak faktor progressirovaniya khronicheskoy anevrizmy serdtsa [Apoptosis and Hibernation of Cardiomyocytes of Periscar Zone as Factor of Chronic Cardiac Aneurysm Progression]. *Kardiologiya*, 2004, vol. 44, no. 5, pp. 4–7.
41. Beltrami A.P., Urbanek K., Kajstura J., Yan S.M., Finato N., Bussani R., Nadal-Ginard B., Silvestri F., Leri A., Beltrami C.A., Anversa P. Evidence that Human Cardiac Myocytes Divide After Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2001, vol. 344, no. 23, pp. 1750–1757.
42. Jensen L.T., Hørslev-Petersen K., Toft P., Bentsen K.D., Grande P., Simonsen E.E., Lorenzen I. Serum Aminoterminal Type III Procollagen Peptide Reflects Repair After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 1990, vol. 81, no. 1, pp. 52–57.

43. Kyselov S.M. Gender Peculiarities and Prognostic Value of Matrix Metalloproteinase and Their Inhibitors System in Patients with Acute Q-Wave Left Ventricle Myocardial Infarction. *Zaporozhye Med. J.*, 2015, no. 1, pp. 9–13.
44. Govorin A.V., Ratsina E.V., Sokolova N.A., Fetisova N.V. Soderzhanie v krovi matriksnoy metalloproteinazy-9, tkanevogo ingibitora metalloproteinaz-1 i biomarkerov kollagena u patsientov s ostrym transmural'nyim infarktomyokarda, oslozhnennym anevrizmoy [Blood Levels of Matrix Metalloproteinase-9, Tissue Inhibitor of Metalloproteases-1, and Collagen Biomarkers in Patients with Acute Transmural Myocardial Infarction Complicated with Aneurysm]. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey*, 2015, vol. 14, no. 1, pp. 30–33.
45. Zelytn'-Abramov E.M. Razryvy serdtsa pri ostrom infarkte miokarda (obzor literatury) [Cardiac Rupture in Acute Myocardial Infarction (Review)]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2010, vol. 25, no. 4-1, pp. 14–22.
46. Anzai T. Post-Infarction Inflammation and Left Ventricular Remodeling: A Double-Edged Sword. *Circ. J.*, 2013, vol. 77, no. 3, pp. 580–587.
47. Golofeevskiy V.Yu., Inozemtsev S.A., Sotnikov A.V., Yakovlev V.V., Bessonova N.A. Faktory riska infarkta miokarda u patsientov molodogo i srednego vozrasta [Myocardial Infarction Development Hazards in Young and Middle-Aged Patients]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. II: Meditsina*, 2007, no. 3, pp. 3–10.
48. van den Borne S.W., Cleutjens J.P., Hanemaaijer R., Creemers E.E., Smits J.F., Daemen M.J., Blankesteyn W.M. Increased Matrix Metalloproteinase-8 and -9 Activity in Patients with Infarct Rupture After Myocardial Infarction. *Cardiovasc. Pathol.*, 2009, vol. 18, no. 1, pp. 37–43.
49. Tao Z.Y., Cavin M.A., Yang F., Liu Y.H., Yang X.P. Temporal Changes in Matrix Metalloproteinase Expression and Inflammatory Response Associated with Cardiac Rupture After Myocardial Infarction in Mice. *Life Sci.*, 2004, vol. 74, no. 12, pp. 1561–1572.
50. Berezin A.E. Regulyatory aktivnosti matriksnykh metalloproteinaz kak novye biologicheskie markery kardiovaskulyarnogo remodelirovaniya (obzor literatury) [Matrix Metalloproteinase Activity Regulators as New Biological Markers of Cardiovascular Remodelling (Literature Review)]. *Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal*, 2011, no. 1, pp. 36–42.
51. 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.
52. Cavin M.A., Tao Z., Menon S., Yang X.P. Gender Differences in Cardiac Function During Early Remodeling After Acute Myocardial Infarction in Mice. *Life Sci.*, 2004, vol. 75, no. 18, pp. 2181–2192.
53. Fang L., Gao X.M., Moore X.L., Kiriazis H., Su Y., Ming Z., Lim Y.L., Dart A.M., Du X.J. Differences in Inflammation, MMP Activation and Collagen Damage Account for Gender Difference in Murine Cardiac Rupture Following Myocardial Infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2007, vol. 43, no. 5, pp. 535–544.
54. Kim L.B. Biokhimicheskie aspekty postinfarkt'nogo remodelirovaniya levogo zheludochka pri arterial'noy gipertenzii i nedifferentsirovannoy displazii soedinitel'noy tkani [Biochemical Aspects of Post-Infarction Remodelling of Left Ventricle in Arterial Hypertension and Non-Differentiated Dysplasia of Connective Tissue]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2007, vol. 88, no. S5, pp. 48–50.
55. Kim L.B., Putyatina A.N. Postinfarkt'nyy reparativnyy fibroz pri lechenii ingibitorami angiotenzin-prevrashchayushchego fermenta [Dynamics of Markers of Postinfarction Reparative Fibrosis in Early Treatment with ACE Inhibitors]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Biologiya, klinicheskaya meditsina*, 2010, vol. 8, no. 1, pp. 79–85.
56. Kim L.B., Layvin A.N., Berezovskaya G.A., Tsyba L.P., Bakhtina I.A. Vliyaniye organicheskikh nitratov na skorost' reparativnogo fibroza i aktivnost' reaktsii perekisnogo okisleniya lipidov u bol'nykh infarktomyokarda [The Influence of Organic Nitrates on the Rate of Reparative Fibrosis and Reaction of Lipid Peroxidation in Patients with Myocardial Infarction]. *Sibirskiy konsilium*, 2003, no. 2–3, pp. 9–12.
57. Ertl G., Frantz S. Healing After Myocardial Infarction. *Cardiovasc. Res.*, 2005, vol. 66, no. 1, pp. 22–32.
58. Kopitsa N.P., Belaya N.V., Titarenko N.V. Rol' matriksnykh metalloproteinaz v patogeneze postinfarkt'nogo remodelirovaniya levogo zheludochka [The Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Post-Infarction Left Ventricular Remodelling]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*, 2010, vol. 16, no. 4, pp. 55–58.
59. Lindsey M.L., Gannon J., Aikawa M., Schoen F.J., Rabkin E., Lopresti-Morrow L., Crawford J., Black S., Libby P., Mitchell P.G., Lee R.T. Selective Matrix Metalloproteinase Inhibition Reduces Left Ventricular Remodeling but Does Not Inhibit Angiogenesis After Myocardial Infarction. *Circulation*, 2002, vol. 105, no. 6, pp. 753–758.
60. Kruglyakov P.V., Sokolova I.B., Polyntseva D.G. Kletochnaya terapiya infarkta miokarda [Cell Therapy for Myocardial Infarction]. *Tsitologiya*, 2008, vol. 50, no. 6, pp. 521–527.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.78

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

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

CARDIAC EXTRACELLULAR MATRIX AND POSTINFARCTION REPARATIVE FIBROSIS (Part 2)

Complications of myocardial infarction quite often cause deaths and make the treatment of myocardial infarction much more difficult, especially in the elderly. Age-dependent modification of reparative fibrosis seems to underlie a worse prognosis in complicated myocardial infarction. This review attempts to characterize the most frequent complications of the disease on the basis of selected markers of reparative fibrosis. The mechanisms involved in the development of myocardial infarction complications are also covered. In addition, the article points out the changes in the levels of individual markers of reparative fibrosis and local regulation system in human and animal tissue and biological liquids. These changes cause modifications in postinfarction reparative fibrosis. In particular, collagen metabolism is increased in acute heart failure; at the same time the content of sulfated glycosaminoglycans rises when matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 are activated. Moreover, increased collagen and proteoglycan metabolism as well as lower fibronectin content are observed against the background of higher level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 when heart rhythm is disturbed. In heart aneurism, there is an accelerated degradation of collagen with low levels of sulfated glycosaminoglycans and matrix metalloproteinase-9 and a high level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1. In cardiac rupture, possibly due to tenascin C stimulation, the content of matrix metalloproteinase-8 and -9 increases, which may disrupt the connection between cardiomyocytes and the extracellular matrix. Further, it was shown that changes in titin level and in its association with cardiomyocyte contractile proteins and collagen can promote fibrosis as well as diastolic and systolic dysfunction. These findings provide completely new insights into the role of reparative fibrosis markers in pathological remodelling of cardiac extracellular matrix in complicated disease. To find pharmacological targets and develop a timely treatment strategy in adverse outcomes we need to study metabolism regulation of extracellular matrix components in complicated myocardial infarction.

Keywords: *myocardial infarction complications, reparative fibrosis, collagens, proteoglycans, fibronectin.*

Поступила 22.06.2016

Received 22 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 2). *Journal of Medical and Biological Research*, 2017, vol. 5, no. 1, pp. 78–89. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.78