

Разрушение и перестройка внеклеточного матрикса в патогенезе острой очаговой ишемии головного мозга

Е.В.Константинова[✉], М.Х.Шурдумова

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В обзоре представлен современный взгляд на участие матриксных металлопротеиназ (ММП) в патогенезе ишемического инсульта. Охарактеризованы основные типы ММП, функция которых связана с обменом соединительнотканного матрикса в норме и при патологии. Описана роль ММП при развитии атеротромбоза. Показано, что одним из факторов, приводящих к повреждению атеросклеротической бляшки, является повышение уровня ММП, особенно выраженное в наиболее уязвимой области бляшки – плечевой. С другой стороны, выявлены свойства ММП – укреплять покрывку атеросклеротической бляшки. Представлено, что уровень циркулирующей в крови ММП-9 ассоциируется с прогрессированием атеросклероза и риском сердечно-сосудистого события. Обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований по изучению роли ММП-9 при острой ишемии головного мозга. Показано нарастание ММП-9 в первые часы острой ишемии в очаге повреждения, а также в сыворотке периферической крови. Представлены данные о разнонаправленном действии ММП-9 в патогенезе острой фокальной ишемии головного мозга. Учитывая доказанное влияние уровня ММП-9 на формирование очага ишемического повреждения, описаны группы препаратов, действующих на уровень ММП-9.

Ключевые слова: ишемический инсульт, матриксные металлопротеиназы, атеросклероз.

[✉]katekons@mail.ru

Для цитирования: Константинова Е.В., Шурдумова М.Х. Разрушение и перестройка внеклеточного матрикса в патогенезе острой очаговой ишемии головного мозга. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 50–54.

The destruction and rebuilding of the extracellular matrix in the pathogenesis of acute focal cerebral ischemia

E.V.Konstantinova[✉], M.Kh.Shurdumova

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The review presents the current view of the part of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathogenesis of ischemic stroke. It describes the main types of MMP, the function of which is related to the exchange of connective tissue matrix in normal and pathological conditions. Describe the role of MMPs in the development of atherothrombosis. It is shown that one of the factors that lead to the damage of plaque, is to increase the IMF, particularly pronounced in the most vulnerable areas of plaque – the shoulder. On the other hand, revealed the properties of MMP strengthen tire atherosclerosis plaque. Transmitted by the level of circulating MMP-9 is associated with the progression of atherosclerosis and the risk of cardiovascular events. The results of experimental and clinical studies on the role of MMP-9 in acute cerebral ischemia are generalized. Shown to increase MMP-9 in the first hours of acute ischemia in the lesion and in peripheral blood serum. Presents the multidirectional action of MMP-9 in the pathogenesis of acute focal cerebral ischemia. Described the group of drugs acting on the level of MMP-9.

Key words: ischemic stroke, matrix metalloproteinases, atherosclerosis.

[✉]katekons@mail.ru

For citation: Konstantinova E.V., Shurdumova M.Kh. The destruction and rebuilding of the extracellular matrix in the pathogenesis of acute focal cerebral ischemia. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 50–54.

Матриксные металлопротеиназы при атеросклерозе

В настоящее время использование сложных технологий в фундаментальных и клинических исследованиях позволило накопить значительный объем информации о патогенезе острой ишемии головного мозга, молекулярных и биохимических основах ее патогенеза.

Среди ведущих причин развития острой фокальной ишемии головного мозга можно отметить атеросклероз сосудов головного мозга, фибрилляцию предсердий (ФП), артериальную гипертензию. ФП – основная причина развития кардиоэмболического ишемического инсульта, при этом 25% инсультов при ФП имеет атеротромботическую природу, что, по-видимому, связано с сосудистой коморбидностью и системностью таких заболеваний, как атеросклероз и артериальная гипертензия. Примерно у 50% больных с ишемическим инсультом непосредственной причиной его развития является атеротромбоз артерий головного мозга.

В последние годы опубликованы результаты крупных морфологических исследований каротидных атеросклеротических бляшек больных с атеротромботическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА). Гистологические исследования, проведенные вскоре после цереброваскулярного события (эндартерэктомия или смерть больного), выявили признаки нестабильности в инсультзависимой атеросклеро-

тической бляшке в каротидной артерии, которые быстро регрессировали от момента развития заболевания: уменьшается выраженность макрофагальной инфильтрации и увеличивается количество гладкомышечных клеток. Развитие ТИА не влияет так выражено, как развитие ишемического атеротромботического инсульта, на временные изменения в соответствующей бляшке [1–3]. Понятие «нестабильность бляшки» включает в себя тонкую покрывку атеромы, инфильтрацию макрофагами и Т-клетками, высокое содержание медиаторов воспаления (в том числе цитокинов) и матриксных металлопротеиназ (ММП).

ММП относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом соединительнотканного матрикса в норме и при патологии. В нормальных физиологических условиях ММП играют центральную роль в процессах морфогенеза, ремоделирования и резорбции тканей. Известно более 20 представителей этого семейства, которые на основании их отношения к субстратам и доменной структуре можно разделить на 5 подсемейств:

- 1) коллагеназы (ММП-1, 8, 13, 18);
- 2) желатиназы (ММП-2, 9);
- 3) стромелизины (ММП-3, 10, 11);
- 4) мембранный тип ММП (ММП-14, 15, 16, 17);
- 5) ММП, не относящиеся к известным подсемействам (ММП-7, 12, 19, 20).

Активность ММП в тканях зависит от уровня экспрессии их генов, а также от наличия их активаторов и ингибиторов. ММП относятся к «индуцируемым» ферментам, транскрипция которых зависит от целого ряда факторов. Исключением является желатиназа А (ММП-2), экспрессия которой происходит по конститутивному пути. Семейство ММП обладает деградирующей способностью в отношении почти всех компонентов внеклеточного матрикса, встречающихся в соединительных тканях. Например, субстратами для ММП-2 и ММП-9 (желатиназы) являются: денатурированный коллаген типа 1 (желатин), нативные коллагены типов 4, 5, 7, 10 и 11, фибриноген, ламинин и др. Помимо компонентов внеклеточного матрикса у ММП была также описана деградирующая способность по отношению к цитокинам, факторам роста и другим биологически активным пептидам. Активность ММП в физиологических условиях регулируется (блокируется) специфическими тканевыми ингибиторами ММП – ТИММП, которые находятся практически во всех соединительных тканях. Выраженное стимулирующее действие на транскрипцию и синтез ММП обнаружено у нейрогуморальных агентов, традиционно ассоциирующихся с процессами ремоделирования: ангиотензин II, эндотелин, катехоламины. На секрецию ММП могут оказывать влияние цитокины, факторы роста, некоторые химические агенты и др. [4–7].

В интактной артериальной стенке среди всех ММП и ТИММП были обнаружены небольшие количества ММП-2, ТИММП-1 и ТИММП-2. В месте атеросклеротического повреждения определено повышенное содержание следующих ММП: ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-11, ММП-12, ММП-13, ММП-14 и ММП-16, которые могут быть секретированы практически любыми клетками атеромы (эндотелиальными, гладкомышечными, пенстыми), но основным их источником являются макрофаги. При этом в моноцитах/макрофагах атеромы относительное содержание ММП-9 самое высокое в сравнении с другими ММП. Поскольку в структуру покрышки атеросклеротической бляшки входят многие компоненты экстрацеллюлярного матрикса (коллаген, эластин и протеогликаны), большое значение в стабилизации бляшки имеют факторы, влияющие на образование и разрушение этих компонентов. В наиболее уязвимой области бляшки – плечевой – закономерно обнаружена наибольшая активность ММП [8, 9].

Повреждение атеросклеротической бляшки не является чисто механическим процессом. Макрофаги секретируют несколько классов нейтральных экстрацеллюлярных протеаз, включая ММП (коллагеназы, желатиназы, стромелизины), и другие эластолитические ферменты (такие как катепсины S и K), которые вызывают разрушение волокон коллагена, уменьшая толщину покрышки и снижая ее механическую устойчивость к разрыву. Активность ММП в бляшке параллельно увеличению в ней воспалительной клеточной инфильтрации и повышению уровня апоптоза клеток [2, 9, 10].

Баланс между ММП и ТИММП имеет ключевое значение не только для прочности или повреждения покрышки бляшки, но и для клеточной миграции в очаг атеросклеротического повреждения, в том числе миграции гладкомышечных клеток. Способствуя миграции гладкомышечных клеток из медиального слоя в интиму, ММП способствуют укреплению покрышки. Таким образом, ММП, с одной стороны, способствуют разрушению фиброзной покрышки бляшки, с другой – укрепляют ее [11–13].

На материале, взятом во время эндартерэктомии, у больных атеросклерозом сонных артерий установлено, что в атеросклеротических бляшках с большим липидным ядром уровень ММП-1, ММП-3, ММП-8 и ММП-9 значительно выше, чем их содержание в фиброзных бляшках [14].

Гены системы ММП рассматривались как кандидатные в формировании и прогрессировании каротидного атеро-

тромбоза [1]. Однако результаты опубликованных исследований противоречивы. Имеются данные и о наличии, и об отсутствии взаимосвязи полиморфизма гена ММП-9 и риска инсульта [15, 16].

В то же время оказалось, что уровень циркулирующей в крови ММП-9 ассоциируется с прогрессированием атеросклероза и может быть прогностически значимым. Например, N.Eldrup и соавт. [17] по результатам 4-летнего наблюдения за пациентами с атеросклерозом сонных артерий отметили, что при наличии повышения концентрации циркулирующей ММП-9 и уровня стенозирования сосуда, равном или превышающем 50%, комбинированный риск инсульта и сердечно-сосудистой смерти увеличивается в 2 раза; а при дополнительном сочетании с указанными данными ультразвукового исследования признаков «нестабильности» бляшки комбинированный риск возрастает в 4 раза.

В 2008 г. английские авторы опубликовали результаты 16-летнего наблюдения за 5,5 тыс. мужчин, в котором также установлена взаимосвязь между уровнем сывороточной ММП-9 и риском сердечно-сосудистого события. Также выявлена взаимосвязь между уровнем ММП-9 и таких факторов, как курение, уровень С-реактивного белка, уровень интерлейкина-6, фибриноген и лейкоцитоз крови [18].

Значение ММП в развитии очага острой церебральной ишемии

Разрушение и перестройка внеклеточного матрикса сопровождают ишемическое повреждение тканей [4, 7, 19].

Экспрессия ММП в головном мозге взрослого человека низкая в нормальных условиях, но возрастает при развитии ишемического повреждения [4, 20].

A.Rosell и соавт. [21] изучили концентрацию ММП-9 в веществе головного мозга больных, умерших от ишемического или геморрагического инсульта. Оказалось, что уровень ММП-9 достоверно повышен в ядре инфаркта и перинфарктной области по сравнению с интактной тканью контралатерального полушария. Аналогично более высокий уровень ММП-9 был обнаружен в мозговой ткани, окружающей область гематомы, по сравнению с контралатеральным полушарием. Таким образом, высокий уровень концентрации ММП-9 может быть маркером повреждения вещества головного мозга [22]. Обращает на себя внимание факт повышения ММП-9 в перинфарктной области. Такое же наблюдение было сделано в работе I.Cadenas и соавт. [23], что, возможно, свидетельствует о вовлеченности ММП-9 в процесс расширения зоны инфаркта головного мозга.

Источниками ММП в очаге ишемии в головном мозге часто становятся нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглия и эндотелиальные клетки. В.Zhao и соавт. [24] показали в эксперименте, что экспрессия ММП-9 в основном наблюдается в микроглии и эндотелиальных клетках ишемизированной зоны головного мозга мышей. Также источником ММП в очаге ишемии головного мозга могут становиться нейтрофилы, а также другие клетки, мигрирующие из циркулирующей крови [4, 7, 25].

Литературные данные по изучению уровня ММП головного мозга человека подтверждаются данными экспериментальных работ. С первых часов острой фокальной ишемии головного мозга в очаге повреждения у животных наблюдаются нарастание ММП-9 и параллельное снижение ТИММП-1. Так, например, согласно данным A.Romanic и соавт. [26], после окклюзии средней мозговой артерии крыс уровень ММП-9 в веществе головного мозга повышается через 12 ч, достигает максимального значения к концу первых суток, сохраняется повышенным в течение 5 дней и возвращается к 15-м суткам к базальным значениям. По наблюдению A.Planas и соавт. [27], у лабораторных животных рост концентрации мозговой ММП-9 на-

блюдался спустя 50 мин и сохранялся повышенным от 4 ч до 4 дней от начала ишемии.

При моделировании ишемического инсульта в эксперименте повышенный уровень ММП, в частности ММП-9 и ММП-2, отмечен не только в зоне инфаркта головного мозга, но и в периферической крови животных [28, 29].

Применение генетических методов «выключения функции» гена ММП-9 либо фармакологическое ингибирование ММП-9 позволяет судить об их значении при развитии инфаркта головного мозга. Ингибирование ММП в экспериментах с развитием ишемии головного мозга у животных сопровождалось преимущественно нейропротективными эффектами. M.Asahi и соавт. [30, 31] показали, что нокаутирование гена ММП-9 или фармакологическое ингибирование ММП-9 сопровождалось меньшим повреждением вещества головного мозга в условиях ишемического воздействия. Применение моноклональных антител, системно блокирующих ММП-9, также сопровождалось значительным уменьшением размера инфаркта головного мозга крыс [26].

Одной из причин благоприятного влияния ингибирования ММП-9 в процессе ишемии головного мозга может быть установленная способность ММП-9 «разрывать» контакт клетка–клетка и клетка–межклеточный матрикс, что сопровождается дисфункцией и в конечном счете смертью клеток [32, 33]. Имеются и другие причины. Определяющее значение для поддержания гомеостаза центральной нервной системы имеет целостность гематоэнцефалического барьера, непроницаемость которого обеспечивается чрезвычайно прочными контактами между эндотелиальными клетками капилляров головного мозга. Окружающая их базальная мембрана состоит из различных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, большинство которых способно разрушать ММП-9. В эксперименте установлена взаимосвязь между выраженностью повреждения гематоэнцефалического барьера при ишемическом повреждении и уровнем активации ММП-9. В участках с повышенным уровнем ММП-9 зафиксирована наибольшая нейтрофильная инфильтрация и геморрагии – эритроцитарная экстравазация [25].

При моделировании у крыс ишемического инсульта применение ингибитора ММП приводило к снижению частоты отека мозга и геморрагической трансформации очага [34]. Объяснить геморрагическую трансформацию очага ишемии при повышенной активности ММП-9 могут данные о ее взаимосвязи с уровнем «экзогенного» и «эндогенного» тканевого активатора плазминогена (ТАП). Показано, что введение гепарина в ишемизированную гемисферу мозга повышает активность ММП-9 на уровне мРНК у дикого типа мышей, но не у мышей, нокаутных по гену ТАП. Таким образом, эндогенный ТАП, повышая активность ММП-9, может участвовать и в гепаринассоциированном геморрагическом повреждении головного мозга [24].

С другой стороны, значение ММП-9 в патогенезе ишемического повреждения неоднозначно негативное. Высокая активность ММП необходима для «обеспечения прохода» в зону ишемического повреждения клеток воспаления. Также установлено участие ММП в постинсультном нейрогенезе. X.Liu и соавт. [35] показали, что ангиопоэтин-2 индуцирует нейрональную дифференцировку клеток-предшественников, а ММП регулирует миграцию этих клеток. Ингибирование ММП приводит к блокированию клеточной миграции, вызванной ангиопоэтином-2. По данным S.Lee и соавт. [36], у мышей с фокальной ишемией головного мозга ММП-9 способствует миграции нейробластов из субвентрикулярной зоны в очаг повреждения. Таким образом, участвуя в процессах ремоделирования внеклеточного матрикса и межклеточных взаимодействиях, обеспечивая «проход» клеток к очагу повреждения, ММП предположительно влияют и на регенерацию при повреждении тка-

ни. Кроме того, у некоторых ММП описаны свойства шап-паз, т.е. они способствуют переходу трансмембранной формы FasI в растворимую, которая в меньшей степени индуцирует апоптоз [4, 7, 20, 37].

В последние годы появились результаты клинических исследований ММП-9 у больных с ишемическим инсультом. Например, в крови таких больных отмечено повышение ММП, в частности ММП-2 и ММП-9 [38, 39]. J.Montaner и соавт. [39] и S.Horstmann и соавт. [40] описали прямую взаимосвязь циркулирующей ММП-9 с объемом церебрального инфаркта. Частота геморрагической трансформации ишемического очага у больных с ишемическим инсультом в нескольких наблюдениях также оказалась связана с уровнем ММП-9 в периферической крови [38, 41].

ММП как возможная терапевтическая мишень

Учитывая значение ММП в патогенезе ишемического повреждения, очевидно, что возможность регулирования их активности может оказаться чрезвычайно значимой для влияния на течение и исход инфаркта головного мозга. Как уже обсуждалось, снижение активности ММП-9 разными методами в эксперименте в большинстве случаев сопровождалось нейропротективными эффектами. Однако попытка применения специфического ингибитора ММП в клиническом исследовании оказалась неудачной вследствие низкой специфичности и высокой токсичности препарата (необходимо отметить, что применение препарата проводилось у онкологических больных) [42].

Появляются данные о влиянии на уровень ММП препаратов, которые уже входят в стандарты лечения и вторичной профилактики инсульта. В настоящее время тромболитическая терапия, проводимая с помощью ТАП, является методом лечения с наибольшим уровнем доказательности при ишемическом инсульте [43, 44]. Однако частым осложнением этой терапии является геморрагическая трансформация ишемического очага. Литературные данные о влиянии ТАП на активность ММП противоречивы. С одной стороны, имеются сведения, что ТАП принимает участие в тканевом ремоделировании, в том числе за счет способности активировать ММП-9 [24, 45]. С другой – введение ТАП мышам с острой фокальной ишемией головного мозга не изменяло уровень и локализацию ММП-9 в головном мозге животных. Причем при введении ТАП мышам с нокаутом генов плазминогена и ММП-3 наблюдалась меньшая геморрагическая трансформация очага ишемии по сравнению с обычными мышами, чего не наблюдалось у мышей с нокаутом гена ММП-9 [46].

N.Nosomi и соавт. [47] показали, что применение блокатора ангиотензиновых рецепторов олмесартана при моделировании ишемии головного мозга приводило к уменьшению концентрации ММП-2 и ММП-9 в мозговой ткани экспериментальных животных, что сопровождалось уменьшением размеров очага ишемии и риска развития отека мозга. Введение крысам трандолаприла за несколько суток до окклюзии средней мозговой артерии сопровождалось снижением уровня ММП-2 и ММП-9 в веществе мозга спустя сутки от начала ишемии [48].

У мышей с артериальной гипертензией и без ишемического воздействия применение рамиприла в течение 6 мес сопровождалось достоверным снижением ММП-9 в веществе головного мозга [49]. По данным S.Miyazaki и соавт. [50], у больных с инфарктом миокарда препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, также снижали уровень циркулирующей ММП-9.

S.Hayashidani и соавт. [51] показали способность еще одной группы препаратов – статинов – снижать активность ММП, а Z.Luan и соавт. [52] установили способность статинов ингибировать секрецию ряда ММП, включая ММП-9, макрофагами и гладкомышечными клетками.

Итак, результаты исследований подтверждают, что ММП вовлечены в формирование очага ишемического повреждения головного мозга, однако необходимо проведение дальнейших исследований, так как данные литературы свидетельствуют, что ММП могут являться терапевтической мишенью, воздействия на которую, вероятно, будут сопровождаться уменьшением очага повреждения и нейропротекцией.

Литература/References

1. Чазов Е.И., Кухарчук В.В., Бойцова С.А. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. М.: Медиа Медика, 2007; с. 232. / Chazov E.I., Kukharchuk V.V., Boitsova S.A. Rukovodstvo po aterosklerozu i ishemicheskoi bolezni serdtsa. M.: Media Medika, 2007; s. 232. [in Russian]
2. Peeters W, Hellings WE, de Kleijn DPV et al. Carotid atherosclerotic plaques stabilize after stroke insights into the natural process of atherosclerotic plaque stabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 128–33.
3. Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation* 2006; 113: 2320–8.
4. Gasche Y, Soccal PM, Kanemitsu M. Matrix metalloproteinases and diseases of the central nervous system with a special emphasis on ischemic brain. *Front Biosci* 2006; 11: 1289–301.
5. Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 290–308.
6. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 562–73.
7. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007; 87: 1285–342.
8. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493–503.
9. Newby AC. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 2108–14.
10. Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 625–35.
11. Johnson C, Galis ZS. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 54–60.
12. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev* 2005; 85: 1–31.
13. Abdelnaseer M, Elfayomi N, Esmail EH et al. Relationship between matrix metalloproteinase-9 and common carotid artery intima media thickness. *Neurol Sci* 2015; Aug 30.
14. Stuijter JP, Pulskens WP, Schoneveld AH et al. Matrix metalloproteinase 2 is associated with stable and matrix metalloproteinases 8 and 9 with vulnerable carotid atherosclerotic lesions a study in human endarterectomy specimen pointing to a role for different extracellular matrix metalloproteinases inducer glycosylation forms. *Stroke* 2006; 37: 235–9.
15. Abelleira S, Bevan S, Markus H. Matrix metalloproteinases. *J Med Genet* 2006; 43: 897–901.
16. Kaplan RC, Smith NL, Zucker S. Matrix metalloproteinase-3 (MMP3) and MMP9 genes and risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and hemorrhagic stroke. *Atherosclerosis* 2008; 201: 130–7.
17. Eldrup N, Gronholdt ML, Sillesen H. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. *Circulation* 2006; 114: 1847–54.
18. Welsh P, Whincup PH, Papacosta O. Serum matrix metalloproteinase-9 and coronary heart disease: a prospective study in middle-aged men. *QJM* 2008; 101: 785–91.
19. Копица Н.П., Белая Н.В., Титаренко Н.В. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе постинфарктного ремоделирования левого желудочка. *Международ. мед. журн.* 2010; 4: 55–58. / Koptsa N.P., Belaia N.V., Titarenko N.V. Rol' matriksnykh metalloproteinaz v patogeneze postinfarkt'nogo remodelirovaniia levogo zheludochka. *Mezhdunar. med. zhurn.* 2010; 4: 55–58. [in Russian]
20. Cunningham LA, Wetzel M, Rosenberg GA. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia* 2005; 50: 329–39.
21. Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabin J et al. Increased brain expression of Matrix Metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke* 2006; 37: 1399–406.

22. Egashira Y, Zhao H, Hua Y et al. White Matter Injury After Subarachnoid Hemorrhage: Role of Blood-Brain Barrier Disruption and Matrix Metalloproteinase-9. *Stroke* 2015; 46 (10): 2909–5.
23. Cadenas I, Ribo M, Molina CA et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke* 2006; 37: 1399–406.
24. Zhao BQ, Ikeda Y, Ihara H et al. Essential role of endogenous tissue plasminogen activator through matrix metalloproteinase 9 induction and expression on heparin-produced cerebral hemorrhage after cerebral ischemia in mice. *Blood* 2004; 103: 2610–6.
25. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A. Mmp-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type iv collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke* 2008; 39: 1121–6.
26. Romanic AM, White RF, Arleth AJ et al. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: Inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 1998; 5: 1020–30.
27. Planas AM, Sole S, Justicia C. Expression and activation of matrix metalloproteinase-2 and-9 in rat brain after transient focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 834–46.
28. Koh SH, Chang DI, Kim HT et al. Effect of 3-aminobenzamide, parp inhibitor, on matrix metalloproteinase-9 level in plasma and brain of ischemic stroke model. *Toxicology* 2005; 214: 131–9.
29. Park KP, Rossel A, Foerch C et al. Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2009; 40 (8): 2836–42.
30. Asahi M, Asahi K, Jung JC et al. Role for matrix metalloproteinase 9 after focal cerebral ischemia: effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1681–9.
31. Asahi M, Wang X, Mori T et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knockout on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci* 2001; 21: 7724–32.
32. Gu Z, Kaul M, Yan B et al. S-nitrosylation of matrix metalloproteinases: Signaling pathway to neuronal cell death. *Science* 2002; 297: 1186–90.
33. Lee SR, Lo EH. Induction of caspase-mediated cell death by matrix metalloproteinases in cerebral endothelial cells after hypoxia-reoxygenation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 720–7.
34. Copin JC, Merlani P, Sugawara T et al. Delayed matrix metalloproteinase inhibition reduces intracerebral hemorrhage after embolic stroke in rats. *Exp Neurol* 2008; 213: 196–201.
35. Liu XS, Chopp M, Zhang RL. Angiotensin 2 mediates the differentiation and migration of neural progenitor cells in the subventricular zone after stroke. *J Biol Chem* 2009; 284 (34): 22680–9.
36. Lee SR, Kim HY, Rogowska J et al. Involvement of matrix metalloproteinase in neuroblast cell migration from the subventricular zone after stroke. *J Neurosci* 2006; 26: 3491–5.
37. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2009; 8: 205–16.
38. Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA et al. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke* 2001; 32: 2762–7.
39. Montaner J, Rovira A, Molina CA et al. Plasmatic level of neuroinflammatory markers predict the extent of diffusion-weighted image lesions in hyperacute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 1403–7.
40. Horstmann S, Kalb P, Koziol J et al. Profiles of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and laminin in stroke patients: Influence of different therapies. *Stroke* 2003; 34: 2165–70.
41. Шамалов Н.А., Скворцова В.И., Рамазанов Г.Р. и др. Компьютерно-томографические и биохимические предикторы исходов тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 4: 21–8. / Shamalov N.A., Skvortsova V.I., Ramazanov G.R. i dr. Komp'yuterno-tomograficheskie i biokhimicheskie prediktory iskhodov tromboliticheskoi terapii u patsientov s ishemicheskim insultom. *Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 4: 21–8. [in Russian]
42. Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 2002; 295: 2387–92.
43. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.В. Неврология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 592–615. / Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I., Gekht A.V. *Neurologia: Natsional'noe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media, 2009; s. 592–615. [in Russian]
44. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25 (5): 457–507.
45. Suzuki Y. Role of tissue-type plasminogen activator in ischemic stroke. *J Pharmacol Sci* 2010; 113: 203–7.
46. Suzuki Y, Nagai N, Umemura K et al. Stromelysin-1 (MMP-3) is critical for intracranial bleeding after t-PA treatment of stroke in mice. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1732–9.
47. Hosomi N, Nishiyama A, Ban CR et al. Angiotensin type 1 receptor blockage improves ischemic injury following transient focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 2005; 134: 225–31.
48. Tanaka H, Takai S, Jin D et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 activity by trandolapril after middle cerebral artery occlusion in rats. *Hypertens Res* 2007; 5: 469–75.
49. Liebetrau M, Burggraf D, Wunderlich N et al. ACE inhibition reduces activity of the plasminogen/plasmin and MMP systems in the brain of spontaneous hypertensive stroke-prone rats. *Neurosci Lett* 2005; 376: 205–9.
50. Miyazaki S, Kasai T, Miyauchi K et al. Changes of matrix metalloproteinase-9 level is associated with left ventricular remodeling following acute myocardial infarction among patients treated with trandolapril, valsartan or both. *Circulation* 2010; 74: 1158–64.
51. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T et al. Fluvastatin, a 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 868–73.
52. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2003; 23: 769–75.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Константинова Екатерина Владимировна – д-р мед. наук, доц. каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: katekons@mail.ru

Шурдумова Марина Хасановна – канд. мед. наук, ассистент каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: dr_shurдумова@mail.ru