

© Максимак Л.А., Котлукова Н.П., 2016

Л.А. Максимак, Н.П. Котлукова

РОЛЬ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА В ОБЕСПЕЧЕНИИ ЕГО СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ, РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ НА ФОНЕ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

L.A. Maksimyak, N.P. Kotlukova

HEART CONNECTIVE TISSUE ROLE IN ENSURING ITS STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES, REMODELING CAUSED BY PATHOLOGY IN CHILDREN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В обзоре представлены современные понятия о строении клеток и межклеточного вещества соединительной ткани сердца, о их происхождении и функциях, регуляции гомеостаза, ремоделировании миокарда при сердечно-сосудистой патологии у детей.

Ключевые слова: ремоделирование миокарда, матриксная металлопротеиназа, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, фибробласты сердца, дети.

The article presents current understanding of cells and the intercellular substance of connective tissues of the heart structure, their origin and functions, homeostasis regulation, myocardial remodeling with cardiovascular pathology in children.

Keywords: myocardial remodeling, matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, cardiac fibroblasts, children.

Сердечные фибробласты

Наибольший объем, около 75% от всей ткани сердца, занимают кардиомиоциты (КМ). В то же время самой многочисленной клеточной популяцией являются фибробласты (ФБ), число которых составляет примерно $\frac{2}{3}$ от всех клеток миокарда [1].

ФБ имеют мезенхимальное происхождение и в процессе эмбриогенеза образуются из клеток эпикарда, подвергающихся эпителиально-мезенхимальному преобразованию и дифференцировке [2]. Этот переход индуцируется в первую очередь периостином [3] и трансформирующим фактором роста β (TGF β) [4]. Из эпикарда происходят не все ФБ сердца, а только клетки стромы

и фиброзных колец [5]. Последние являются электрически инертными структурами, формирующими изолирующий барьер между тканью предсердий и желудочков, необходимый для их нормального возбуждения и сокращения. ФБ створок атриовентрикулярных клапанов образуются из эндокарда [6].

Внутриутробно ФБ сердца быстро пролиферируют и вырабатывают большое количество коллагена. На поздних сроках эмбриогенеза коллаген формирует трехмерную сеть, окружающую миокард, которая образует три оболочки: эпимизий, перимизий и эндомизий. Толщина каждой из оболочек, диаметр и направление волокон коллагена варьируют в различных отделах сердца [7, 8].

Контактная информация:

Котлукова Наталья Павловна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (903) 664-18-16, E-mail: natali130@yandex.ru
Статья поступила 9.03.16, принята к печати 18.05.16.

Contact Information:

Kotlukova Natalia Pavlovna – MD, Prof. of Hospital Pediatrics Department named after V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (903) 664-18-16, E-mail: natali130@yandex.ru
Received on Mar. 9, 2016, submitted for publication on May 18, 2016.

Соотношение количества ФБ и КМ в здоровой ткани сердца меняется с возрастом. Известно, что у плода на 28-й неделе гестации в миокарде содержится примерно $0,5 \cdot 10^9$ КМ и клеток соединительной ткани. Их число продолжает увеличиваться, достигая $2-3 \cdot 10^9$ к нескольким неделям после рождения. Затем количество КМ остается стабильным, а число ФБ растет, составляя примерно $7 \cdot 10^9$ к 2 месяцам жизни. Это отражается на объемной доле соединительной ткани [9]. В постнатальном периоде, при отсутствии физиологических или патологических стимулирующих факторов, процесс деления ФБ замедляется и практически прекращается. Старение сердца сопряжено с образованием перекрестных сшивок между нитями коллагена, повышающих жесткость сердечной ткани.

Зрелые ФБ – плоские клетки веретенообразной формы с несколькими отростками или листовидными выпячиваниями. Отличительная особенность ФБ миокарда – отсутствие базальной мембраны. У них овальное ядро с одним или двумя ядрышками, распространенная шероховатая эндоплазматическая сеть, хорошо выраженный аппарат Гольджи, большое количество гранул в цитоплазме. ФБ окружают КМ, заполняя промежутки между мышечными слоями [10].

ФБ сердца являются проводниками с высоким сопротивлением мембраны. Соединяясь с КМ при помощи щелевых контактов, в частности, коннексинов (Cx40, Cx43 и Cx45), ФБ поддерживают оптимальную электропроводность ткани сердца [11].

Соединительнотканые клетки синтезируют коллагены I, III, IV, V, VI типов, эластин, ламинин [12]. Кроме того, ФБ вырабатывают множество биологически активных молекул и секретируют их в миокардиальный интерстиций: цитокины (фактор некроза опухоли α (TNF α), TGF β , интерлейкины), белки (ангиотензин II, эндотелин 1) и другие соединения, оказывающие аутокринное и/или паракринное действие на миокард [13].

В ответ на действие ряда раздражителей, основным среди которых является повреждение миокарда, сердечные ФБ могут трансформироваться в миофибробласты (миоФБ). Это более подвижные клетки, обладающие сократительной способностью и синтезирующие большое количество белков межклеточного вещества. МиоФБ были впервые обнаружены в 1971 г. G. Gabbiani и соавт. [14]. Они не встречаются в здоровом миокарде и появляются только после его повреждения [15].

МиоФБ не обладают способностью к возбуждению, но имеют ряд маркеров гладкомышечных клеток, таких как альфа-актин и тяжелые цепи миозина гладких мышц, винкулин, паксиллин и тензин. Внутренние микрофиламенты клетки крепятся к внеклеточному домену фибронектина при помощи специализирован-

ных комплексов адгезии, называемых фибронексусами. Благодаря этому соединению, сокращение способно распространяться с миоФБ на окружающий их экстрацеллюлярный матрикс [16]. МиоФБ обладают высокой чувствительностью к хемокинам, высвобождающимся в месте повреждения. Кроме того, они способны сами вырабатывать и секретировать ряд цитокинов (интерлейкины 1 α , 1 β , 6, 10, TNF α и другие вещества), которые, в свою очередь, участвуют в поддержке воспалительного ответа [17].

Превращению ФБ в миоФБ способствуют TGF β и другие факторы роста [18]. Кроме того, TGF β увеличивает синтез коллагена. Интерлейкин 1, наоборот, ингибирует дифференцировку ФБ путем предотвращения экспрессии альфа-актина гладких мышц и других сократительных белков в этих клетках [15].

Трансформация ФБ в миоФБ приводит к сдвигу в гомеостазе межклеточного вещества, увеличению синтеза и накоплению фиброзных структур, замещающих КМ и/или нарушающих взаимосвязь между ними, что влечет за собой ухудшение работы сердца.

Строение межклеточного вещества и регуляция его гомеостаза

Одной из главных функций ФБ сердца является поддержание целостности и трехмерного сетчатого строения межклеточного вещества. Экстрацеллюлярный матрикс играет важнейшую роль в создании механических контактов между КМ, ФБ и кровеносными сосудами, передаче сигналов между клетками, содержит ряд цитокинов и факторов роста, влияющих на работу сердца и его клеток. Изменения в составе межклеточного вещества имеют значение для процессов эмбрионального развития, формообразования, ремоделирования и репарации тканей.

Межклеточное вещество преимущественно представлено фибриллярными коллагенами I и III типов, составляющими около 90% от всех коллагенов сердца, а также коллагенами IV, V и VI типов. Кроме того, оно содержит фибронектин, ламинин, эластин, фибриллин, протеогликаны и гликопротеины. Основным источником всех этих соединений являются ФБ. В физиологических условиях и на фоне патологии стимулирует их выработку целый ряд факторов роста, среди которых – фактор роста тромбоцитов, основной фактор роста фибробластов, TGF β [19].

Коллагены I и III типов вырабатываются в виде проколлагенов, состоящих из двух $\alpha 1$ -цепей и одной $\alpha 2$ -цепи, сплетенных в тройную спираль. Проколлаген преобразуется в зрелую молекулу путем отсоединения пропептидных доменов под действием проколлаген-пептидаз. В процессе этой реакции происходит стехиометрическое отщепление пропептидов С- и N-концов. Они считаются биомаркерами синтеза коллагена. Сборка и сшивка зрелых молекул приводят к образованию коллагеновых фибрилл и волокон.

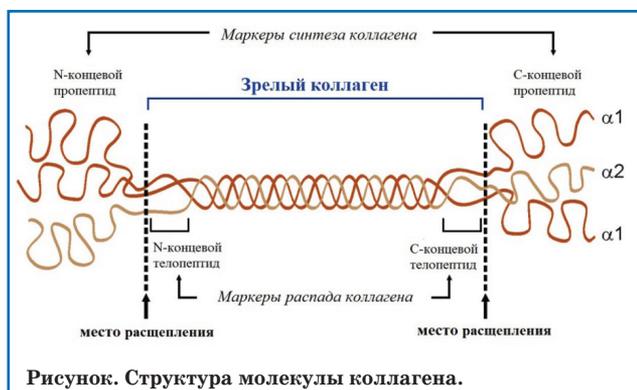


Рисунок. Структура молекулы коллагена.

Их распад в физиологических и патологических условиях осуществляется с образованием N- и C-телопептид, являющихся биомаркерами деградации коллагена. Исследование их уровней при различных заболеваниях сердца может дать представление о ремоделировании межклеточного вещества [20] (см. рисунок).

В дополнение к синтезу белков экстрацеллюлярного матрикса, ФБ производят целый ряд ферментов, регулирующих состояние интерстиция, среди которых матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы ММП (ТИММП) [17].

ММП – это семейство цинк-зависимых и кальций-зависимых протеаз, участвующих в ремоделировании соединительной ткани путем расщепления компонентов межклеточного матрикса [21]. Впервые их обнаружил Gross в 1962 г. во время изучения инволюции хвоста головастика в морфогенезе амфибий. На данный момент известно 28 представителей ММП, для их обозначения используются числовые названия (от ММП-1 до ММП-28). Большинство этих

ферментов описаны в тканях человека, но некоторые из них обнаружены только у животных. По характеру расщепляемого субстрата в семействе ММП выделяют подсемейства: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, ММП мембранного типа и неклассифицированные ММП. По месту оказываемого действия ферменты делятся на экзо- и эндопептидазы [22].

Описано участие следующих ММП в ремоделировании миокарда: ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-12, ММП-13, ММП-14 (MT1-ММП) и ММП-28 [22, 23]. Их классификация и известные коллагеновые субстраты представлены в таблице.

Коллагеназы являются единственными ММП, способными эффективно расщеплять фибриллярные коллагены I, II и III типов в их структуре тройной спирали [24]. Действие этих ферментов делает молекулы коллагена термически неустойчивыми, так что они «разматываются» с образованием желатина и могут быть подвержены дальнейшему расщеплению другими ММП. Из неколлагеновых структур межклеточного вещества различные ММП способны разрушать агрекан, казеин, нидоген, септины, версикан, перлекан, тенасцин-С, эластин, фибронектин, ламинин, декорин, протеогликаны, витронектин и некоторые другие соединения. Мишенями для их действия могут являться и неструктурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса: ММП и другие ферменты, проферменты, TGF β , ФНО α , интерлейкины, рецепторные молекулы и ряд других веществ [25].

Все ММП имеют схожее строение и состоят из сигнального белка, пропептидного домена, закрывающего каталитический участок, и гемо-

Таблица

Представители семейства ММП, участвующие в ремоделировании миокарда (сводные литературные данные)

Подсемейство	Название	Известные коллагеновые субстраты
Коллагеназы	ММП-1 (коллагеназа 1, интерстициальная коллагеназа, коллагеназа фибробластов)	Коллаген I, II, III, VII, VIII, X типов и желатин
	ММП-8 (коллагеназа 2, нейтрофильная коллагеназа)	Коллаген I, II, III, V, VII, VIII, X типов и желатин
	ММП-13 (коллагеназа 3)	Коллаген I, II, III, IV, V, IX, X, XI типов и желатин
Желатиназы	ММП-2 (желатиназа А)	Коллаген I, IV, V, VII, X, XI, XIV типов и желатин
	ММП-9 (желатиназа В)	Коллаген IV, V, VII, X, и XIV типов
Стромелизины	ММП-3 (стромелизин 1)	Коллаген II, IV, IX, X типов и желатин
Мембраносвязанные ММП	ММП-14 (MT1-ММП)	Коллаген I, II, III типов и желатин
Неклассифицированные ММП	ММП-12 (металлоэластаза макрофагов)	Коллагеновые субстраты не обнаружены
	ММП-28 (эпилизин)	

пексин-подобного фрагмента, который может присоединяться к трансмембранному линкеру мембраносвязанных ММП. Кроме того, желатиназы имеют фибронектин-подобный участок. Специфическое связывание с субстратами и ингибиторами определяется С-концом фермента [21]. ММП высвобождаются в межклеточное пространство в виде проферментов [26, 27].

Деятельность ММП контролируется ТИММП. Это семейство особых белков, в настоящее время определены 4 их вида: ТИММП-1, ТИММП-2, ТИММП-3 и ТИММП-4. Все ингибиторы могут взаимодействовать с различными ММП, но обладают большим или меньшим сродством к тому или иному субстрату. Каждый из ТИММП имеет уникальные свойства [28]. Известно, что ТИММП-1 индуцирует возникновение фиброза, ТИММП-2 вызывает клеточную пролиферацию, ТИММП-3 имеет самый широкий спектр ингибирования и приводит к апоптозу, а ТИММП-4, наиболее распространенный в ткани сердца, индуцирует апоптоз трансформированных ФБ, не затрагивая нормальные клетки [29]. ТИММП-2, ТИММП-3 и ТИММП-4 содержатся в здоровых тканях сердца, в то время как ТИММП-1 в физиологических условиях синтезируется в низких количествах, но его уровень поднимается на фоне патологии. Дисбаланс между активацией и ингибированием ММП может привести к неконтролируемому протеолизу [30, 31].

Еще одним фактором, участвующим в работе системы протеаз, является индуктор экстраклеточных ММП (extracellular matrix metalloproteinase inducer, ЕММРIN), также известный как бацигин (BSG) или кластер дифференцировки 147 (CD147). Он относится к надсемейству иммуноглобулинов и является высокогликозилированным трансмембранным протеином, расположенным на поверхности клетки и имеющим два иммуноглобулиноподобных домена [32]. Впервые ЕММРIN был обнаружен в середине 1980-х гг. в злокачественных клетках рака легкого, была доказана его роль в стимуляции производства ММП-1 ФБ. В настоящее время известна его способность к модуляции синтеза и активности свободных и мембраносвязанных ММП (ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9, ММП-11, МТ1-ММП, МТ2-ММП). ЕММРIN участвует в развитии воспалительных и инфекционных процессов, транспорте питательных и лекарственных веществ, клеточной дифференцировке, ангиогенезе [33, 34].

Провоспалительные цитокины, такие как ФНО α и ИЛ1 β , индуцируют транскрипцию ряда ММП, ТИММП-1 и ТИММП-2 в миокарде. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) стимулирует выработку ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-14 и ТИММП-2 [26, 35]. ММП и ТИММП напрямую или опосредованно могут влиять на функцию ФБ, стимулируя синтез коллагена и развитие фиброза [36]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют представить ФБ, белки

межклеточного вещества, протеазы и их ингибиторы в виде целостной саморегулируемой системы, каждый компонент которой оказывает влияние на другие ее составляющие.

Ремоделирование миокарда в условиях патологии у детей

Перестройка межклеточного вещества является ключевым моментом в ремоделировании миокарда, происходящего на фоне заболевания. Изменение структуры экстраклеточного матрикса ухудшает связь между клетками миокарда и кровеносными сосудами, ставя под угрозу структурную целостность и функцию сердца. Гиперпродукция и накопление белков в интерстиции приводят к повышению жесткости миокарда, нарушают процессы сокращения и расслабления желудочков, вызывая систолическую и диастолическую дисфункцию [22]. Фиброз также может являться результатом гиперактивности ФБ в ответ на повреждение ткани, трансформации клеток эндотелия, эпителия и гемопоэтических клеток красного костного мозга в ФБ [17].

На сегодняшний день изучена роль системы ММП в ремоделировании миокарда при ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы у взрослых [26]. Активно исследуются закономерности изменения активности протеолитических ферментов и их ингибиторов при различной кардиальной патологии у детей.

При врожденных пороках сердца (ВПС), сопровождающихся объемной перегрузкой полостей сердца, у детей обнаружено изменение соотношений между уровнями сывороточных ТИММП-1/ММП-1 и ТИММП-1/ММП-9 за счет повышения концентрации ингибитора и снижения концентрации ММП. Отмеченные сдвиги свидетельствуют об активации процессов фиброобразования, ведущих к дилатации камер сердца и уплотнению его стенок. Значительное повышение концентрации ММП-1, ММП-2 и ММП-9 на фоне снижения уровня ТИММП-1 выявляется при аномальном отхождении левой коронарной артерии от легочной артерии и сопряжено с образованием «инфарктоподобных» изменений стенки левого желудочка [37]. При изучении концентрации ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови у детей с дефектами межжелудочковой перегородки (ДМЖП) различного диаметра установлена положительная корреляционная связь между уровнями ММП-2, ММП-9 и диаметром дефекта. Более высокая активность ММП-9 была сопряжена со спонтанным закрытием ДМЖП [38]. В эксперименте у мышей, имеющих суженную легочную артерию, гистологический анализ образцов ткани правого желудочка выявил значительное накопление коллагена, сопровождающееся повышением уровней ММП-2, ММП-9 и ММП-13 и снижением уровня ТИММП-4 [39].

Показатели системы ММП у детей различного возраста изучены до и после радикаль-

ной хирургической коррекции ВПС в условиях искусственного кровообращения. Обнаружено значительное повышение концентрации ММП-2, ТИММП-1 и ТИММП-2 через 1 ч после операции, а активность ММП-9 увеличилась и достигла своего пика уже через 7–8 мин после освобождения аорты от зажима. Показатели вернулись к дооперационным уровням через 1 сутки [40, 41]. По другим данным, в ранние периоды после хирургической коррекции ВПС обнаруживалось повышение концентраций ММП-8 и ММП-9, наиболее тесно связанных с воспалительным процессом. Это совпадало со временем высвобождения провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 6, 8 и TNF. В то же время уровни ММП-2 и ММП-7 оставались неизменными. Концентрация ММП-3 в сыворотке повышалась в более поздние сроки и оставалась увеличенной до 24 ч после операции. Высокий уровень ММП-8 сохранялся до 48 ч после коррекции. В сравнении с контрольной группой, у всех детей с ВПС выявлено повышение уровня ММП-13 [42].

При дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у детей на начальных стадиях заболевания обнаруживались повышение уровня ММП-1 и снижение ТИММП-1, свидетельствующие об активации процессов распада коллагена в межклеточном веществе, приводящих к дилатации левого желудочка [37]. По результатам другого исследова-

ния, у детей с ДКМП выявлены избыточные концентрации ММП-2, ММП-7, ММП-8, ММП-9, ТИММП-1 и ТИММП-4 [43]. Уменьшение концентрации ММП-1 в совокупности с повышением уровней ММП-2, ММП-9 и ТИММП-1 при ДКМП являлось прогностически неблагоприятным признаком и указывало на высокую степень гибели КМ и на выраженные процессы фиброобразования [44].

При рестриктивной кардиомиопатии зафиксировано повышение концентраций ММП-2 и ММП-9 в сыворотке, а у детей с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) отмечен избыточный уровень ТИММП-1, наиболее высокий при обструктивных формах заболевания [37]. J.P. Zachariah и соавт. изучили уровни ММП у молодых пациентов (средний возраст – 17 лет) с необструктивной формой ГКМП и выявили повышенный уровень ММП-3 у пациентов, имевших желудочковые аритмии в анамнезе [45].

Таким образом, изучение клеток и межклеточного вещества соединительной ткани сердца у детей является перспективным направлением в развитии медицинской науки. Понимание процессов ремоделирования миокарда, сопровождающих кардиальную патологию, может стать ключевым моментом в совершенствовании методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний сердца у ребенка.

Литература

1. Vliegen HW, van der Laarse A, Cornelisse CJ, Eulderink F. Myocardial changes in pressure overload-induced left ventricular hypertrophy. A study on tissue composition, polyploidization and multinucleation. *Eur. Heart J.* 1991; 12: 488–494.
2. Poelmann RE, Mikawa T, Gittenberger-de Groot AC. Neural crest cells in outflow tract septation of the embryonic chicken heart: differentiation and apoptosis. *Dev. Dyn.* 1998; 212 (3): 373–384.
3. Norris RA, Borg TK, Butcher JT, Baudino TA, Banerjee I, Markwald RR. Neonatal and adult cardiovascular pathophysiological remodeling and repair: developmental role of periostin. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1123: 30–40.
4. Olivey HE, Mundell NA, Austin AF, Barnett JV. Transforming growth factor-beta stimulates epithelial-mesenchymal transformation in the proepicardium. *Dev. Dyn.* 2006; 235: 50–59.
5. Zhou B, von Gise A, Ma Q, Hu YW, Pu WT. Genetic fate mapping demonstrates contribution of epicardium-derived cells to the annulus fibrosus of the mammalian heart. *Dev. Biol.* 2010; 338: 251–261.
6. De Lange FJ, Moorman AF, Anderson RH, Manner J, Soufan AT, de Gier-de Vries C, Schneider MD, Webb S, van den Hoff MJ, Christoffels VM. Lineage and morphogenetic analysis of the cardiac valves. *Circ. Res.* 2004; 95: 645–654.
7. Caulfield JB, Borg TK. The collagen network of the heart. *Lab. Invest.* 1979; 40 (3): 364–372.
8. Sommer G, Schriebl AJ, Andra M, Sacherer M, Viertler C, Wolinski H, Holzzapfel GA. Biomechanical properties and microstructure of human ventricular myocardium. *Acta Biomater.* 2015; 24: 172–192.
9. Adler CP, Ringlage WP, Bohm N. DNA Content and Cell Number in Heart and Liver of Children. *Pathology – Research and Practice.* 1981; 172: 25–41.
10. Cui D, MD, Daley WP, Haines DE, Fratkan JD, Lynch JC, Naftel JP, Yang G. Atlas of histology: with functional and clinical correlations. First Ed. Baltimore, Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
11. Gaudesius G, Miragoli M, Thomas SP, Rohr S. Coupling of cardiac electrical activity over extended distances by fibroblasts of cardiac origin. *Circ. Res.* 2003; 93 (5): 421–428.
12. Kadler KE, Holmes DF, Trotter JA, John A, Chapman JA. Collagen fibril formation. *Biochem. J.* 1996; 316 (1): 1–11.
13. Zannad F, Dousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension.* 2001; 38: 1227–1232.
14. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR, Majno G. Granulation tissue as a contractile organ. A study of structure and function. *J. Exp. Med.* 1972; 135 (4): 719–734.
15. Petrov VV, Fagard RH, Lijnen PJ. Stimulation of collagen production by transforming growth factor-beta1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts. *Hypertension.* 2002; 39 (2): 258–263.
16. Santiago JJ, Dangerfield AL, Rattan SG, Bathe KL, Cunningham RH, Raizman JE, Bedosky KM, Freed DH, Kardami E, Dixon IM. Cardiac fibroblast to myofibroblast differentiation in vivo and in vitro: expression of focal adhesion components in neonatal and adult rat ventricular myofibroblasts. *Dev. Dyn.* 2010; 239 (6): 1573–1584.
17. Chaponnier C, Desmouliere A, Gabbiani G. Tissue repair, contraction and the myofibroblast (Biotechnology intelligence unit). New York, USA: Springer Science, 2006.
18. Walker GA, Masters KS, Shah DN, Anseth KS, Leinwand LA. Valvular myofibroblast activation by transforming growth factor-beta: implications for pathological extracellular matrix remodeling in heart valve disease. *Circ. Res.* 2004; 95: 253–260.
19. Butt RP, Laurent GJ, Bishop JE. Collagen production and replication by cardiac fibroblasts is enhanced in response to diverse classes of growth factors. *Eur. J. Cell Biol.* 1995; 68: 330–335.
20. Zannad F, Rossignol P, Iraqi W. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010; 15: 319–329.
21. Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification. *FASEB J.* 1998; 12: 1075–1095.

22. Lagente V, Boichot E. Matrix metalloproteinases in tissue remodelling and inflammation. Basel, Boston, Berlin: Birkhauser Verlag AG, 2008.
23. Ma Y, Chiao YA, Zhang J, Manicone AM, Jin YF, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase-28 deletion amplifies inflammatory and extracellular matrix responses to cardiac aging. *Microsc. Microanal.* 2012; 18: 81–90.
24. Lovejoy B, Welch AR, Carr S, Luong C, Broka C, Hendricks RT, Campbell JA, Walker KA, Martin R, Van Wart H, Browner MF. Crystal structures of MMP-1 and -13 reveal the structural basis for selectivity of collagenase inhibitors. *Nat. Struct. Biol.* 1999; 6: 217–221.
25. Parks WC, Mecham RP. Extracellular matrix degradation. Heidelberg, Dordrecht, London, New York: Springer Science & Business Media, 2011.
26. Behrendt N. Matrix proteases in health and disease. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, 2012.
27. Sagi I, Gaffney JP. Matrix metalloproteinase biology. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell, 2015.
28. Gupta SP. Matrix metalloproteinase inhibitors: specificity of binding and structure-activity relationships. Heidelberg, Dordrecht, London, New York: Springer Science & Business Media, 2012.
29. Lovelock JD, Baker AH, Gao F, Dong JF, Bergeron AL, McPheat W, Sivasubramanian N, Mann DL. Heterogeneous effects of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases on cardiac fibroblasts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288 (2): H461–468.
30. Kandalam V, Basu R, Abraham T, Wang X, Soloway PD, Jaworski DM, Oudit GY, Kassiri Z. TIMP2 deficiency accelerates adverse post-myocardial infarction remodeling because of enhanced MT1-MMP activity despite lack of MMP2 activation. *Circ. Res.* 2010; 106: 796–808.
31. Li YY, Feng Y, McTiernan CF, Pei W, Moravec CS, Wang P, Rosenblum W, Kormos RL, Feldman AM. Downregulation of matrix metalloproteinases and reduction in collagen damage in the failing human heart after support with left ventricular assist devices. *Circulation.* 2001; 104: 1147–1152.
32. Chen L, Nakai M, Belton RJ, Nowak RA. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinases during embryonic development. *Reproduction.* 2007; 133: 405–414.
33. Kataoka H, DeCastro R, Zucker S, Biswas C. Tumor cell-derived collagenase-stimulatory factor increases expression of interstitial collagenase, stromelysin, and 72-kDa gelatinase. *Cancer Res.* 1993; 53: 3154–3158.
34. Schmidt R, Bultmann A, Ungerer M, Joghetaei N, Bulbul O, Thieme S, Chavakis T, Toole BP, Gawaz M, Schomig A, May AE. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates matrix metalloproteinase activity in cardiovascular cells: implications in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006; 113: 834–841.
35. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, Chen HH, Burnett JC. Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ. Res.* 2002; 91: 1127–1134.
36. Bergman MR, Teerlink JR, Mahimkar R, Li L, Zhu BQ, Nguyen A, Dahi S, Karlner JS, Lovett DH. Cardiac matrix metalloproteinase-2 expression independently induces marked ventricular remodeling and systolic dysfunction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292: H1847–H1860.
37. Гасанов А.Г. Матриксные металлопротеиназы и особенности апоптоза при кардиомиопатиях и врожденных пороках сердца у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009.
38. Cheng KS, Liao YC, Chen MY, Kuan TC, Hong YH, Ko L, Hsieh WY, Wu CL, Chen MR, Lin CS. Circulating matrix metalloproteinase-2 and -9 enzyme activities in the children with ventricular septal defect. *Int. J. Biol. Sci.* 2013; 9 (6): 557–563.
39. Qipshidze N, Tyagi N, Metreveli N, Lominadze D, Tyagi SC. Autophagy mechanism of right ventricular remodeling in murine model of pulmonary artery constriction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012; 302: H688–696.
40. Joffe AR, Schulz C, Rosyckuk RJ, Dyck J, Rebeyka IM, Ross DB, Schulz R, Cheung P. Plasma matrix metalloproteinases in neonates having surgery for congenital heart disease. *Heart Int.* 2009; 4 (1): e4.
41. Pasnik J, Moll J, Cywinska-Bernas A, Sysa A, Zeman K. Proteolytic and cytokine balance abnormalities in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 1208–1214.
42. McQuinn TC, Deardorff RL, Mukherjee R, Taylor AGB, Graham EM, Atz AM, Forbus GA, DeSantis SM, Young JB, Stroud RE, Crawford FA, Bradley SM, Reeves ST, Spinale FG. Circulating matrix metalloproteinase levels following ventricular septal defect repair in infants. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2010; 140 (6): 1257–1265.
43. Hsia TY, Ringewald JM, Stroud RE, Roessler N., Kumar N, Reeves ST, Spinale FG. Plasma profiling determinants of matrix homeostasis in pediatric dilated cardiomyopathy. *Cardiol. Young.* 2011; 21 (1): 52–61.
44. Бершова Т.В., Баканов М.И., Басаргина Е.Н., Иванов А.П. Дилатационная кардиомиопатия у детей: молекулярно-клеточные механизмы дисфункции. *Педиатрия.* 2013; 92 (5): 6–11.
45. Zachariah JP, Colan SD, Lang P, Triedman JK, Alexander ME, Walsh EP, Berul CI, Cecchin F. Circulating matrix metalloproteinases in adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular arrhythmia. *Circ. Heart Fail.* 2012; 5 (4): 462–466.