

## МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Я.В. Полонская, Ю.И. Рагино

*НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

В обзоре представлены современные данные о матриксных металлопротеиназах, их активаторах и ингибиторах, а также результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований уровней в крови этих деструктивных ферментов при атеросклерозе, сердечно-сосудистых заболеваниях и их осложнениях, обсуждены механизмы действия металлопротеиназ, приводящие к дестабилизации и разрыву атеросклеротической бляшки.

**Ключевые слова:** атеросклероз, деструктивные матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, атеросклеротическая бляшка.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ВКМ	–	внеклеточный матрикс
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	–	интерлейкин
ИМ	–	инфаркт миокарда
ММП	–	матриксная металлопротеиназа
ОКС	–	острый коронарный синдром
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ТИМП	–	тканевой ингибитор металлопротеиназы
ФНО- $\alpha$	–	фактор некроза опухоли альфа

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза являются одной из ведущих причин смертности среди населения развитых стран мира [1–3], что способствует продолжению интенсивного изучения этиопатогенеза атеросклероза. В рамках проблемы коронарного атеросклероза особое внимание уделяется инфаркту миокарда (ИМ), распространенность и смертность от которого высоки в Сибири.

Патологической основой инфаркта миокарда является тромбообразование на эндотелиальной поверхности атеросклеротического очага, приводящее к окклюзии артерии, ишемии и некрозу. Причина тромбообразования – нарушение

целостности эндотелия на участке изъязвления или деструкции нестабильной атеросклеротической бляшки [4, 5], которая имеет тонкую покрывку или участок истонченной покрывки с очаговой деструкцией эндотелия, воспалительную клеточную инфильтрацию, рыхлое липидное ядро с участками некроза [6, 7]. Стабильная атеросклеротическая бляшка характеризуется толстой покрывкой, гомогенным уплотненным липидным ядром, отсутствием воспалительных изменений.

В последнее время большое внимание уделяется роли матриксных металлопротеиназ (ММП) в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно существующим представлениям, ММП воздействуют на коллагеновые волокна покрывки бляшки, приводя к ее ослаблению, разрыву и, как следствие, к дестабилизации [8–11].

Матриксные металлопротеиназы – это семейство Са- и Zn-зависимых эндопептидаз, структурно и функционально схожих, способных модифицировать все компоненты экстрацеллюлярного матрикса, а также многие нематриксные молекулы. В настоящее время описано более 60 ММП, из которых более 20 обнаруживаются в тканях человека. Все ММП имеют общие свойства: способны гидролизовать

Полонская Яна Владимировна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Рагино Юлия Игоревна – член-кор. РАН, д-р мед. наук, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, содержат ионы  $Zn^{2+}$  в активном центре и используют ионы  $Ca^{2+}$  для стабилизации молекулы, секретируются из клеток в неактивной форме, каталитическая активность подавляется специфическими тканевыми ингибиторами ме-

таллопротеиназ (ТИМП) [12–14]. На основании первичной структуры, субстратной специфичности и клеточной локализации ММП разделяют на три группы, включающие шесть подсемейств (таблица) [15–22].

Семейство протеаз внеклеточного матрикса и их субстратная специфичность

Фермент	ММП	Молекулярная масса	Субстрат
1	2	3	4
I. Коллагеназы			
Интерстициальная коллагеназа	ММП-1	52000; 56000	Коллагены I–III, VII, VIII, X, XI, желатин, тенасцин, энтактин, агрекан, казеин, перликан, фибронектин, верзикан, проММП-1, проММП-2, проММП-9, проФНО- $\alpha$ , $\alpha$ -макроглобулин
Коллагеназа нейтрофилов	ММП-8	75000	Коллагены I–III, V, VII, VIII, X, эластин, агрекан, желатин, фибронектин, фибриноген, ангиотензин I, ангиотензин II, ламинин
Коллагеназа-3	ММП-13	65000	Коллагены I–III, IV, VI, IX, X, XIV, желатин, агрекан, фибронектин, перлекан, проММП-9, $\alpha$ 2-макроглобулин, C1q, фактор XII, фибриноген, $\alpha$ 1-антихимотрипсин
Коллагеназа-4	ММП-18		Коллаген
II. Желатиназы			
Желатиназа-A	ММП-2	72000	Коллагены I–V, VII, X, XI, желатин, ламинин, фибронектин, агрекан, эластин, витронектин, энтактин, тенасцин, верзикан, декорин, $\alpha$ 2-макроглобулин, проММП-1, проММП-2, проММП-9, проММП-13, проTNF- $\alpha$ , проIL-1 $\beta$ , проTGF- $\beta$ , плазминоген, IGFBP-3/5, FGF-R1, CCL7, CXCL12
Желатиназа-B	ММП-9	92000	Коллагены IV, V, VII, X, XI, XIV, желатин, агрекан, эластин, фибронектин, витронектин, верзикан, декорин, $\alpha$ 2-макроглобулин, проIL-1 $\beta$ , проTNF- $\alpha$ , проTGF- $\beta$ , IL-2R $\alpha$ , ангиотензин I, ангиотензин II, плазминоген, CXCL6, CXCL8
III. Стромелизины			
Стромелизин-1	ММП-3	57000; 59000	Коллагены II, III–V, VII, IX–XI, протеогликаны, эластин, ламинин, желатин, фибронектин, тенасцин, агрекан, проММП-1, 3, 7, 8, 9, 13, ФНО- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , антитромбин III, PAI-1, плазминоген, IGFBP-3, $\alpha$ 1-антихимотрипсин
Стромелизин-2	ММП-10	57000	Коллагены III–V, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, проММП-1, проММП-7, проММП-8, проММП-9
Стромелизин-3	ММП-11	55000	Коллаген IV, фибронектин, ламинин, желатин, агрекан, $\alpha$ 2-макроглобулин, PAI-2, IGFBP-1
IV. Матрилизины			
Матрилизин	ММП-7	28000	Коллаген I, IV, V, X, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, декорин, фибулин, верзикан, проММП-1, 2, 7, 9, ФНО- $\alpha$ , $\alpha$ 2-макроглобулин, плазминоген, $\beta$ 4-интегрин, про- $\alpha$ -дефензин, Fas-L
Матрилизин-2, эндометаза	ММП-26	28000	Коллаген IV, фибронектин, желатин, витронектин, $\alpha$ 2-антиплазмин, $\beta$ 4-интегрин, фибриноген, E-кадхерин, проММП-9, Fas-L
Матриксные металлопротеиназы мембранного типа			
MT1-ММП	ММП-14	66000	Коллагены I–III, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, перлекан, проММП-2, проММП-13, $\alpha$ 2-макроглобулин, проФНО- $\alpha$ , фактор XII, фибриноген, CD44

1	2	3	4
MT2-ММП	ММП-15		Коллаген I, фибронектин, желатин, ламинин, тенасцин, энтактин, перлекан, проММП-2, ргоФНО- $\alpha$
MT3-ММП	ММП-16		Коллаген I, III, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, проММП-2, $\alpha$ 2-макроглобулин
MT5-ММП	ММП-24		Фибронектин, желатин, хондроитинсульфат, проММП-2, N-кадхерин
«Заякоренные» с помощью гликозилфосфатидилинозитола (GPI-anchored)			
MT4-ММП	ММП-17		Желатин, фибриноген, ргоФНО- $\alpha$
MT6-ММП	ММП-25		Коллаген IV, фибронектин, желатин, ламинин, хондроитинсульфат, дерматансульфат, $\alpha$ 2-макроглобулин, проММП-2, фибриноген, ргоФНО- $\alpha$
Другие матриксные металлопротеиназы			
Металлэластаза	ММП-12	53000	Коллаген I, IV, V, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, остеонектин, $\alpha$ 2-макроглобулин, ргоФНО- $\alpha$ , фактор XII, фибриноген, плазминоген
RASI-1	ММП-19		Коллаген IV, агрекан, фибронектин, желатин, ламинин, олигомерный матриксный протеин хряща, энтактин, фибриноген
Энамелизин	ММП-20		Коллаген V, агрекан, амелогенин, олигомерный матриксный протеин хряща
XMMP	ММП-21		$\alpha$ 1-антитрипсин, желатин
	ММП-23		Желатин
	ММП-27		Желатин, казеин
Эпилизин	ММП-28		Казеин

Посттрансляционная протеолитическая активация латентных форм ММП осуществляется путем двухступенчатого отщепления продомена. Сначала удаляется часть продомена, второй фрагмент может быть удален аутокаталитически. Протеолиз 13 ММП (ММП-1, 8, 13, 2, 9, 3, 10, 7, 26, 12, 19, 20, 27) осуществляется после их секреции во внеклеточном матриксе тканевыми и плазменными протеазами, в том числе плазмином, урокиназой, эластазой, термолизином, а также другими ММП. Последнее особенно характерно для ММП-2, причем для ее перехода в активную форму необходимо также участие ТИМП-2. Остальные 10 ММП (ММП-11, 14, 15, 16, 24, 17, 25, 21, 23, 28) имеют в продоме особую последовательность для гидролиза протеазой аппарата Гольджи – фурином – и активируются внутриклеточно.

Эндогенная инактивация ММП с помощью тканевых ингибиторов – ТИМП-1, 2, 3 и 4 – один из механизмов ограничения их активности. N-концевой ингибиторный домен ТИМП нековалентно присоединяется к активному сайту ММП, блокируя доступ субстрата к каталитическому центру. ТИМП отличаются друг от друга по способности инактивировать ММП разных типов. Так, ТИМП-2 более активен в

отношении ММП-2, чем ММП-9. ТИМП-1 не способен инактивировать ММП-14, а ТИМП-3 с большей эффективностью инактивирует ММП семейства ADAM и агреканы. Экспрессия ТИМП регулируется теми же факторами и стимулами, что и экспрессия ММП. Баланс ММП/ТИМП чрезвычайно важен для поддержания должного уровня активности ММП, и нарушение этого баланса может лежать в основе патологических процессов. К другим ингибиторам ММП относят  $\alpha$ 2-макроглобулины крови, ингибитор пути тканевого фактора-2 (TFPI-2), гликопротеин RECK, а также продукты собственной активности ММП, например, продукт расщепления коллагена эндостатин. Предполагается также роль некоторых других белков в ингибировании ММП [17, 22–24].

Находящиеся в атеросклеротической бляшке макрофаги продуцируют различные матриксные металлопротеиназы (ММП-1, ММП-2, ММП-7, ММП-9, ММП-12 и МТЗ-ММП), которые разрушают компоненты внеклеточного матрикса и способствуют таким образом дестабилизации бляшки, что может привести к ее разрыву и образованию тромба [25–30].

Действительно, в исследованиях на культуре макрофагов из атерэктомического материала

ла продемонстрировано повышение экспрессии ММП-1, 2 и 9 в области плеча и ядра бляшки у больных с дестабилизацией ИБС [11, 31–33]. При этом, по мнению ряда авторов, ключевую роль в дестабилизации бляшки и развитии нестабильной ИБС играет ММП-9 [11, 30, 34–36]. Выполнено ряд работ по изменению уровня матриксных металлопротеиназ в системном кровотоке у пациентов с ИБС [30, 37].

Накопление пенистых клеток, образованных из макрофагов, в области «плеча» атеросклеротической бляшки коррелирует с повышенной местной продукцией ММП и истонченностью ткани фиброзной покрышки. При этом ММП-1, ММП-2, ММП-3 и ММП-9 локализуются в тех же областях атеромы, что и макрофаги. Интерлейкин-8 (ИЛ-8), являющийся не только протромботическим, но и проатерогенным фактором, также присутствует в участках атеросклеротических поражений, богатых макрофагами. Его атерогенная роль частично объясняется уменьшением концентрации ТИМП-1 [31, 38, 39], что приводит к дисбалансу между активацией ММП и данным ингибитором.

Это подтверждается тем, что некоторые макрофаги в CD68<sup>+</sup>-областях атеросклеротических бляшек содержат ИЛ-8, но не ТИМП-1 [39].

У больных с острым ИМ в пораженной коронарной артерии значительно увеличивается концентрация в крови ММП-9. Увеличение уровня ММП-9 придает хрупкость нестабильной атеросклеротической бляшке [40–42].

Повышенный протеолиз в атеросклеротических бляшках объясняется увеличенным синтезом активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов и некоторых ММП. Кроме ММП-1, ММП-2, ММП-3 и ММП-9, в атеросклеротических бляшках синтезируются стромолизин-3 (ММП-11) и МТ-1-ММП (ММП-14). Известно, что плазмин активирует про-ММП-3, продуцируемый находящимися в бляшке макрофагами. Стромолизин-1 (ММП-3), коллагеназа-1 (ММП-1) и 92кД-желатиназа (ММП-9) синтезируются содержащими липиды макрофагами в областях фиброзной покрышки и ее «плеча». Эти зоны содержат большое количество коллагенов I и III типов, которые расщепляются коллагеназой-1, а далее разрушаются ММП-9. Кроме того, стромолизин-1 и ММП-9 могут разрушать эластин, протеины базальной пластинки и протеогликаны. Протеолиз в сочетании с измененной продукцией компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) может ослабить стабильность клеточных областей, окружающих липидное ядро, создавая участок, уязвимый для разрыва бляшки [43, 44].

Взаимодействие макрофагов с фибронектином и тенасцином С приводит к значительному увеличению продукции ММП-9. Способность тенасцина С модулировать экспрессию генов ММП может повлиять на стабильность атеросклеротической бляшки, так как присутствие данного гликопротеина вызывает усиление активности ММП, что в свою очередь приводит к деградации компонентов ВКМ и дестабилизации бляшки. Действительно, продукция тенасцина С увеличивается с повышением уровня нестабильности бляшки, начиная от фиброзной бляшки и заканчивая бляшками с разрывом. Он обнаруживается преимущественно вокруг липидного ядра, в области «плеча» покрышки и разрыва бляшки [45]. Содержание тенасцина С в атеросклеротических бляшках коронарных артерий пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) особенно повышено в местах аккумуляции макрофагов и лимфоцитов. Считается, что он продуцируется макрофагами атеросклеротической бляшки. Синтез тенасцина С может быть связан также с активацией эндотелиальных клеток. Выявлена связь между синтезом данного гликопротеина и новообразованием микрососудов в уязвимых бляшках у пациентов с ОКС [46].

На стабильность структуры атеросклеротической бляшки оказывает определенное влияние МТ3-ММП, которая активирует деградацию ВКМ через компоненты протеолитического каскада, например ММП-2 и другие ММП. МТ3-ММП продуцируется макрофагами атеросклеротической бляшки, ее продукция усиливается провоспалительными цитокинами, в частности фактором некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). С помощью этого механизма воспалительная активация макрофагов непосредственно влияет на формирование, развитие и осложнения атеросклероза. Воздействие на МТ3-ММП могло бы иметь клиническое значение для стабилизации атеросклеротической бляшки и минимизации клинических проявлений [47].

В целом, несмотря на многочисленные данные о роли ММП в развитии нестабильной атеросклеротической бляшки, остается неясным, что является пусковым фактором для усиленной продукции данных протеаз и каковы причины недостаточного действия их ингибиторов. Исследования в этой области активно продолжаются и с каждым годом появляется все больше новых результатов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Об актуальных проблемах борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Аналит. вестн. 2015. Т. 44 (597). С. 4–9.

2. **Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г.** Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы // Аналит. вестн. 2015. Т. 44 (597). С. 9–19.
3. **Капустин М.Ю., Бирюков А.В., Медведев А.А.** Актуальные вопросы диагностики и лечения нестабильных коронарных атеросклеротических бляшек // Креативная кардиология. 2015. № 4. С. 34–39.
4. **Shah P.K.** Biomarkers of plaque instability // *Curr. Cardiol. Rep.* 2014. Vol. 16 (12). P. 547.
5. **Holschermann H., Tillmanns H., Bode C.** Pathophysiology of acute coronary syndrome // *Namostaseologie.* 2006. Vol. 26, N 2. P. 99–103.
6. **Shah P.K.** Cellular and molecular mechanisms of plaque rupture // *High-risk atherosclerotic plaques: mechanisms, imaging, models, and therapy* / Ed. L.M. Khachigian. New York: CRC Press, 2005. P. 1–19.
7. **Waksman R., Seruys P.W.** Handbook of the vulnerable plaque. London, 2004. P. 1–48.
8. **Johnson J.L.** Metalloproteinases in atherosclerosis // *Eur. J. Pharmacol.* 2017, Sep 9. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.09.007.
9. **Galis Z.S., Muszynski M., Sukhova G.K. et al.** Enhanced expression of vascular matrix metalloproteinases induced in vitro by cytokines and in regions of human atherosclerotic lesions // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1995. Vol. 748. P. 501–507.
10. **Galis Z.S., Khatri J.J.** Matrix metalloproteinases in vascular remodelling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly // *Circ. Res.* 2002. Vol. 90. P. 251–262.
11. **Loftus I.M.** Increased matrix MMP-9 activity in unstable carotid plaques: a potential role in acute plaque disruption // *Stroke.* 2000. Vol. 31. P. 40–47.
12. **Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н.** Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2016. № 2. С. 11–22.
13. **Лесниченко И.Ф., Грицаев С.В., Капустин С.И.** Матриксные металлопротеиназы: характеристика, роль в лейкозогенезе и прогностическое значение // *Вопр. онкологии.* 2011. Т. 57, № 3. С. 286–294.
14. **Lee Eun-Jung, Moon Pyong-Gon, Baek Moon-Chang, Kim Hee-Sun.** Comparison of the effects of matrix metalloproteinase inhibitors on TNF- $\alpha$  release from activated microglia and TNF- $\alpha$  converting enzyme activity // *Biomolecules Therapeutics.* 2014. Vol. 5. P. 414–419.
15. **Соловьева Н.И.** Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // *Биоорган. химия.* 1998. Т. 24, № 4. С. 245–255.
16. **Raffetto J.D., Khalil R.A.** Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease // *Biochem. Pharmacol.* 2008. Vol. 75, N 2. P. 346–359.
17. **Visse R., Nagase H.** Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // *Circ. Res.* 2003. Vol. 92, N 8. P. 827–839.
18. **Page-McCaw A., Ewald A.J., Werb Z.** Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007. Vol. 8, N 3. P. 221–233.
19. **Bellayr I.H., Mu X., Li Y.** Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments // *Future Med. Chem.* 2009. Vol. 1, N 6. P. 1095–1111.
20. **Brew K., Nagase H.** The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity // *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. Vol. 1803, N 1. P. 55–71.
21. **Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М.** Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // *Журн. акушерства и женских болезней.* 2012. Т. 61, № 1. С. 113–125.
22. **Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л., Кушлинский Н.Е.** Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии // *Альманах клин. медицины.* 2017. Т. 45, № 4. С. 266–279.
23. **Nagase H., Visse R., Murphy G.** Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 69, N 3. P. 562–573.
24. **Cieplak P., Strongin A.Y.** Matrix metalloproteinases – From the cleavage data to the prediction tools and beyond // *Biochim. Biophys. Acta.* 2017. Vol. 1864 (11 Pt A). P. 1952–1963.
25. **Newby A.C.** Metalloproteinases promote plaque rupture and myocardial infarction: A persuasive concept waiting for clinical translation // *Matrix Biol.* 2015. Vol. 44–46. P. 157–166.
26. **Волков В.И., Калашник Д.Н., Серик С.А.** Изменение уровня матриксной металлопротеиназы-9 у больных со стабильной и нестабильной стенокардией // *Укр. терапевт. журн.* 2006. № 1. С. 4–7.
27. **Климов А.Н., Никульчева Н.Г.** Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер Пресс, 1995. 304 с.
28. **Kelly E.A., Busse W.W., Jarjour N.N.** Increased matrix metalloproteinase-9 in the airway after allergen challenge // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162. P. 1157–1161.
29. **O'Callaghan C.J., Williams B.** Mechanical strain-induced extracellular matrix production by human vascular smooth muscle cells: role of TGF- $\beta$  // *Hypertension.* 2000. Vol. 36, N 3. P. 319–324.
30. **Castellanos M., Leira R., Serena J. et al.** Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke // *Stroke.* 2003. Vol. 34. P. 40–46.
31. **Back M., Ketelhuth D.F., Agewall S.** Matrix metalloproteinases in atherothrombosis // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010. Vol. 52. P. 410–428.
32. **Brinckerhoff C.E., Matrisian L.M.** Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince // *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2002. Vol. 3. P. 207–214.
33. **Davies M.J.** Coronary disease: The pathophysiology of acute coronary syndromes // *Hear.* 2000. Vol. 83. P. 361–366.
34. **Bonanno E., Mauriello A., Partenzi A. et al.** Flow cytometry analysis of atherosclerotic plaque cells from human carotids: a validation study // *Cytometry.* 2000. Vol. 39, N 2. P. 158–165.
35. **Полонская Я.В., Чернявский А.М., Волков А.М. и др.** Корреляции биомаркеров воспаления и де-

- струкции в крови и в сосудистой стенке у мужчин с коронарным атеросклерозом // Сиб. науч. мед. журн. 2011. Т. 31, № 5. С. 25–30.
36. Полонская Я.В., Чернявский А.М., Волков А.М., Каштанова Е.В., Цымбал С.Ю., Рагино Ю.И. Корреляции биомаркеров воспаления и деструкции в крови и в сосудистой стенке у мужчин с коронарным атеросклерозом // Сиб. науч. мед. журн. 2011. № 5. С. 25–31.
37. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В. и др. Воспалительно-деструктивные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследование сосудистой стенки и крови // Кардиология. 2012. Т. 52, № 5. С. 37–41.
38. Lijnen H.N. Extracellular proteolysis in the development and progression of atherosclerosis. // Biochem. Soc. 2002. Vol. 30, N 2. P. 163–167.
39. Moreau M., Brocheriou I., Petit L., Moreau M. Interleukin-8 mediates down-regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in cholesterol-loaded human macrophages: relevance to stability of atherosclerotic plaque // Circulation. 1999. Vol. 99. P. 420–426.
40. Gu C., Wang F., Hou Z. et al. Sex-related differences in serum matrix metalloproteinase-9 screening non-calcified and mixed coronary atherosclerotic plaques in outpatients with chest pain // Heart Vessels. 2017, Jul 19. doi: 10.1007/s00380-017-1014-3.
41. Silvello D., Narvaes L.B., Albuquerque L.C. et al. Serum levels and polymorphisms of matrix metalloproteinases (MMPs) in carotid artery atherosclerosis: higher MMP-9 levels are associated with plaque vulnerability // Biomarkers. 2014. Vol. 19, N 1. P. 49–55.
42. Funayama H., Ishikawa S., Kubo N. et al. Increases in interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 in the infarct-related coronary artery of acute myocardial infarction // Circulation. J. 2004. Vol. 68. P. 451–454.
43. Halpert I., Sires U. I., Roby J.D. et al. Matrilysin is expressed by lipid-laden macrophages at sites of potential rupture in atherosclerotic lesions and localizes to areas of versican deposition, a proteoglycan substrate for the enzyme // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. Vol. 93. P. 9748–9753.
44. Huang W.C., Sala-Newby G.B., Susana A., Johnson J.L., Newby A.C. Classical macrophage activation up-regulates several matrix metalloproteinases through mitogen activated protein kinases and nuclear factor- $\kappa$ B // PLoS One. 2012. Vol. 7: e42507.
45. Wallner K., Li C., Shah P.K. et al. Tenascin-C is expressed in macrophage-rich human coronary atherosclerotic plaque // Circulation. 1999. Vol. 99. P. 1284–1289.
46. Kajiwara K., Ueda H., Yamamoto H. et al. Tenascin-C is associated with coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes // Circulation. J. 2004. Vol. 68. P. 198–203.
47. Uzui H., Harpf A., Liu M et al. Increased expression of membrane type 3-matrix metalloproteinase in human atherosclerotic plaque // Circulation. 2002. Vol. 106, N 24. P. 3024–3036.

## METALLOPROTEINASE AND ATHEROSCLEROSIS

Ya.V. Polonskaya, Yu.I. Ragino

*Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research  
Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The review presents modern data on matrix metalloproteinases, their activators and inhibitors, as well as the results of numerous experimental and clinical studies of blood levels of these destructive enzymes in atherosclerosis, cardiovascular diseases and their complications, and discusses the mechanisms of action of metalloproteinases that lead to destabilization and rupture of atherosclerotic plaques.

**Keywords:** Atherosclerosis, destructive matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, atherosclerotic plaque.

*Статья поступила 5 октября 2017 г.,  
принята в печать 10 октября 2017 г.*