

# Поиск селективных блокаторов цинк-зависимых металлопротеиназ 2-го и 9-го типа в ряду бензоиламино(фенилсульфонил)-замещённых циклических аминокислот

*Крыжановский С.А., Мокров Г.В., Григоркевич О.С., Цорин И.Б., Столярук В.Н.,  
Вититнова М.Б., Лихошерстов А.М., Гудашева Т.А.*

*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва*

**Резюме.** Цель настоящего исследования – поиск в ряду бензоиламино(фенилсульфонил)-замещённых циклических аминокислот биологически активных соединений, обладающих свойствами блокаторов, цинк-зависимых металлопротеиназ 2-го и 9-го типа, которые, как известно, играют ключевую роль в патогенезе раннего постинфарктного ремоделирования миокарда. При изучении влияния вновь синтезированных соединений на уровень экспрессии металлопротеиназы-9 в крови крыс с острым инфарктом миокарда было отобрано соединение-лидер – 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин, – которое эффективно блокирует повышения уровня этого фермента в крови. При помощи эхокардиографии показано, что отобранное соединение-лидер по своей способности препятствовать развитию ремоделирования миокарда в острейшую фазу экспериментального инфаркта миокарда, как минимум, не уступает эталонному ингибитору металлопротеиназ – доксициклину.

**Ключевые слова:** металлопротеиназы 2-го и 9-го типа, постинфарктное ремоделирование миокарда, производные бензоиламино(фенилсульфонил)-замещённых циклических аминокислот

## Search selective blockers of the zinc-dependent metalloproteinases 2nd and 9th type among the benzoylamino (phenylsulfonyl) amino-substituted cyclic aminoacids derivatives

Kryzhanovskii S.A., Mokrov G.V., Grigorkevich O.S., Tsorin I.B., Stolyaruk V.N., Vititnova M.B., Likhosherstov A.M., Gudasheva T.A.  
FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

**Abstract.** The purpose of this study – search among the benzoylamino (phenylsulfonyl) amino-substituted cyclic aminoacids derivatives biologically active compounds exhibiting properties of the zinc-dependent metalloproteinases 2nd and 9th type blockers which is known to play a key role in the pathogenesis of the myocardium early post-infarction remodeling. In studying the effect of newly synthesized compounds on metalloproteinase-9 levels in blood of rats with acute myocardial infarction were selected compound leader: 1-({4-[(4-chlorobenzoyl)amino]phenyl}sulfonyl-L-proline, which effectively blocked the increase of this enzyme level. Using echocardiography it was demonstrated that the selected compound-leader prevents the myocardial remodeling development in the acute phase of experimental myocardial infarction, at least not inferior to the reference inhibitor of metalloproteinases – doxycycline.

**Keywords:** metalloproteinases 2nd- and 9th-type, post-infarction myocardial remodeling, derivatives of the benzoylamino (phenylsulfonyl) amino-substituted cyclic aminoacids

Автор, ответственный за переписку:

*Крыжановский Сергей Александрович* – д.м.н., зав. лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; тел. +7 (495)601-21-85; e-mail: SAK-538@yandex.ru

## Введение

Известно, что в условиях острого трансмурального инфаркта миокарда в результате гибели большого количества сократительных кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде происходит существенная структурная перестройка, приводящая к значительным изменениям размеров, геометрии и функции левого желудочка сердца. Этот патологический процесс хорошо изучен как в эксперименте [9, 13, 20], так в клинике [6, 10, 19] и носит название «раннее постинфарктное ремоделирование сердца». Полагают, что одну из ключевых ролей в этом процессе играют матриксные металлопротеиназы (ММП) — энзимы, вовлекающие межклеточный матрикс миокарда в процесс структур-

но-функционального ремоделирования посредством деградации цепей коллагена [7, 18]. В этом плане наибольший интерес представляют цинк-зависимые матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов (желатиназы) — ММП-2 и ММП-9, поскольку известно, что, с одной стороны, они имеют тропность к коллагену I и III типа, составляющему основу межклеточного матрикса миокарда, а с другой стороны, показано, что находящийся в очаге ишемии коллаген подвергается конформационным изменениям, в результате чего его трёхмерная спираль начинает «раскручиваться», и он переходит в одномерную фрагментированную цепочку, представляющую собой желатин, который и является акцептором действия ММП-2 и ММП-9 [1, 17]. Не менее важно и то, что эти ММП, помимо

внеклеточной, имеют и внутриклеточную локализацию, в том числе на мембранах саркоплазматического ретикулула и митохондрий, а также в ядре клетки [11, 14, 16]. Недавно выполненные исследования свидетельствуют о том, что эти ферменты имеют внутри клеток специализированные протеолитические цепи и в условиях ишемии под влиянием оксидативного стресса активируются в течение нескольких секунд от момента её начала [12], что даёт основание полагать, что они (ММП) играют важную роль в развитии раннего этапа сократительной дисфункции повреждённых ишемией кардиомиоцитов [3].

В последние годы проводятся достаточно интенсивные исследования по поиску и внедрению в широкую клиническую практику лекарственных средств, селективно блокирующих гиперактивность ММП-2 и ММП-9 в ишемизированном миокарде [5], однако эта проблема все ещё далека от своего окончательного разрешения.

### Цель исследования

Целью работы является поиск оригинальных биологически активных соединений, потенциально обладающих способностью блокировать активность ММП-2 и ММП-9, в ряду новых представителей бензоиламино(фенилсульфонил)-замещённых циклических аминокислот общей формулы (рис. 1), поскольку эти соединения отвечают всем основным требованиям фармакофорной модели строения ингибиторов ММП-2 и ММП-9.

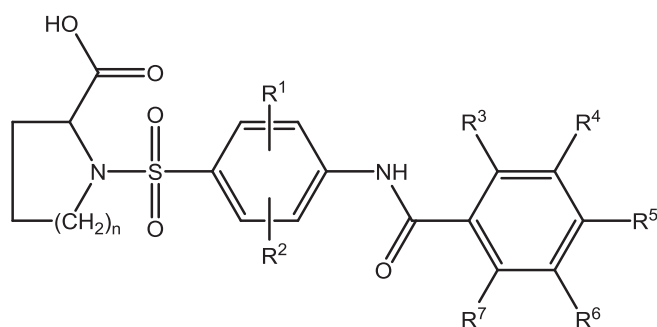


Рис. 1. Общая формула бензоиламино(фенилсульфонил)-замещённых циклических аминокислот.

Примечание: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> могут быть водородами, атомами галогенов, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) –алкильными группами, нитрогруппами; «n» может равняться 1-3

### Материалы и методы

#### Животные

Все включённые в исследование животные были получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая». Животные содержались в стандартных условиях вивария ФГБНУ

«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при контролируемом освещении (12 ч — свет/12 ч — темнота) и постоянной температуре (21–23 °С) со свободным доступом к воде и брикетированному корму в течение 10 сут до начала тестирования. Условия содержания животных соответствовало приказу МЗ РФ № 708н «Об учреждении правил лабораторной практики» от 23.08.2010 г. и этическим нормам, изложенным в Правилах лабораторной практики (GLP) Хельсинкской декларации (2000).

#### Изучение влияния изучаемых соединений на уровень металлопротеиназы-9 в плазме крови крыс с острым инфарктом миокарда

Опыты проводили на беспородных крысах-самцах массой 200–220 г. Животные были рандомизированы на 10 групп по 6 особей в каждой: 1-я — интактная, 2-я — контрольная — инфаркт миокарда, 3-я — инфаркт миокарда + эталонный препарат доксициклин, 4-10-я — группы, получавшие исследуемые соединения, соответственно, Ia, Ib, Ic, Id, Ia, Ib, Ic. Анестезированных (уретан 1 300 мг/кг, в/б) животных интубировали и переводили на искусственное дыхание. После торако- и перикардотомии идентифицировали левую коронарную артерию и производили её одномоментную перевязку на уровне выхода сосуда из-под ушка сердца. Эталонный препарат доксициклин (40 мг/кг/сут) и исследуемые соединения в дозе 30 мг/кг/сут вводили внутрижелудочно через зонд в 0,5 мл физиологического раствора в течение 3 дней, предшествующих эксперименту. Через 3 ч после перевязки коронарной артерии животных забивали, а кровь забирали для иммуноферментного определения уровня в плазме ММП-9. Определение уровня ММП-9 проводили с помощью автоматического биохимического и иммуноферментного анализатора «Chem Well 2910 Combi», США. В работе использовали набор для иммуноферментного определения ММП-9 крысы RMP900 (R&D Systems, США). Статистическую обработку результатов проводили следующим образом: нормальность распределения выборок проверяли с помощью критерия Шапиро Уилка, гомогенность дисперсий — критерия Левена. Так как выборки имели нормальное и близкое к нему распределение и дисперсии были гомогенны, для определения статистической значимости различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с последующей обработкой с помощью метода множественных сравнений по Ньюмену Кейлсу. Результаты выражали в виде средних арифметических и их стандартных ошибок.

#### Изучение влияния соединения — лидера на ремоделирование миокарда в острейшую фазу экспериментального инфаркта миокарда

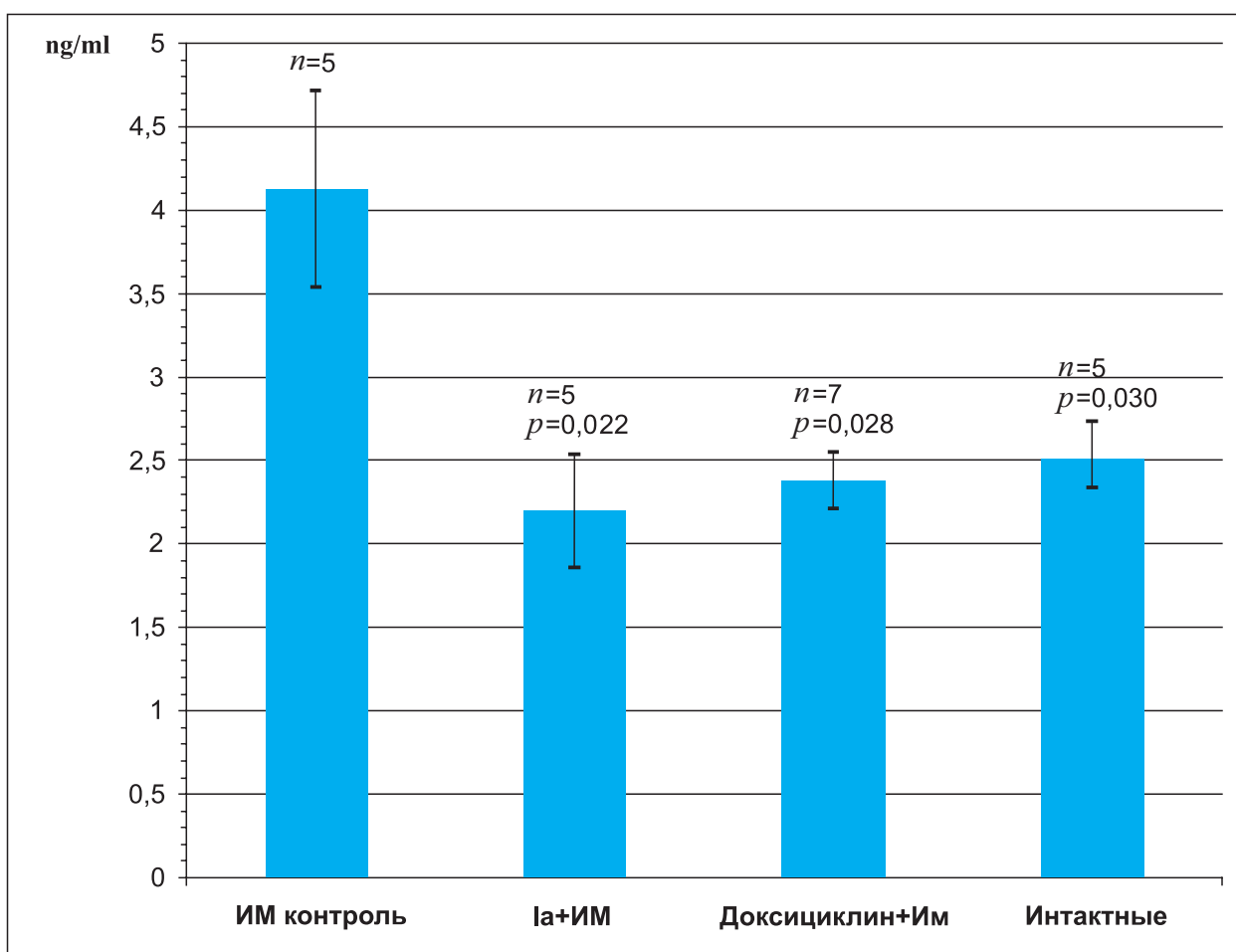
Опыты проводили на беспородных крысах-самцах массой 450–500 г, наркотизированных уретаном (1 300 мг/кг, в/б). Животных рандомизировали

на четыре группы: 1-я — ложнооперированные ( $n=6$ ); 2-я — контроль = острый инфаркт миокарда ( $n=12$ ); 3-я — доксициклин + острый инфаркт миокарда ( $n=9$ ); 4-я — соединение-лидер (Ia) + острый инфаркт миокарда ( $n=6$ ). Экспериментальный инфаркт миокарда воспроизводили по методу Селье. После торако- и перикардотомии под переднюю ветвь левой коронарной артерии на 0,5–1 мм ниже её выхода из-под ушка сердца проводили лигатуру. У ложнооперированных животных лигатура оставалась под коронарной артерией на протяжении всего эксперимента, а у животных 2-й, 3-й и 4-й групп производили одномоментную перевязку коронарной артерии. Величину ремоделирования миокарда в 1-й и 2-й группах и влияние на неё изучаемых соединений оценивали при помощи эхокардиографии, как было описано ранее [2]. Животным 3-й группы внутривенно через зонд вводили доксициклин (40 мг/кг/сут в 0,5 мл физиологического раствора) в течение 3 дней, предшествующих эксперименту. Животным 4-й группы по аналогичной схеме и в том же объёме растворителя вводили соединение-лидер (30 мг/кг/сут). Животные 1-й и 2-й групп по аналогичной схеме получали

0,5 мл физиологического раствора. Статистическую обработку данных производили следующим образом: нормальность распределения выборок определяли с помощью критерия Шапиро Уилка. Так как выборки имели нормальное распределение, для определения статистической значимости изменений использовали однофакторный дисперсионный анализ и дисперсионный анализ повторных измерений с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Ньюмену Кейлсу. Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ . Данные в таблице представлены в виде средних арифметических и их стандартных ошибок, а в тексте и фигурах — только в виде средних арифметических.

### Результаты и обсуждение

Анализ результатов изучения влияния бензоиламино(фенилсульфонил)-замещённых циклических аминокислот на уровень ММП-9 в крови в условиях ишемии миокарда свидетельствует о том, что только соединение Ia значимо ( $p=0,022$ ) по сравнению с контролем понижает этот показатель (рис. 2) и по своей активности, как минимум, не уступает эталонному



**Рис. 2.** Влияние соединения Ia на уровень ММП-9 в плазме крови крыс с острым инфарктом миокарда (ИМ). **Примечание:** ИМ контроль — острый инфаркт миокарда; Ia+ИМ — соединение Ia+инфаркт миокарда; ДЦ+ИМ — эталонный препарат доксициклин+ инфаркт миокарда

Таблица 1

Влияние доксициклина и соединения Ia на показатели кардиогемодинамики крыс в условиях 60-минутной окклюзии коронарной артерии

Показатель	Группа животных	n	Исходный уровень	Время после окклюзии коронарной артерии, мин					
				3	10	20	30	45	60
КСР, мм	ОИМ	12	1,98±0,12	3,11±0,19 $p_2 < 0,0001$	3,83±0,15 $p_2 < 0,0001$	3,84±0,16 $p_2 < 0,0001$	3,61±0,16 $p_2 < 0,0001$	3,36±0,15 $p_2 < 0,0001$	3,24±0,15 $p_2 < 0,0001$
	ЛО	6	1,86±0,14 $p = 0,534$	1,93±0,07 $p = 0,001$ $p_2 = 0,876$	2,02±0,10 $p = 0,0002$ $p_2 = 0,910$	2,01±0,08 $p = 0,0002$ $p_2 = 0,864$	1,90±0,09 $p = 0,0002$ $p_2 = 0,782$	1,81±0,09 $p = 0,0002$ $p_2 = 0,959$	1,85±0,06 $p = 0,0002$ $p_2 = 0,974$
	Доксициклин + ОИМ	9	1,77±0,10 $p = 0,100$ $p_1 = 0,143$	2,65±0,16 $p = 0,241$ $p_1 = 0,016$ $p_2 < 0,0001$	2,75±0,15 $p = 0,007$ $p_1 = 0,0005$ $p_2 < 0,0001$	2,80±0,11 $p = 0,004$ $p_1 = 0,0005$ $p_2 < 0,0001$	2,83±0,12 $p = 0,019$ $p_1 = 0,0003$ $p_2 < 0,0001$	2,89±0,11 $p = 0,038$ $p_1 = 0,0002$ $p_2 < 0,0001$	2,75±0,12 $p = 0,034$ $p_1 = 0,001$ $p_2 < 0,0001$
	Ia + ОИМ	6	1,84±0,07 $p = 0,128$ $p_1 = 0,243$	2,59±0,16 $p = 0,845$ $p_1 = 0,001$ $p_2 < 0,0001$	2,80±0,19 $p = 0,008$ $p_1 = 0,0004$ $p_2 < 0,0001$	2,87±0,21 $p = 0,007$ $p_1 = 0,0004$ $p_2 < 0,0001$	2,82±0,09 $p = 0,007$ $p_1 = 0,0007$ $p_2 < 0,0001$	2,80±0,05 $p = 0,037$ $p_1 = 0,0002$ $p_2 < 0,0001$	2,69±0,08 $p = 0,050$ $p_1 = 0,0008$ $p_2 < 0,0001$
ФВ, %	ОИМ	12	88,4±1,2	67,0±1,6 $p_2 < 0,0001$	57,4±1,7 $p_2 < 0,0001$	58,0±1,7 $p_2 < 0,0001$	63,4±1,6 $p_2 < 0,0001$	64,8±1,6 $p_2 < 0,0001$	67,9±1,3 $p_2 < 0,0001$
	ЛО	6	90,4±1,1 $p = 0,253$	90,7±0,9 $p = 0,0002$ $p_2 = 0,999$	90,2±1,1 $p = 0,0002$ $p_2 = 0,997$	90,3±0,9 $p = 0,0002$ $p_2 = 0,963$	91,5±0,8 $p = 0,0002$ $p_2 = 0,999$	91,3±1,0 $p = 0,0002$ $p_2 = 0,996$	90,4±1,2 $p = 0,0002$ $p_2 = 0,983$
	Доксициклин + ОИМ	9	91,4±0,7 $p = 0,297$ $p_1 = 0,807$	71,6±2,8 $p = 0,378$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	69,9±2,0 $p = 0,0006$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	69,5±0,8 $p = 0,002$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	68,0±1,7 $p = 0,083$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	69,4±1,8 $p = 0,100$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	72,6±1,5 $p = 0,107$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
	Ia+ОИМ	6	90,5±0,8 $p = 0,456$ $p_1 = 0,965$ $p_2 < 0,0001$	68,7±2,3 $p = 0,616$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	67,2±1,5 $p = 0,002$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	68,9±2,1 $p = 0,001$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	70,8±1,5 $p = 0,020$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	70,9±2,2 $p = 0,078$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	72,3±1,4 $p = 0,063$ $p_1 = 0,0001$ $p_2 < 0,0001$

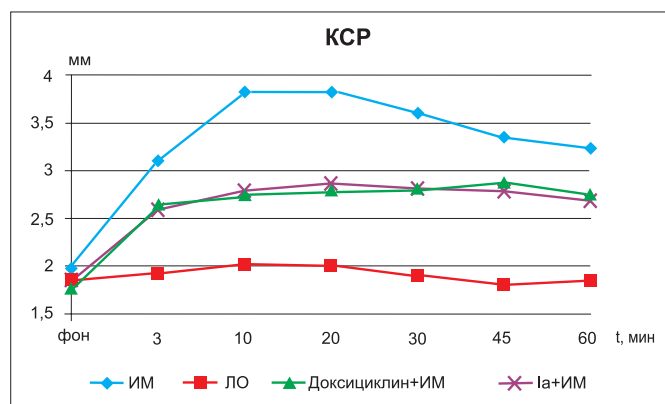
Примечание:  $p$  – вероятность ошибки I рода по отношению к контролю с инфарктом миокарда;  $p_1$  – по отношению к ложнооперированному контролю;  $p_2$  – по отношению к исходному уровню.

препарату доксициклину. Выбор доксициклина в качестве эталонного препарата основан на том, что тетрациклины, в частности доксициклин, помимо собственно антибактериальной активности, обладают рядом плейотропных эффектов, в том числе и способностью блокировать гиперпродукцию ММП-2 и ММП-9 в ишемизированном миокарде и тем самым препятствовать раннему постинфарктному ремоделированию миокарда [4, 8]. Не менее важно и то, что доксициклин является первым лекарственным средством, обладающим свойствами ингибитора ММП, которое было разрешено FDA к применению в клинике по этим показаниям [15].

В следующей серии экспериментов оценивали способность соединения-лидера (Ia) препятствовать ремоделированию миокарда в острейшую фазу экспериментального инфаркта миокарда. Показано, что одномоментная перевязка коронарной артерии в контрольной группе животных повлекла за собой выраженные изменения систолической функции левого желудочка. На третьей минуте после окклюзии коронарного сосуда конечно-систолический размер (КСР) левого желудочка увеличился с 1,98 до 3,11 мм;

фракция выброса (ФВ) уменьшилась с 88,40 до 67,00%. Фракция укорочения (ФУ) снизилась с 53,17 до 32,27%. Этот процесс динамически нарастает во времени и достигает своего максимума в период с 10-й по 20-ю минуту после перевязки. Так, например, к 20-й минуте КСР увеличился с 1,98 до 3,84 мм, а ФВ уменьшилась с 88,4 до 58,0%. В период с 30-й по 60-ю минуту от момента перевязки коронарной артерии отмечено постепенное относительное улучшение показателей, характеризующих систолическую функцию левого желудочка, однако все они статистически значимо отличались от исходного уровня (табл. 1).

В группе животных ( $n=9$ ), получавших доксициклин (40 мг/кг, *per os*), одномоментная перевязка коронарной артерии также влекла за собой снижение систолической функции левого желудочка сердца, однако в первые 20 мин от момента начала ишемии интенсивность этого процесса была статистически значимо ниже (табл. 1, рис. 3, 4). Так, например, к 20-й минуте ишемии у контрольных животных КСР увеличивался с 1,98 до 3,84 мм, т. е. практически в 2 раза, тогда как у животных, получавших доксициклин, увеличение КСР составило менее 60% (соответственно,



**Рис. 3.** Влияние соединения Ia на динамику изменения конечно-систолического размера (КСР) у крыс в острейшую фазу инфаркта миокарда.

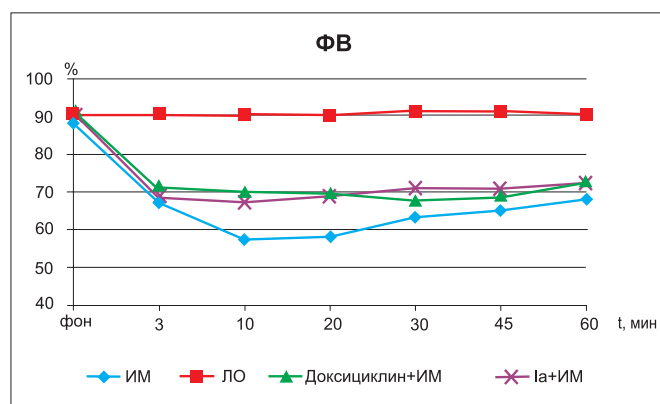
**Примечание:** ИМ — острый инфаркт миокарда (контроль); ЛО — ложнооперированные животные; ДЦ+ИМ — эталонный препарат доксициклин+инфаркт миокарда; Ia+ИМ — соединение Ia+инфаркт миокарда

с 1,77 до 2,80 мм) — различия статистически значимы ( $p=0,004$ ) (табл. 1, рис. 3). К этому моменту у контрольных животных ФВ снизилась с 88,4 до 58,0%, т. е. на 34%, а у животных, получавших доксициклин — менее чем на 25% (соответственно, с 91,4 до 69,5%) — различия статистически значимы ( $p=0,002$ ) (табл. 1, рис. 4). Начиная с 30-й минуты ишемии, показатели, характеризующие систолическую функцию левого желудочка сердца, в группе животных, получавших доксициклин, статистически значимо не отличались от таковых, зарегистрированных в это же время в контрольной группе.

В группе животных ( $n=6$ ), получавших соединение Ia (30 мг/кг, *per os*), одномоментная перевязка коронарной артерии, так же как в контроле и в группе животных, получавших доксициклин, влекла за собой снижение систолической функции левого желудочка сердца, однако в первые 20 минут от момента начала ишемии интенсивность этого процесса была статистически значимо ниже, чем в контроле (табл. 1, рис. 2-3). Так, например, к 20-й минуте ишемии у контрольных животных КСР увеличивался с 1,98 до 3,84 мм, т. е. практически в 2 раза, тогда как у животных, получавших соединение Ia, увеличение КСР составило, так же как и в случае доксициклина, менее 60% (соответственно, с 1,84 до 2,87 мм),

### Литература

1. Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Биомед. химия. 2009; 55: 2: 155–168.
2. Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б., Ионова Е.О., Столярчук В.Н., Сорокина А.В., Вититнова М.Б., Мирошкина И.А. Доказательство валидности эхокардиографии в модельных экспериментах



**Рис. 4.** Влияние соединения Ia на динамику изменения фракции выброса (ФВ) у крыс в острейшую фазу инфаркта миокарда.

**Примечание:** ИМ — острый инфаркт миокарда (контроль); ЛО — ложнооперированные животные; ДЦ+ИМ — эталонный препарат доксициклин+инфаркт миокарда; Ia+ИМ — соединение Ia+инфаркт миокарда

различия статистически значимы ( $p=0,007$ ) (табл. 1, рис. 2). К этому моменту у контрольных животных ФВ снизилась с 88,4 до 58,0%, т. е. на 34%, а у животных, получавших соединение Ia — менее чем на 25% (соответственно, с 90,5 до 68,9%) — различия статистически значимы ( $p=0,001$ ) (табл. 1, рис. 3). Если различия в показателях, отражающих систолическую функцию сердца в период максимального падения сократимости миокарда (10–20-я минуты ишемии) между контрольной группой и группой животных, получавших соединение Ia, статистически значимы, то различия в величине КСР и ФВ между группами, получавшими доксициклин и соединении Ia, практически отсутствуют: соответственно  $p=0,840$  и  $p=0,587$ .

Таким образом, в ряду бензоиламино(фенилсульфонил)-замещённых циклических аминокислот выявлено соединение — лидер: 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин, — которое по своей способности как препятствовать раннему постинфарктному ремоделированию миокарда, так и подавлять экспрессию ММП-9, как минимум, не уступает эталонному ингибитору металлопротеиназ доксициклину. Полученные данные составляют основу для дальнейшего фармакологического изучения соединения-лидера.

на мелких животных. Бюл. эксп. биол. и медицины. 2016; 161: 3: 416–420.

3. Ali M.A., Fan X., Schulz R. Cardiac sarcomeric proteins: novel intracellular targets of matrix metalloproteinase-2 in heart disease. Trends Cardiovasc. Med. 2011; 21: 4: 112–118.
4. Bench T.J., Jeremias A., Brown D.L. Matrix metalloproteinase inhibition with tetracyclines for the treatment of coronary artery disease. Pharmacol. Res. 2011; 64: 561–566.

5. *Bencsik P., Pálóczi J., Kocsis G.F., Pipis J., Beleczi I., Varga Z.V., Csonka C., Görbe A., Csont T., Ferdinandy P.* Moderate inhibition of myocardial matrix metalloproteinase-2 by ilomastat is cardioprotective. *Pharmacol. Res.* 2014; 80: 36–42.
6. *Chang S.A., Chang H.J., Choi S.I., Chun E.J., Yoon Y.E., Kim H.K., Kim Y.J., Choi D.J., Sohn D.W., Helm R.H., Lardo A.C.* Usefulness of left ventricular dyssynchrony after acute myocardial infarction, assessed by a tagging magnetic resonance image derived metric, as a determinant of ventricular remodeling. *Am.J. Cardiol.* 2009; 104: 1: 19–23.
7. *Gallagher G.L., Jackson C.J., Hunyor S.N.* Myocardial extracellular matrix remodeling in ischemic heart failure. *Front. Biosci.* 2007; 12: 1410–1419.
8. *Griffin M.O., Fricovsky E., Ceballos G., Villarreal F.* Tetracyclines: a pleotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *Am.J. Physiol. Cell. Physiol.* 2010; 299: 539–548.
9. *Henderson K.K., Danzi S., Paul J.T., Leya G., Klein I., Samarel A.M.* Physiological replacement of T3 improves left ventricular function in an animal model of myocardial infarction-induced congestive heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 3: 243–252.
10. *Hori M., Nishida K.* Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2009; 81: 3: 457–464.
11. *Hughes B.G., Fan X., Cho W.J., Schulz R.* MMP-2 is localized to the mitochondria-associated membrane of the heart. *Am.J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 306: 5: H764–H770.
12. *Hughes B.G., Schulz R.* Targeting MMP-2 to treat ischemic heart injury. *Basic Res Cardiol* 2014; 109(4):424.
13. *Jugdutt B.J.* The dog model of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Card. Fail.* 2002; 8: 6 Suppl: S472–S475.
14. *Kandasamy A.D., Chow A.K., Ali M.A., Schulz R.* Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc. Res.* 2010; 85: 3: 413–423.
15. *Lindsey M.L.* Matrix Metalloproteinase-9 Post Myocardial Infarction: Breakdowns and Breakthroughs. *Global J. Hum. Anat. Physiol. Res.* 2014; 1: 6–9.
16. *Moshal K.S., Rodriguez W.E., Sen U., Tyagi S.C.* Targeted deletion of MMP-9 attenuates myocardial contractile dysfunction in heart failure. // *Physiol. Res.* — 2008. — Vol. 57, № 3. — P. 379–384.
17. *Shamhart P.E., Meszaros J.G.* Non-fibrillar collagens: key mediators of post-infarction cardiac remodeling? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010; 48: 3: 530–537.
18. *Spinale F.G.* Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: Influence on cardiac form and function. *Physiol. Rev.* 2007; 87: 1285–1342.
19. *Tiyyagura S.R., Pinney S.P.* Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present, and future. *Mt. Sinai J. Med.* 2006; 73: 6: 840–851.
20. *Zhou S.X., Zhou Y., Lei J., Zhang Y.L.* Effects of oxidative stress on ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2008; 28: 11: 2030–2034.