

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

К.С. Кучерова, Е.С. Королёва, В.М. Алифирова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Резюме. Современные представления о механизмах патогенеза ишемического инсульта расширились в результате исследования процессов нейровоспаления, немаловажную роль в котором играют матриксные металлопротеиназы (ММП). В обзоре охарактеризованы основные типы ММП, приведены актуальные данные о патофизиологической роли данной группы протеаз при острой ишемии головного мозга, имеющих разнонаправленное действие в зависимости от стадии заболевания. Клинические исследования, посвященные оценке роли ММП при ишемическом инсульте, в большинстве случаев основаны на экспериментальных моделях, и результаты являются неоднозначными, что определяется многогранностью их действия. ММП являются важным регулятором воспалительных процессов, проницаемости гематоэнцефалического барьера и, как следствие, отека головного мозга. Однако доказано положительное влияние ММП в процессах ангиогенеза, нейрогенеза и нейропластичности. Таким образом, дальнейшее изучение ММП является актуальным с точки зрения их роли в функциональном восстановлении после ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, матриксные металлопротеиназы, нейровоспаление, геморрагическая трансформация, ангиогенез, нейрорегенерация

Для цитирования: Кучерова К.С., Королёва Е.С., Алифирова В.М. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенетических механизмах ишемического инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(3):5–15. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-3-5-15

Для корреспонденции: Кучерова К.С., e-mail: kristyajka@ya.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Кучерова К.С., <https://orcid.org/0000-0003-4968-4012>; e-mail: kristyajka@ya.ru

Королёва Е.С., <https://orcid.org/0000-0003-1911-166X>; e-mail: kattarina@list.ru

Алифирова В.М., <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>; e-mail: v_alifirova@mail.ru

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF ISCHEMIC STROKE

K.S. Kucherova, E.S. Koroleva, V.M. Alifirova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Abstract. Modern understanding of the mechanisms of the pathogenesis of ischemic stroke has expanded due to the study of neuroinflammation processes, in which matrix metalloproteinases (MMPs) play an important role. This literature review describes the main types of MMPs and provides current data on the pathophysiological role of this group of proteases in acute cerebral ischemia, which have multidirectional effects depending on the stage of the disease. Clinical studies assessing the role of MMPs in ischemic stroke are in most cases based on experimental models, and their results are ambiguous, which is determined by the versatility of their actions. MMPs are an important regulator of inflammatory processes, the permeability of the blood-brain barrier and, as a consequence, cerebral edema. However, the positive effect of MMPs in the processes of angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity has been proven. Thus, further study of MMPs is relevant from the point of view of their role in functional recovery after ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, matrix metalloproteinases, neuroinflammation, hemorrhagic transformation, angiogenesis, neuroregeneration

For citation: Kucherova K.S., Koroleva E.S., Alifirova V.M. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenetic mechanisms of ischemic stroke. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(3):5–15. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-3-5-15

For correspondence: Kucherova K.S., e-mail: kristyajka@ya.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kucherova K.S., <https://orcid.org/0000-0003-4968-4012>; e-mail: kristyajka@ya.ru

Koroleva E.S., <https://orcid.org/0000-0003-1911-166X>; e-mail: kattarina@list.ru

Alifirova V.M., <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>; e-mail: v_alifirova@mail.ru

Сокращения: ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ИИ — ишемический инсульт; ИЛ — интерлейкин; ММП — матриксные металлопротеиназы; ТИМП — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ; ФНО- α — фактор некроза опухоли α ; NVU — нейроваскулярная единица; rtPA — рекомбинантный активатор плазминогена; tPA — тканевой активатор плазминогена; uPA — активатор плазминогена урокиназного типа; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Введение. Согласно данным Всемирной организации по борьбе с инсультом (World Stroke Organization, WOS) от 2022 г., инсульт остается второй по значимости причиной смертности и третьей причиной инвалидизации в мире [1]. За последние три десятилетия заболеваемость инсультом в мире выросла на 70%, распространенность — на 85%, смертность — на 43%, а бремя потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность (англ. disability adjusted life years) вследствие инсульта увеличилось на 32%, коснувшись в большей степени стран с низким и средним уровнями дохода [2]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 550 тыс. случаев острых нарушений мозгового кровообращения. До 200 тыс. случаев заканчиваются летальным исходом, а из выживших пациентов 80% остаются инвалидами различной степени тяжести [3, 4].

Патогенез ишемического инсульта (ИИ) представляет собой сложный гетерогенный процесс, который, несмотря на научные достижения последних лет, во многих аспектах до конца не изучен. Церебральная ишемия запускает каскад реакций, включающих хорошо известные механизмы клеточной иксайтотоксичности, окислительного стресса, апоптоза нейрональных клеток, а также процессы нейровоспаления [5]. Большое количество клинических и экспериментальных исследований указывает на то, что постишемическое воспаление связано с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), вазогенным отеком, геморрагической трансформацией. Эти процессы в совокупности приводят к неблагоприятному функциональному исходу. Несмотря на то что нейровоспаление способствует повреждению клеток головного мозга на ранних стадиях ИИ, воспалительная реакция может оказывать нейропротекторное действие в более поздних периодах, активируя механизмы нейрогенеза, ангиогенеза и нейрональной пластичности. Лучшее понимание роли нейровоспалительных факторов в механизмах патогенеза в различные периоды ИИ может помочь в разработке новых диагностических, прогностических, а также терапевтических нейропротекторных стратегий [5–7].

Среди маркеров нейровоспаления особый интерес представляют матриксные металлопротеиназы (ММП), являющиеся группой белков, имеющих разнонаправленное действие, включая повышение проницаемости ГЭБ и повреждение нейронов в остром периоде инсульта, одновременно способствуя ремоделированию сосудов, ангиогенезу, нейрогенезу

и регенерации аксонов на более поздних этапах после ишемического повреждения [8]. ММП участвуют в процессах нейровоспаления при инсульте и поэтому могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров и терапевтических мишеней.

Основные аспекты патогенеза ишемического инсульта. В патогенезе ИИ участвуют многочисленные молекулы с последовательным увеличением или уменьшением их концентрации в периферической крови, что делает их потенциальными биомаркерами [6, 9, 10]. Важными звеньями патогенеза ИИ являются острый энергетический дефицит, вызванный закупоркой сосудов, развитие иксайтотоксичности и окислительного стресса, приводят к повреждению микроциркуляторного русла, нарушению целостности ГЭБ и развитию нейровоспаления в ткани головного мозга [7, 11].

Доказано, что через несколько часов от начала ишемии отмечается повышение уровня экспрессии ММП-2, обусловленное присутствием данного маркера в латентной форме в ткани головного мозга в физиологических условиях. Активация ММП-2 на фоне гипоксии начинается, когда ММП-14, или мембранная металлопротеиназа 1-го типа, активируется фурином, который продуцируется гипоксией индуцируемым фактором-1- α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α). Через 24–72 ч возникает вторичное нейровоспаление с образованием цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, и последующей индукцией ММП-9 и ММП-3. Активные формы ММП разрушают базальную пластинку и компоненты внеклеточного матрикса, тем самым повреждая ГЭБ и приводя к вазогенному отеку головного мозга (рис. 1) [12, 13].

Согласно данным ряда исследований, ММП-2 и ММП-9 преобразуют про-ИЛ-1 β в биоактивный ИЛ-1 β *in vitro* [14] и *in vivo* [15]. Исследователи предположили, что ММП могут опосредовать гибель нейронов путем проапоптотической передачи сигналов, усиливая нейровоспаление посредством процессинга ИЛ-1 β в ишемизированной ткани головного мозга. Таким образом, исход ИИ зависит от целого комплекса нейробиологических механизмов, где не последняя роль принадлежит ММП. Мониторинг данного биомаркера в различные периоды инсульта может иметь колоссальное диагностическое и прогностическое значение.

Матриксные металлопротеиназы и их роль в механизмах нейровоспаления. ММП представляют собой семейство цинк-зависимых эндопротеаз, выполняющих множество функций в ремоделировании тканей и разрушении белков внеклеточного матрикса: коллагена IV типа, протеогликанов, эластина или фибронектина. ММП способствуют воспалительной реакции, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток [16].

В настоящее время идентифицировано по меньшей мере двадцать восемь различных ММП. Члены этого семейства протеаз разделены на шесть подклассов на основе структурного сходства и субстратной

специфичности: коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18), желатиназы (ММП-2, ММП-9), стромелизины (ММП-3, ММП-10, ММП-11), матрилизины (ММП-7, ММП-26), ММП мембранного типа (MT-ММП) (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24, ММП-25) и другие (ММП-12, ММП-19, ММП-20, ММП-21, ММП-23, ММП-27, ММП-28) [16, 17].

Экспрессия ММП представляет собой сложный и строго контролируемый процесс. В нормальных условиях экспрессия ММП низкая и индуцируется при необходимости ремоделирования внеклеточного матрикса. Большинство ММП секретируются во внеклеточное пространство в виде неактивных зимогенов (про-ММП). Поскольку активации про-ММП способствуют активные формы других ММП или протеиназ, а их активность контролируется эндогенными ингибиторами, каждый из которых может продуцироваться специфичным для клеток способом, конечный функциональный результат активности ММП, вероятно, включает взаимодействие

между различными типами клеток [18]. ММП содержат N-концевую сигнальную последовательность пре-домена, содержащую цистеин, хелатируемый с каталитическим Zn^{2+} , сохраняя про-ММП неактивным. Пропептид зимогена должен быть удален другими ММП или протеазами, чтобы активировать их. Классический механизм активации ММП предполагает нарушение взаимодействия между молекулой цинка в активном центре и цистеином в пре-доме, что приводит к протеолитическому расщеплению зимогена и образованию зрелой активной формы фермента (рис. 2). Известно, что среди многих протеаз важными физиологическими активаторами ММП служат плазмин, активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) и тканевой активатор плазминогена (tPA) [13]. Помимо ферментативной активации ММП, нитрование или окисление ингибирующего цистеина может раскрыть каталитическую часть, тем самым активируя ММП в отсутствие расщепления пре-домена. Активность ММП в тканях дополнительно регулируется за счет

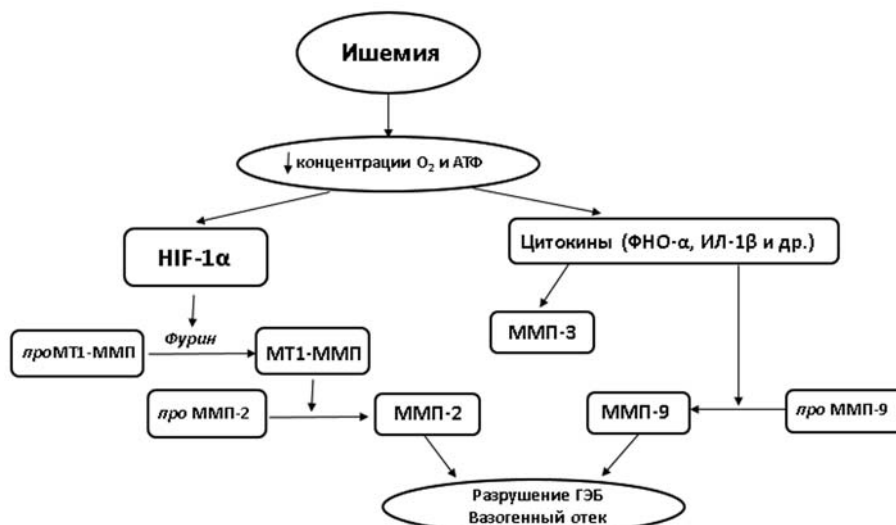


Рис. 1. Матриксные металлопротеазы в патогенезе ишемического инсульта

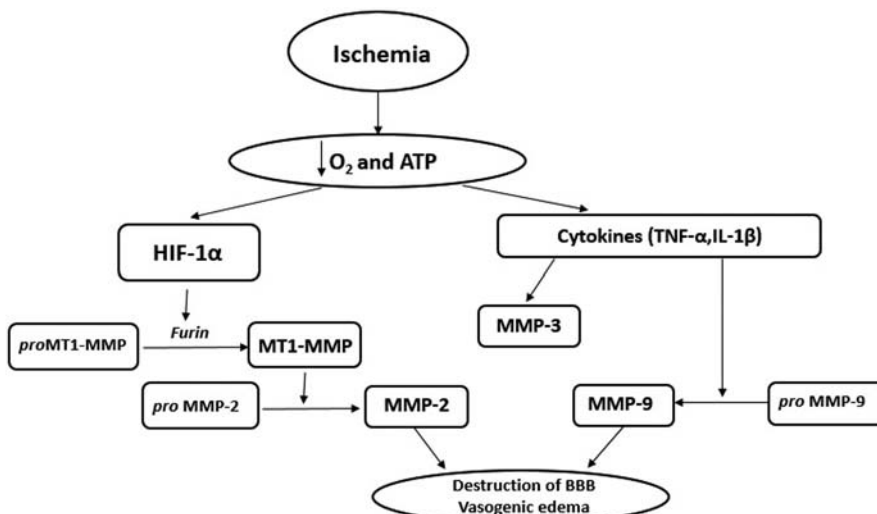


Fig. 1. Matrix metalloproteinases in the pathogenesis of ischemic stroke

взаимодействия с тканевыми ингибиторами ММП (ТИМП), четыре из которых были идентифицированы на настоящее время. Помимо своих ингибирующих свойств, ТИМП могут играть парадоксальную роль: например, ТИМП-2 связывается с про-ММП-2 и играет ключевую роль в его активации. ТИМП-1 играет аналогичную роль в активации ММП-9 [19].

Среди ММП желатиназы (ММП-2 и ММП-9) являются наиболее изученными ферментами. Учитывая высокую распространенность в различных тканях организма, таких как эндотелий, интима, адвентиция сосудов, фибробласты, тромбоциты, макрофаги, нейтрофилы, а также в органах: мозге, сердце, легких, печени, почках, молочной железе, матке, плаценте, яичниках, яичках, простате, зубной эмали, коже, кератиноцитах, они широко изучаются в различных областях медицины. В неврологии желатиназы исследовались при инсульте, рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, нейроинфекциях, опухолях головного мозга и других заболеваниях [20–25].

Модуляция ММП сложна, поскольку они имеют плейотропную и двухфазную природу с множеством функций, которые зависят от стадии заболевания. Хорошо известно, что в острой стадии ишемического инсульта ММП активируются в ткани головного мозга и периферической крови. Эта активация связана с повышением проницаемости ГЭБ, что приводит к массовой гибели нейронов, отеку головного мозга и геморрагическим осложнениям [26].

Ряд экспериментальных исследований на модели ИИ показал увеличение активации ММП в двух временных волнах. В первой ММП-9 индуцировалась в период с 2 часов до 4 дней, а также было обнаружено небольшое и кратковременное повышение ММП-2 через 4 часа. Вторая волна показала значительное увеличение экспрессии и активации ММП-2 к 4-му дню инсульта, что позволяет предположить, что ММП-2 играет нейротекторную роль в очаге ишемии [27].

Во время острой стадии инсульта также была зафиксирована сверхэкспрессия других ММП, таких

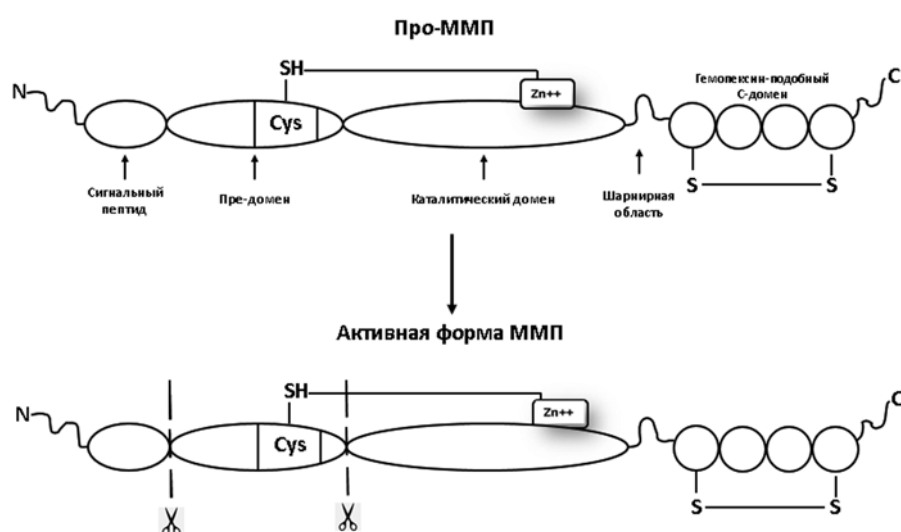


Рис. 2. Структура и активация матричных металлопротеаз

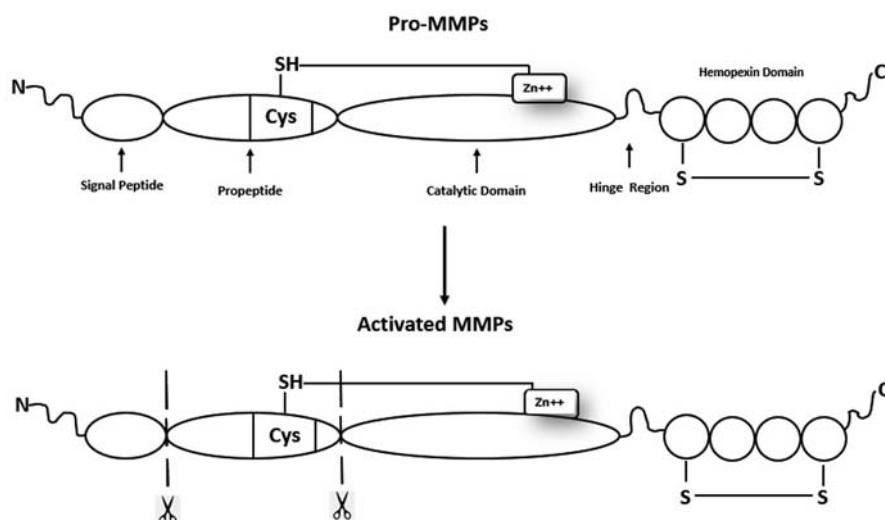


Fig. 2. Structure and activation of matrix metalloproteinases

как ММП-3, ММП-10, ММП-12 и ММП-13 [28]. Имеются данные, что ММП-3 и ММП-12, вероятно, играют ключевую роль в деградации белков плотных соединений, тем самым способствуя повреждению ГЭБ и облегчая миграцию лейкоцитов в очаг ишемии [29].

Среди ключевых патогенетических механизмов желатиназ при ИИ важную роль играет повреждение ГЭБ. Наряду с расщеплением коллагена IV типа, ММП-9 способна разрушать окклюдин и клаудин — важные компоненты белков плотных соединений в ГЭБ. Высокая активность ММП-9 в крови в острой стадии инсульта повышает риск геморрагической трансформации в очаге ишемии. Более того, появление активной формы фермента в плазме крови в результате введения рекомбинантного активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator, rtPA) увеличивает риск внутримозгового кровотечения [30, 31]. Также одним из основных патогенетических механизмов ММП является участие в постischemическом воспалительном процессе — ФНО- α и ИЛ-6 могут запускать экспрессию ММП-9, которая в дальнейшем активирует ИЛ-1 β и CXCL-8, усугубляя имеющееся нейровоспаление. [13]. Еще одним основным патогенетическим механизмом является участие ММП в сосудистом ремоделировании и механизмах нейропластичности в острой и восстановительной стадиях ИИ [32].

Данные клинических исследований подтверждают повышение концентрации ММП-9 в сыворотке крови пациентов начиная с 2 часа от начала ишемии и достигая максимальной концентрации к 48 часам независимо от подтипа ИИ. Этот рост коррелировал с выраженностью неврологического дефицита [33]. В остром периоде уже на экспериментальных моделях ИИ показан второй пик экспрессии ММП-9 в перинфарктной зоне, возникающий через 7–14 дней и коррелировавший с маркерами нейропластичности и ремоделирования сосудов. Результаты экспериментальных исследований на модели ИИ с нокаутом гена ММП-9 свидетельствуют о лучшем функциональном исходе и меньшем объеме очага, при этом в меньшей степени отмечалось повреждение ГЭБ и отек головного мозга, что было связано с меньшей деградацией белков плотного соединения. Ингибирование ММП-9 уже через 4 часа после ишемии также уменьшало размер очага поражения. [34].

Роль ММП-2 в гибели нейронов и повреждении ГЭБ, вызванном ишемией, более противоречива и, вероятно, зависит от времени реперфузии и объема очага ишемии. В экспериментальных исследованиях в остром периоде было продемонстрировано повышение уровня ММП-2, способствовавшее повреждению ГЭБ вследствие деградации белков плотного соединения окклюдина и клаудина-5 [35]. Однако другие исследования не подтвердили увеличения концентрации ММП-2 в периферической крови [36]. Результаты исследований экспериментальных моделей инсульта с нокаутом гена ММП-2 также неоднозначны. Сообщалось, что после 2-часовой транзиторной или постоянной ишемии наблюдалось заметное

повышение концентрации ММП-9 и отсутствие значительного уменьшения размера ишемического очага по сравнению с контрольной группой [37]. Однако другие исследования показали, что у животных с дефицитом ММП-2 на фоне окклюзии средней мозговой артерии в течение 60 или 90 минут наблюдаются меньшие размеры ишемии, меньшая степень выраженности отека головного мозга и меньшая частота возникновения и объем геморрагической трансформации, чем у животных нативного типа [38, 39]. Фундаментальные исследования с ранней реперфузией показали, что дефицит ММП-2, а также двойной дефицит ММП-2 и ММП-9 на экспериментальной модели ИИ оказывают более протективное действие, чем недостаток только ММП-9 при геморрагической трансформации в остром периоде ишемии [40]. Было показано, что помимо ММП-2 и ММП-9 другие ММП вносят значительный вклад в повреждение ГЭБ. У животных с дефицитом ММП-3 при острой ишемии головного мозга отмечалось существенное уменьшение объема геморрагической трансформации после проведения тромболитика с использованием rtPA [41]. ММП-12 — еще один член семейства ММП, уровень которого резко увеличивается в ответ на повреждение и опосредует повышение проницаемости ГЭБ после инсульта. Внутривенная или интратриартериальная доставка плазмиды, экспрессирующей shRNA MMP-12, значительно уменьшает размер очага ишемии и проницаемость ГЭБ [42].

Роль ММП в восстановлении после ишемического инсульта. Как было отмечено ранее, при окклюзии сосудов головного мозга на молекулярном и клеточном уровнях развивается сложный каскад событий, приводящий к необратимому повреждению нервной ткани и гибели нейронов. Наряду с этим активируются репаративные процессы в ткани головного мозга, такие как пролиферация эндогенных нейрональных клеток-предшественников, увеличение количества незрелых нейронов, усиление ангиогенеза в перинфарктных тканях. Данные процессы отражают способность ткани головного мозга к восстановлению за счет существующих эндогенных механизмов, в которых ММП выполняют определенную функцию [7].

За последние десятилетия появилось более широкое понимание эндогенных механизмов нейрорепарации, включающих ангиогенез, глиогенез, нейрогенез, нейропластичность, ремиелинизацию и др. С этой точки зрения ММП играют центральную роль в качестве регуляторов тканевого микроокружения, участвуя в процессах нейрорепарации, таких как ремоделирование сосудов, синаптическая пластичность и миграция нервных стволовых клеток. Немногочисленные исследования, проведенные в данном направлении, показали, что стойкое подавление активности ММП у животных после семи дней с момента начала церебральной ишемии снижает функциональное восстановление и увеличивает объем повреждения ткани головного мозга [43, 44]. Участие ММП в нейрогенезе после инсульта было продемонстрировано рядом исследований. В модели

ишемии головного мозга песчанок активация ММП в зубчатой извилине тесно коррелировала со скоростью пролиферации и дифференцировки прогениторных клеток в зрелые нейроны [45]. ММП-2 и ММП-9 оказались необходимыми для правильной миграции нейрональных предшественников *in vitro*, где секреция этих металлопротеиназ эндотелиальными клетками оказывает регулирующее влияние [46].

Другие исследования *in vivo* показали участие ММП-3 и ММП-9 в миграции нейробластов из субвентрикулярной зоны гиппокампа [26]. Экспрессия ММП-9 увеличивается в перинфарктной области коры головного мозга с 7-го и по 14-й дни инсульта, что связано с активацией синаптической пластичности и ремоделированием сосудов. Данный процесс предполагает связь между экспрессией ММП и ангиогенезом [43]. В том же исследовании было обнаружено, что ингибирование ММП снижает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor (VEGF)) [47].

Также важно отметить роль ММП в экспрессии эндотелиальных клеток-предшественников, которые представляют собой циркулирующие клетки, экспрессирующие как маркеры стволовых клеток, так и маркеры эндотелиальных клеток. Они высвобождаются из костного мозга и мобилизуются в места повреждения для участия в ангиогенезе и васкулогенезе [48, 49]. Например, сообщалось, что ангиогенные механизмы эндотелиальных клеток-предшественников были нарушены в отсутствие ММП-9 в различных моделях ишемии [50, 51].

Таким образом, в совокупности ММП выполняют плеiotропную функцию при ИИ. В острейшем периоде ММП нарушают целостность ГЭБ и способствуют повреждению паренхимы головного мозга, тогда как в остром и восстановительном периодах ММП способствуют процессу восстановления, ремоделируя поврежденную ишемическую ткань и участвуя в процессах ангиогенеза, васкулогенеза и нейрогенеза.

Желатиназы и геморрагическая трансформация. Структурно геморрагическая трансформация на фоне ИИ возникает после повышения проницаемости ГЭБ, что приводит к повреждению всех элементов нейроваскулярной единицы (neurovascular unit (NVU)), состоящей из внеклеточного матрикса, эндотелиальных клеток, астроцитов, нейронов и перицитов. Считается, что основные механизмы геморрагической трансформации связаны с протеолизом, окислительным стрессом и лейкоцитарной инфильтрацией [32, 52, 53].

Учитывая более высокую частоту развития геморрагической трансформации на фоне тромболитической терапии rtPA, были проведены многочисленные фундаментальные исследования для выяснения механизмов, лежащих в основе этого явления. Таким образом было установлено, что при разрушении NVU rtPA может проникать в головной мозг и активировать эндогенные сигнальные пути тканевого активатора плазминогена (tPA). Известно,

что нейрональная и нейроваскулярная токсичность, связанная с tPA, частично опосредована активацией ММП, особенно ММП-9 и ММП-3. Кроме того, tPA участвует в превращении неактивных латентных ММП в активные ферменты и увеличивает высвобождение ММП-9 из гранул нейтрофилов. ММП-зависимая деградация базальной пластинки предрасполагает сосуды к разрыву, приводя к отеку и геморрагическим осложнениям, являющимся основным ограничением для применения современного фармакологического тромболитика [52, 54].

Были попытки использовать ингибиторы ММП в сочетании с tPA для противодействия этим пагубным эффектам с целью дальнейшего увеличения тромболитического временного окна. Ингибиторы ММП на основе гидроксидата ВВ-94 и ВВ-1101 были успешно использованы для предотвращения геморрагических осложнений и снижения смертности после тромболитика rtPA [55]. Важно отметить, что ингибирование ММП также оценивалось на предмет его способности увеличивать терапевтическое временное окно. Введение ингибитора ММП широкого спектра действия иломастата, также известного как GM6001, или галардин, ослабляло отсроченные tPA-индуцированные геморрагические трансформации и увеличивало выживаемость и двигательную активность после 7 дней церебральной ишемии на животной модели [56]. Комбинированная терапия миноциклином и tPA также позволила безопасно продлить тромболитическое окно с 3 до 6 часов на экспериментальной модели эмболической фокальной ишемии. Также были проведены первоначальные клинические испытания для оценки безопасности и эффективности миноциклина при совместном применении с tPA [57]. Комбинированная терапия была безопасна и способна снизить связанную с инсультом активацию ММП-9 в плазме, которая наблюдалась в контрольной группе [58].

В систематическом обзоре M. Ramos-Fernandez и соавт. были проанализированы 22 клинических исследования, включающих 3289 пациентов, для оценки роли уровня ММП-9 в плазме при ишемическом инсульте. Согласно этому анализу, уровень ММП-9 в плазме, измеренный до начала тромболитической терапии у пациентов с острым инсультом, точно предсказывал развитие кровоизлияния [59]. Важно отметить, что анализ групп пациентов показал, что повышенное значение ММП-9 в течение 24 часов от начала инсульта имело отрицательную прогностическую ценность для развития геморрагической трансформации. Данные также свидетельствуют о том, что более низкий уровень ММП-9 в плазме крови связан с низким риском развития геморрагических осложнений [33, 60]. Экспериментальные исследования также подтверждают корреляцию и ММП-2 с геморрагической трансформацией, причем связь ММП-2 с геморрагиями еще выше, учитывая механизм ее действия, заключающийся в деградации белков плотных соединений и базальной пластинки, разрушении ГЭБ и повреждении нейронов [33].

В ходе фундаментальных исследований была выдвинута идея об ингибировании ММП для улучшения клинического исхода у пациентов с ИИ. Терапевтическая модуляция ММП во время острой стадии ишемии показала перспективность лечения инсульта. Данные экспериментов на животных моделях по блокированию генов предоставили первое подтверждение концепции о том, что ингибирование ММП может иметь терапевтическое значение для уменьшения размера ишемического повреждения головного мозга и улучшения функционального исхода после инсульта [38, 61]. С тех пор усилия были направлены на изучение различных фармакологических препаратов для терапии ИИ. Соединения на основе гидроксамовой кислоты обладают действием ингибиторов ММП широкого спектра и первыми продемонстрировали уменьшение распространения ишемического поражения в доклинических исследованиях [62]. Тем не менее, принимая во внимание плейотропное действие ММП в контексте инсульта, в частности патологическую роль ММП-9, которая способствует разрушению ГЭБ, гибель нейрональных клеток и геморрагической трансформации после инсульта, а также положительное влияние на процессы регенерации ткани головного мозга и нейрососудистое ремоделирование на более поздних этапах восстановления, терапевтическое окно для ингибирования ММП-9 может быть ограничено: раннее (день 1-й) ингибирование ММП-9 приводило к уменьшению размера инфаркта мозга к 14-му дню. Польза терялась, когда лечение откладывалось до 3-го дня, а тяжесть инсульта усугублялась при отсрочке введения до 7-го дня [43, 63]. ВВ-1101 — ингибитор ММП широкого спектра действия — ослаблял дисфункцию ГЭБ на ранней стадии, но не оказывал никакого влияния на объем инфаркта через 2 дня и оказывал неблагоприятное воздействие на неврологические исходы через 3 и 4 нед. после окклюзии средней мозговой артерии на животной модели [64].

Лечение высокоспецифичным ингибитором желатиназ SB-3CT также привело к уменьшению объема ишемического повреждения и улучшению поведенческих функций на животной модели церебральной ишемии [65]. Тем не менее в другом исследовании сообщалось, что SB-3CT не смог обеспечить значительную нейропротекцию после ишемического повреждения развивающегося мозга [66], что усложняет понимание реальных положительных эффектов специфического ингибирования ММП. Также было показано, что различные предложенные нейропротекторные методы лечения инсульта, которые не ингибируют напрямую ММП, значительно снижают их активность. Существует множество доказательств того, что антибиотик широкого спектра действия миноциклин обладает нейропротекторными функциями, опосредованными ингибированием ММП-9 [67, 68]. Аналогичным образом статины, ингибиторы циклооксигеназы и мелатонин были предложены в качестве не прямых модуляторов ММП [69–72]. Также известно, что гипотермическое

лечение снижает ферментативную активность ММП-2 и ММП-9 при ишемическом повреждении головного мозга на моделях крыс [73].

Таким образом, данные об эффектах ингибирования ММП на данный момент остаются противоречивыми. Поэтому важно проверить как краткосрочное положительное действие, так и возможное долгосрочное вредное действие ингибиторов ММП. Все эти исследования показывают, что ингибирование ММП не может считаться универсальным терапевтическим методом, так как оказывает как положительный, так и вредоносный эффект в зависимости от времени лечения. Поэтому требуются дополнительные исследования, чтобы усовершенствовать фармакологические подходы к воздействию на ММП, что позволит реализовать их возможный нейропротективный эффект.

Потенциальное использование ММП в качестве предикторов клинического и функционального восстановления после ишемического инсульта. Желатиназы ММП-2 и ММП-9 широко изучались в качестве биомаркеров при ИИ из-за их прямого воздействия на коллаген IV типа, ламинин и фибронектин, которые являются основными компонентами базальной пластинки сосудов головного мозга. Высокие концентрации обеих желатиназ в сыворотке крови сохраняются в течение первых 48 часов инсульта. Повышенные концентрации ММП-2 и ММП-9 в течение первых 20 часов от начала ишемии положительно коррелируют с размером очага и показателем шкалы NIHSS, отражающей тяжесть инсульта. В течение первых 6 часов от начала ишемии ММП-9 была единственным предиктором объема инфаркта головного мозга. Уровень ММП-2 не обнаружил статистически значимой корреляции с размером очага [33, 40]. В обзоре R. Turner и соавт. авторы подчеркнули, что с точки зрения долгосрочных результатов высокая концентрация ММП-9 в остром периоде инсульта связана с более неблагоприятным функциональным результатом через три месяца, согласно шкале Рэнкина [31].

Мало что известно об изменениях концентрации других ММП в периферической крови при ишемии головного мозга. Сообщалось, что уровни ММП-10 повышаются в первые часы инсульта [74]. Концентрация ММП-3 также повышается в остром периоде ИИ, но постепенно восстанавливается до контрольных уровней к 3-м суткам [75]. ТИМП также широко изучались в периферической крови после ИИ. Основным ингибитор ММП-9 ТИМП-1 демонстрировал увеличение концентрации в острой фазе, коррелировавшей с тяжестью инсульта [76].

Прогнозирование риска ИИ в здоровой популяции и у лиц, имеющих факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, является необходимым и привлекательным инструментом для организации медицинской помощи населению. С этой точки зрения ММП могут рассматриваться как прогностические маркеры сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом [77] и гипертонической болезнью [78]. Продemonстрировано, что

уровни ММП-9 и ТИМП отражают риск развития инсульта у пациентов со стенозом сонных артерий [79]. Другие ММП, такие как ММП-7 [80] и ММП-8 [81], обнаружены в иммуногистологических исследованиях каротидных бляшек, а их уровни в плазме позволяют прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения и смертность. Кроме того, роль ММП как маркеров ремоделирования сердца указывает на их значение в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий [81, 82].

Даже после более чем 20-летнего опыта внутривенного введения rtPA по-прежнему не хватает тестов, которые могли бы предсказать исход терапии. Фактически доза rtPA для внутривенного введения зависит только от веса пациента, и не существует инструмента, позволяющего предсказать риск возникновения самого опасного осложнения этого лечения — симптоматического внутримозгового кровоизлияния. Биомаркеры крови широко изучаются как инструменты для мониторинга и контроля лечения инсульта с помощью внутривенного введения rtPA. В рамках одного из исследований была идентифицирована роль ММП-9 как предиктора rtPA-индуцированного внутримозгового кровоизлияния. Совокупная чувствительность 85% и совокупная специфичность 79% были приписаны ММП-9 в прогнозировании этого осложнения [53]. Уровни ММП-9 связаны с повышенной проницаемостью ГЭБ во время острого ИИ, а также с выраженностью отека головного мозга при злокачественном течении инсульта, которое может усугубляться введением rtPA. В этом смысле значения соотношения ММП-9/ТИМП-1 (измеренные до и через 24 ч после rtPA) могут повысить точность прогнозирования симптоматического внутримозгового кровотечения [83].

Заключение. ММП являются важными регуляторами каскада патологических явлений при ишемическом инсульте, выполняя разнонаправленные функции, зависящие в первую очередь от периода инсульта. Несмотря на накопленные данные, результаты исследований противоречивы и требуют более тщательного изучения патогенетических механизмов ММП. Их понимание позволит создать и внедрить новые модели диагностики и прогнозирования исходов инсульта, а также новые стратегии патогенетически обоснованного лечения. Одним из препятствий на пути к пониманию роли конкретных ММП является разрозненность и неоднородность клинических исследований на немногочисленных выборках пациентов, что делает актуальным дальнейший научный поиск в данном направлении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R.L., Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International journal of stroke*. 2022;17(1):18–29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>

2. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(2):22–28. [Suslina Z.A., Varakin Y.Y. Epidemiological aspects of the study of stroke. Time to take stock. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;1(2):22–28. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/psaic436>
4. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. *Системные гипертензии*. 2005;2(1):10–12. [Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Y. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. *Systemic Hypertension*. 2005;2(1):10–12. (In Russ.).] <https://doi.org/10.26442/SG28725>
5. Jayaraj R.L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F.Y., Rosenberg G.A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2>
6. Candelario-Jalil E., Dijkhuizen R.M., Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke*. 2022;53(5):1473–1486. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.036946>
7. Qin C., Yang S., Chu Y.H., Zhang H., Pang X.W., Chen L. et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):215. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01064-1>
8. Ji Y., Gao Q., Ma Y., Wang F., Tan X., Song D. et al. An MMP-9 exclusive neutralizing antibody attenuates blood-brain barrier breakdown in mice with stroke and reduces stroke patient-derived MMP-9 activity. *Pharmacol. Res*. 2023;190:106720. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106720>
9. Tirandi A., Sgura C., Carbone F., Montecucco F., Liberale L. Inflammatory biomarkers of ischemic stroke. *Intern Emerg Med*. 2023;18(3):723–732. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03201-2>
10. Montellano F.A., Ungethüm K., Ramiro L., Nacu A., Hellwig S., Fluri F. et al. Role of Blood-Based Biomarkers in Ischemic Stroke Prognosis: A Systematic Review. *Stroke*. 2021;52(2):543–551. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029232>
11. Bai M., Sun R., Cao B., Feng J., Wang J. Monocyte-related cytokines/chemokines in cerebral ischemic stroke. *CNS Neurol Ther*. 2023;29(12):3693–3712. <https://doi.org/10.1111/cns.14368>
12. Yang Y., Rosenberg G.A. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for stroke. *Brain Res*. 2015;1623:30–8. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.04.024>
13. Kimura-Ohba S., Yang Y. Oxidative DNA Damage Mediated by Intracellular MMP Activity Is Associated with Neuronal Apoptosis in Ischemic Stroke. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:6927328. <https://doi.org/10.1155/2016/6927328>
14. Schönbeck U., Mach F., Libby P. Generation of biologically active IL-1 β by matrix metalloproteinases: a novel caspase-1-independent pathway of IL-1 β processing. *Journal of Immunology*. 1998;161(7):3340–3346. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.161.7.3340>
15. Berta T., Liu T., Liu Y.C., Xu Z.Z., Ji R.R. Acute morphine activates satellite glial cells and up-regulates IL-1 β in dorsal root ganglia in mice via matrix metalloproteinase-9. *Molecular Pain*. 2012;8, article 18. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-18>
16. Costru-Tasnic E., Gavriluc M., Manole E. The importance of matrix metalloproteinases in the prognosis of acute ischemic stroke patients. *Mold Med J*. 2021;62(3):44–49. <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-3.21.09>
17. Chang J.J., Stanfill A., Pourmotabbed T. The Role of Matrix Metalloproteinase Polymorphisms in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1323. <https://doi.org/10.3390/ijms17081323>

18. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Tissue plasminogen activator (tPA) and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of stroke: therapeutic strategies. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008;7(3):243–53. <https://doi.org/10.2174/187152708784936608>
19. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147(617):1–73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
20. Ågren M.S., Auf dem Keller U. Matrix Metalloproteinases: How Much Can They Do? *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2678. <https://doi.org/10.3390/ijms21082678>
21. Romi F., Helgeland G., Gilhus N.E. Serum levels of matrix metalloproteinases: implications in clinical neurology. *Eur Neurol*. 2012;67(2):121–8. <https://doi.org/10.1159/000334862>
22. Almutairi S., Kalloush H.M., Manoon N.A., Bardaweel S.K. Matrix Metalloproteinases Inhibitors in Cancer Treatment: An Updated Review (2013–2023). *Molecules*. 2023;28(14):5567. <https://doi.org/10.3390/molecules28145567>
23. Boziki M., Grigoriadis N. An Update on the Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Med Chem*. 2018;14(2):155–169. <https://doi.org/10.2174/1573406413666170906122803>
24. Sánchez-Torres J.L., Yescas-Gómez P., Torres-Romero J., Espinosa O.R., Canovas L.L., Tecalco-Cruz Á.C., et al. Matrix metalloproteinases deregulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2020;419:117175. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117175>
25. Zipfel P., Rochais C., Baranger K., Rivera S., Dallemagne P. Matrix Metalloproteinases as New Targets in Alzheimer's Disease: Opportunities and Challenges. *J Med Chem*. 2020;63(19):10705–10725. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00352>
26. Montaner J., Ramiro L., Simats A., Hernández-Guillamon M., Delgado P., Bustamante A., Rosell A. Matrix metalloproteinases and ADAMs in stroke. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(16):3117–3140. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03175-5>
27. Planas A.M., Solé S., Justicia C. Expression and activation of matrix metalloproteinase-2 and -9 in rat brain after transient focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis*. 2001;8(5):834–46. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2001.0435>
28. Cuadrado E., Rosell A., Borrell-Pagès M., García-Bonilla L., Hernández-Guillamon M., Ortega-Aznar A., Montaner J. Matrix metalloproteinase-13 is activated and is found in the nucleus of neural cells after cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(2):398–410. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.130>
29. Chelluboina B., Klopfenstein J.D., Pinson D.M., Wang D.Z., Vemuganti R., Veeravalli K.K. Matrix Metalloproteinase-12 Induces Blood-Brain Barrier Damage After Focal Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2015;46(12):3523–31. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011031>
30. Cuadrado E., Ortega L., Hernández-Guillamon M., Penalba A., Fernández-Cadenas I., Rosell A., Montaner J. Tissue plasminogen activator (t-PA) promotes neutrophil degranulation and MMP-9 release. *J Leukoc Biol*. 2008;84(1):207–14. <https://doi.org/10.1189/jlb.0907606>
31. Turner R.J., Sharp F.R. Implications of MMP-9 for blood-brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:1–13. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00056>
32. Thomsen M.S., Routh L.J., Moos T. The vascular basement membrane in the healthy and pathological brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(10):3300–17. <https://doi.org/10.1177/0271678X17722436>
33. Maestrini I., Ducroquet A., Moulin S., Leys D., Cordonnier C., Bordet R. Blood biomarkers in the early stage of cerebral ischemia. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(3):198–219. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.02.003>
34. Yang C., Hawkins K.E., Doré S., Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019;316(2):135–153. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00136.2018>
35. Liu J., Jin X., Liu K.J., Liu W. Matrix metalloproteinase-2-mediated occludin degradation and caveolin-1-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood-brain barrier damage in early ischemic stroke stage. *J Neurosci*. 2012;32:3044–3057. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6409-11.2012>
36. Park K.P., Rosell A., Foerch C., Xing C., Kim W.J., Lee S. et al. Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 2009;40:2836–2842. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.554824>
37. Asahi M., Sumii T., Fini M.E., Itoharu S., Lo E.H. Matrix metalloproteinase 2 gene knockout has no effect on acute brain injury after focal ischemia. *Neuroreport*. 2001;12:3003–3007. <https://doi.org/10.1097/00001756-200109170-00050>
38. Lu A., Suofu Y., Guan F., Broderick J.P., Wagner K.R., Clark J.F. Matrix metalloproteinase-2 deletions protect against hemorrhagic transformation after 1 h of cerebral ischemia and 23 h of reperfusion. *Neuroscience*. 2013;253:361–367. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.068>
39. Sarvari S., Moakedi F., Hone E., Simpkins J.W., Ren X. Mechanisms in blood-brain barrier opening and metabolism-challenged cerebrovascular ischemia with emphasis on ischemic stroke. *Metab Brain Dis*. 2020;35(6):851–68. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00573-8>
40. Lakhan S.E., Kirchgessner A., Tepper D., Leonard A. Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2013;4:1–15. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00032>
41. Suzuki Y., Nagai N., Umemura K., Collen D., Lijnen H.R. Stromelysin-1 (MMP-3) is critical for intracranial bleeding after t-PA treatment of stroke in mice. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1732–1739. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02628.x>
42. Chelluboina B., Klopfenstein J.D., Pinson D.M., Wang D.Z., Vemuganti R., Veeravalli K.K. Matrix metalloproteinase-12 induces blood-brain barrier damage after focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2015;46:3523–3531. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011031>
43. Zhao B.Q., Wang S., Kim H.Y., Storrie H., Rosen B.R., Mooney D.J., et al. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. *Nat Med*. 2006;12(4):441–5. <https://doi.org/10.1038/nm1387>
44. Sood R.R., Taheri S., Candelario-Jalil E., Estrada E.Y., Rosenberg G.A. Early beneficial effect of matrix metalloproteinase inhibition on blood-brain barrier permeability as measured by magnetic resonance imaging countered by impaired long-term recovery after stroke in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(2):431–8. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600534>
45. Wójcik-Stanaszek L., Sypecka J., Szymczak P., Ziemka-Nalecz M., Khrestchatsky M., Rivera S., Zalewska T. The potential role of metalloproteinases in neurogenesis in the gerbil hippocampus following global forebrain ischemia. *PLoS One*. 2011;6(7):e22465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022465>
46. Wang L., Zhang Z.G., Zhang R.L., Gregg S.R., Hozeska-Solgot A., LeTourneau Y., Wang Y. Matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and MMP9 secreted by erythropoietin-activated endothelial cells promote neural progenitor cell migration. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(22):5996–6003. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5380-05.2006>
47. Ma F., Martínez-San Segundo P., Barceló V., Moráncho A., Gabriel-Salazar M., Giralto D. et al. Matrix metalloproteinase-13 participates in neuroprotection and neurorepair after cerebral ischemia in mice. *Neurobiol Dis*. 2016;91:236–46. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.03.016>
48. Ould-Yahoui A., Sbai O., Baranger K., Bernard A., Gueye Y., Charrat E. et al. Role of matrix metalloproteinases in migration and neurotrophic properties of nasal olfactory stem and ensheathing cells. *Cell Transplant*. 2013;22(6):993–1010. <https://doi.org/10.3727/096368912X657468>

49. Esquivia G., Grayston A., Rosell A. Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315(5):664–674. <https://doi.org/10.1152/ajp-cell.00200.2018>
50. Huang P.H., Chen Y.H., Wang C.H., Chen J.S., Tsai H.Y., Lin F.Y. et al. Matrix metalloproteinase-9 is essential for ischemia-induced neovascularization by modulating bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(8):1179–84. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.189175>
51. Moráncho A., Hernández-Guillamón M., Boada C., Barceló V., Giralt D., Ortega L. et al. Cerebral ischaemia and matrix metalloproteinase-9 modulate the angiogenic function of early and late outgrowth endothelial progenitor cells. *J Cell Mol Med.* 2013;17(12):1543–53. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12116>
52. Liu C., Xie J., Sun S., Li H., Li T., Jiang C. et al. Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment in Acute Ischemic Stroke. *Cell Mol Neurobiol.* 2022;42(3):621–646. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00985-1>
53. Wang L., Wei C., Deng L., Wang Z., Song M., Xiong Y. The accuracy of serum matrix metalloproteinase-9 for predicting hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: a systematic review and metaanalysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(6):1653–65. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.023>
54. Miao Y., Liao J.K. Potential serum biomarkers in the pathophysiological processes of stroke. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(2):173–85. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.875471>
55. Sumii T., Lo E.H. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. *Stroke.* 2002;33(3):831–6. <https://doi.org/10.1161/hs0302.104542>
56. Mishihiro K., Ishiguro M., Suzuki Y., Tsuruma K., Shimazawa M., Hara H. A broad-spectrum matrix metalloproteinase inhibitor prevents hemorrhagic complications induced by tissue plasminogen activator in mice. *Neuroscience.* 2012;205:39–48. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.042>
57. Fagan S.C., Waller J.L., Nichols F.T., Edwards D.J., Pettigrew L.C., Clark W.M. et al. Minocycline to improve neurologic outcome in stroke (MINOS): a dose-finding study. *Stroke.* 2010;41(10):2283–7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.582601>
58. Switzer J.A., Hess D.C., Ergul A., Waller J.L., Machado L.S., Portik-Dobos V. et al. Matrix metalloproteinase-9 in an exploratory trial of intravenous minocycline for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2011;42(9):2633–5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.618215>
59. Ramos-Fernandez M., Bellolio M.F., Stead L.G. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20(1):47–54. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008>
60. Castellanos M., Sobrino T., Millán M., García M., Arenillas J., Nombela F. Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study. *Stroke.* 2007;38(6):1855–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.481556>
61. Tejima E., Guo S., Murata Y., Arai K., Lok J., van Leyen K. et al. Neuroprotective effects of overexpressing tissue inhibitor of metalloproteinase TIMP-1. *J Neurotrauma.* 2009;26(11):1935–41. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.0959>
62. Jiang X., Namura S., Nagata I. Matrix metalloproteinase inhibitor KB-R7785 attenuates brain damage resulting from permanent focal cerebral ischemia in mice. *Neurosci Lett.* 2001;305(1):41–4. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)01800-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)01800-6)
63. Romanic A.M., White R.F., Arleth A.J., Ohlstein E.H., Barone F.C. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke.* 1998;29(5):1020–30. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.5.1020>
64. Manso H., Krug T., Sobral J. Variants of the Matrix Metalloproteinase-2 but not the Matrix Metalloproteinase-9 genes significantly influence functional outcome after stroke. *BMC Med Genet.* 2010;11(40). <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-40>
65. Cui J., Chen S., Zhang C., Meng F., Wu W., Hu R. et al. Inhibition of MMP-9 by a selective gelatinase inhibitor protects neurovasculature from embolic focal cerebral ischemia. *Mol Neurodegener.* 2012;7:21. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-7-21>
66. Ranasinghe H.S., Scheepens A., Sirimanne E., Mitchell M.D., Williams C.E., Fraser M. Inhibition of MMP-9 activity following hypoxic ischemia in the developing brain using a highly specific inhibitor. *Dev Neurosci.* 2012;34(5):417–27. <https://doi.org/10.1159/000343257>
67. Machado L.S., Sazonova I.Y., Kozak A., Wiley D.C., El-Remessy A.B., Ergul A. et al. Minocycline and tissue-type plasminogen activator for stroke: assessment of interaction potential. *Stroke.* 2009;40(9):3028–33. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.556852>
68. Machado L.S., Kozak A., Ergul A., Hess D.C., Borlongan C.V., Fagan S.C. Delayed minocycline inhibits ischemia-activated matrix metalloproteinases 2 and 9 after experimental stroke. *BMC Neurosci.* 2006;7:56. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-56>
69. Zhang L., Chopp M., Jia L., Cui Y., Lu M., Zhang Z.G. Atorvastatin extends the therapeutic window for tPA to 6 h after the onset of embolic stroke in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(11):1816–24. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.105>
70. Jang J.W., Lee J.K., Lee M.C., Piao M.S., Kim S.H., Kim H.S. Melatonin reduced the elevated matrix metalloproteinase-9 level in a rat photothrombotic stroke model. *J Neurol Sci.* 2012;323(1–2):221–7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.09.021>
71. Tanaka H., Takai S., Jin D., Furubayashi K., Inoue N., Kajimoto Y. et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 activity by trandolapril after middle cerebral artery occlusion in rats. *Hypertens Res.* 2007;30(5):469–75. <https://doi.org/10.1291/hypres.30.469>
72. Candelario-Jalil E., Taheri S., Yang Y., Sood R., Grossetete M., Estrada E.Y. et al. Cyclooxygenase inhibition limits blood-brain barrier disruption following intracerebral injection of tumor necrosis factor-alpha in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;323(2):488–98. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.127035>
73. Hamann G.F., Burggraf D., Martens H.K., Liebetrau M., Jäger G., Wunderlich N. et al. Mild to moderate hypothermia prevents microvascular basal lamina antigen loss in experimental focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2004;35(3):764–9. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000116866.60794.21>
74. Rodríguez J.A., Sobrino T., Orbe J., Purroy A., Martínez-Vila E., Castillo J., Páramo J.A. proMatrix metalloproteinase-10 is associated with brain damage and clinical outcome in acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2013;11(8):1464–73. <https://doi.org/10.1111/jth.12312>
75. Horstmann S., Kalb P., Koziol J., Gardner H., Wagner S. Profiles of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and laminin in stroke patients: influence of different therapies. *Stroke.* 2003;34(9):2165–70. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000088062.86084.F2>
76. Worthmann H., Tryc A.B., Goldbecker A., Ma Y.T., Tountopoulou A., Hahn A., et al. The temporal profile of inflammatory markers and mediators in blood after acute ischemic stroke differs depending on stroke outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(1):85–92. <https://doi.org/10.1159/000314624>
77. Tayebjee M.H., Nadar S., Blann A.D., Gareth Beevers D., MacFadyen R.J., Lip G.Y. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypertens.* 2004;17(9):764–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjhypert.2004.05.019>

78. Eldrup N., Grønholdt M.L., Sillesen H., Nordestgaard B.G. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. *Circulation*. 2006;114(17):1847–54. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593483>
79. Zielinska-Turek J., Dorobek M., Turek G., Barcikowska-Kotowicz M. MMP-9 and/or TIMP as predictors of ischaemic stroke in patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic stenosis of carotid artery treated by stenting or endarterectomy — A review. *Neurol Neurochir Pol*. 2018;52(5):555–561. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2018.05.005>
80. Peeters W., Moll F.L., Vink A., van der Spek P.J., de Kleijn D.P., de Vries J.P. et al. Collagenase matrix metalloproteinase-8 expressed in atherosclerotic carotid plaques is associated with systemic cardiovascular outcome. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2314–25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq517>
81. Tsioufis C., Konstantinidis D., Nikolakopoulos I., Vemmou E., Kalos T., Georgiopoulos G. et al. Biomarkers of Atrial Fibrillation in Hypertension. *Curr Med Chem*. 2019;26(5):888–897. <https://doi.org/10.2174/0929867324666171006155516>
82. Hijazi Z., Wallentin L., Lindbäck J., Alexander J.H., Connolly S.J., Eikelboom J.W. Screening of multiple biomarkers associated with ischemic stroke in atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(24):e018984. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018984>
83. Zhong C., Yang J., Xu T., Xu T., Peng Y., Wang A. et al. Serum matrix metalloproteinase-9 levels and prognosis of acute ischemic stroke. *Neurology*. 2017;89(8):805–812. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004257>

Поступила 18.03.2024
Принята к печати 07.05.2024