

УДК 577.15: 612.12

©Гасанов, Бершова

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.Г. Гасанов¹, Т.В. Бершова²

¹Государственное Учреждение Научный центр здоровья детей РАМН, 119261, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62; тел.: +7(499) 134-03-41; факс: +7(499)134-04-88; эл. почта: doctorhasanov@yahoo.com

²Научный центр здоровья детей РАМН, 119261, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62; тел.: +7(499) 134-03-41; факс: +7(499)134-04-88; эл. почта: bershova@nczd.ru

Обобщена информация о состоянии внеклеточного матрикса (ВМ) при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рассмотрено участие различных групп регуляторов белков ВМ (коллагена I, III типов и фибронектина) в развитии фиброза миокарда при хронической сердечной недостаточности.

Анализируется роль матриксных металлопротеиназ (ММП) в деградации компонентов ВМ. Обсуждаются вопросы взаимоотношений ММП и их тканевых ингибиторов в процессах выраженности фиброзных и структурных изменений в сердце.

Ключевые слова: Хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, внеклеточный матрикс, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

ВВЕДЕНИЕ. Развитие острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) и поиск новых эффективных средств терапии данных состояний остаются актуальной медико-биологической проблемой. Сердечная недостаточность (СН) как исход многих сердечно-сосудистых заболеваний характеризуется морфологическими и функциональными расстройствами сердца в ответ на повреждающие перегрузки и нейроэндокринные влияния. При формировании СН ткань миокарда претерпевает существенную перестройку, сопровождающуюся изменениями функции органа. Основной мишенью тканевой реконструкции являются кардиомиоциты и стромальные элементы. ХСН рассматривается как синдром, развивающийся вследствие нарушения систолической и/или диастолической функции миокарда [1, 2]. Прогрессирование дисфункции сердца сопровождается изменениями геометрии и архитектуры миокарда, увеличением содержания коллагена и фиброзной ткани во внеклеточном матриксе (ВМ), которые могут определяться как ремоделирование [3, 4]. До недавнего времени при изучении функции сердца большинство исследователей особое внимание уделяли кардиомиоцитам, а ВМ рассматривали как промежуточную среду, осуществляющую функции транспорта газов, ионов и метаболитов между цитоплазмой кардиомиоцитов и кровью.

Работы последних лет убедительно показывают, что ВМ, как составной элемент стромы, выполняет не только функцию опора для клеток, но и играет динамическую роль в метаболических процессах, влияющих на клеточную

* - адресат для переписки

пролиферацию, дифференциацию, апоптоз, а также депонирует биологические активные факторы роста [5]. Дegrадация компонентов ВМ осуществляется матриксными металлопротеиназами (ММП), обладающими протеолитической активностью. ММП секретируются в межклеточное пространство и функционируют в физиологических условиях. ММП активно участвуют в процессах ремоделирования ВМ, разрушая такие его компоненты, как коллаген, эластин, фибронектин, гликозаминогликаны, что позволило считать эти ферменты эффекторами ремоделирования [6]. Экспрессия ММП регулируется условиями тканевой перестройки и их естественными тканевыми ингибиторами (ТИММП). Клиническое значение циркулирующих в кровотоке ММП и ТИММП у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями изучено недостаточно. Особый интерес представляет выяснение роли изменения межклеточной среды в процессах развития и формирования ХСН. Актуальность изучения состояния ВМ при нарушении кровообращения определяется преимущественно тем, что позволяет оценить выраженность фиброзных и структурных изменений, выявить миокардиальный резерв и функциональные дисфункции сердца в патогенезе клинических проявлений ХСН.

Результаты исследований последних лет показали, что ВМ миокарда имеет весьма сложную организацию, собственную систему регуляции и воспроизведения, а также способен быстро реагировать на изменения нагрузки на сердце. Установлено, что изменение структуры ВМ имеет немаловажную роль в эмбриогенезе, ангиогенезе, инволюции тканей, заживлении ран, а также при патологических состояниях, связанных с деградацией его белков [7-9]. Рядом авторов убедительно показано, что ВМ играет независимую и существенную роль в прогрессировании сердечной недостаточности [10-13].

Началом исследования в этом направлении послужило обнаруженное отечественными учеными Д.С. Саркисовым и соавт. (1966) влияние изменений соединительной ткани на функцию гипертрофированного миокарда [14]. Морфологически такие изменения характеризовались увеличением содержания в миокарде коллагена и фиброзной ткани. Позже было продемонстрировано, что при острой и хронической перфузии миокарда, действии токсических агентов и некоторых врожденных патологических состояниях отмечается избыточное накопление фибриллярного коллагена в интерстиции и рост внеклеточного матрикса [15]. Доказана прямая связь между содержанием фибриллярного коллагена и жесткостью миокарда. Показано, что развитие фиброза может сопровождаться нарушением механических усилий и изменением сократительных свойств миокарда как во время систолы, так и диастолы [16]. Анализ литературных данных позволяет констатировать, что фиброз является обязательным компонентом ремоделирования сердечной мышцы при самых различных патологических состояниях.

1. СТРУКТУРА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА МИОКАРДА.

Сердечная мышца, как известно, состоит из двух компонентов – кардиомиоцитов, которые составляют примерно 70-75% общего объема, и внеклеточного пространства, на долю которого приходится 25-30%. Установлено, что основу внеклеточного пространства составляет многокомпонентная система, включающая коллагеновую сеть и связующая в единое целое кардиомиоциты, фибробласты, нервы и сосуды [17].

Коллагеновая сеть как составной элемент стромы, окружая кардиомиоциты, поддерживает форму сердца, предотвращая разрыв или аневризмы полостей, а также определяет упругость миокарда во время систолы и диастолы. Основная часть коллагеновых волокон сердца состоит из коллагенов I и III типов. Кроме них, ВМ миокарда содержит коллаген IV типа, локализованный в сосудистой стенке. Он играет ключевую роль в определении механических свойств сосудов. Коллаген VI типа присутствует только в миокарде новорожденных. Свойства основных типов коллагена определяют растяжимость миокарда: так, коллаген I типа

характеризуется наибольшей упругостью, а коллаген III типа эластичностью. По данным [17] 85% общего коллагенового белка миокарда составляет коллаген I типа, 11% - коллаген III типа. Коллагены I и III типа синтезируются в активированных фибробластах и эндотелиоцитах, коллаген IV типа – в перицитах.

Принято считать, что соотношение коллагенов I и III типов в физиологических условиях достаточно стабильно и является одной из основных характеристик ВМ. При патологических процессах преобладание коллагена III типа в ВМ сочетается с повышением растяжимости, т. е. свойством сердца увеличивать объем его камер, а коллагена I типа с повышением упругости миокарда. Фиброз миокарда сопровождается преимущественным накоплением коллагена I типа [18]. Предполагается, что первичное поражение ВМ даже при интактных кардиомиоцитах может быть причиной СН [19]. Избыточный фиброз может не только нарушать снабжение кардиомиоцитов кислородом и субстратами, но и затруднять электрический контакт между ними. По мнению В.И. Капелько, изменения ВМ определяют патогенез кардиомиопатий (КМП) [6]. Автор предполагает, что дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется повышением растяжимости, в то время как гипертрофическая (ГКМП) и особенно рестриктивная кардиомиопатии (РКМП) – её снижением.

Белки ВМ сердца связываются с внутриклеточными белками с помощью различных протеинов и гликопротеинов сарколеммы. К ним относятся дистрофин, связывающий актиновые нити миофибрилл с внеклеточным белком мерозином, и специализированные белки – интегрины, представляющие гетеродимерные рецепторы сарколеммы. Они осуществляют связь фибронектина с клетками через систему белков – винкулина, спектрина и α -актинина [20, 21]. Посредническая функция интегринов подразумевает, что увеличение количества коллагенов в ВМ должно сопровождаться пропорциональным повышением содержания этих белков, что может быть показателем степени фиброза миокарда. ВМ миокарда содержит также ламинин и фибронектин. Ламинин участвует в связывании сарколеммы со стенкой сосудов. Фибронектин тесно связан с плазмолеммой фибробластов, макрофагов и миоцитов, осуществляя их связь с коллагеновой сетью. Кроме того, во ВМ содержится тубулин, виментин, винкулин и талин, физиологические и патологические функции которых полностью не изучены [22].

2. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА И РАСПАДА БЕЛКОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА.

В физиологических условиях существует равновесие между синтезом и распадом коллагена, предотвращающее развитие фиброза в ВМ. Любое изменение структуры ВМ означает нарушение устойчивого баланса между скоростями синтеза и деградации его белков [23]. Содержание коллагена в ВМ находится под влиянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), компоненты которой циркулируют в крови и находятся в тканях. *In vitro* ангиотензин II стимулирует фибробласты и синтез коллагена [24]. Циркулирующий ангиотензин II (AT_{II}) связывается с рецепторами ангиотензина I (AT_I) на мембране фибробластов, что сопровождается повышением уровня тканевого фактора роста ($TGF-\beta$). Последний стимулирует продукцию и депонирование коллагена и фибронектина в ВМ. Именно этому фактору приписывается ключевая роль в экспрессии генов белков ВМ [25]. Yoo K.H. и соавт. полагают, что они могут являться модуляторами фиброза сердца [26]. По мнению Aleksander и соавт., ангиотензин II осуществляет свой эффект на ВМ, повышая продукцию эндотелина [27]. Наряду с усилением синтеза коллагена ангиотензин II одновременно снижает активность матриксных металлопротеиназ [25].

Большое значение в содержании коллагена в ВМ отводится локальной экспрессии ангиотензина II в эндокарде, проводящей системе и правом предсердии. Особенно высока его концентрация в клапанах. В миокарде человека наряду с ангиотензин превращающим ферментом (АПФ) содержится химаза, которая также превращает ангиотензин I в ангиотензин II. Её концентрация

наиболее высока в желудочках, содержание АПФ выше в предсердиях. Результаты работ, посвященных изучению регуляции обмена коллагена РААС, неоднозначны. По сведениям одних авторов, фиброз при гипертрофии уменьшается при применении ингибиторов АПФ [28], по данным других, – ингибиторы АПФ способны уменьшать степень гипертрофии, не влияя на синтез коллагена [29].

Существенная роль в регуляции синтеза белков ВМ отводится оксиду азота, который в больших количествах продуцируется в очагах повреждения. Однако, механизм его действия к настоящему времени не вполне ясен. Известно, что основным источником NO-синтазы являются эндотелиоциты, которые неясным образом противостоят действию ангиотензина II на синтез коллагена, предотвращая развитие избыточного фиброза в физиологических условиях. Предполагается, что в процессе экспрессии коллагена NO-синтаза в естественных условиях противостоит действию ангиотензина II, принимая тем самым участие в регуляции синтеза и распада коллагена ВМ. Источником оксида азота при патологических состояниях может быть и индуцибельная NO-синтаза (iNO-синтаза), продуцируемая активированными макрофагами [30]. В отличие от эндотелиальной NO-синтазы, iNO-синтаза, с одной стороны, участвует в активации фибробластов, с другой - обладает цитотоксическим эффектом и, по-видимому, участвует в частичном разрушении клеток ВМ [31].

Влияние иммунной системы на регуляцию обмена коллагена при воспалительных процессах в сердце остается не изученным. Предполагается, что паракринное действие провоспалительных цитокинов может привести к изменению метаболизма ВМ, развитию фиброза и ремоделированию левого желудочка [32, 33]. Поскольку роль воспаления миокарда признана в развитии целого ряда заболеваний сердца, выяснение взаимодействия между иммунной системой, миокардиальными клетками и компонентами ВМ представляется наиболее интересным и требует своего дальнейшего изучения.

Процесс обновления ВМ осуществляется также гормонами надпочечников: дезоксикортикостероном и альдостероном, которые стимулируют синтез коллагена в сердечных фибробластах [34] и непосредственно участвуют в нарушении структуры ВМ при воспалительных поражениях миокарда, а также эстрогеном и гормоном роста; фибробласты миокарда являются клеточными мишенями для простагландинов [35].

Такая комбинация местных и общих регуляторных факторов позволяет полагать, что ВМ миокарда весьма чутко реагирует на различные возникающие ситуации, а нарушения в ВМ имеют различный характер и зависят от повреждающего фактора. Так, изменения нагрузки на сердечную мышцу, сопровождающиеся увеличением силы сокращения, требуют соответствующего уплотнения коллагеновой сети, которое приводит к возникновению реактивного или добавочного фиброза [36]. Гипоксическое ишемическое повреждение миокарда сопровождается некрозом кардиомиоцитов, на месте которых развивается репаративный фиброз, при этом появившиеся коллагеновые волокна заполняют место кардиомиоцитов. При воспалении характер фиброза, скорее всего, комбинированный, поскольку повреждаются как кардиомиоциты, так и сама коллагеновая сеть. В любом случае развитие фиброза в ВМ представляет неотъемлемую часть ремоделирования миокарда [6].

3. ММП: КЛАССИФИКАЦИЯ, СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ.

Семейство ММП – это группа родственных по структуре цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в деградации базальной мембраны и ВМ. Эти белки экспрессируются во всех тканях и на всех стадиях онтогенеза [5]. Они секретируются в неактивной форме в межклеточное пространство, где активируются под действием других протеаз и функционируют в физиологических условиях тканевой перестройки. ММП как полифункциональные белки участвуют в механизмах ангиогенеза и апоптоза. ММП единственные протеолитические ферменты, способные денатурировать фибриллярные

коллагены. Коллагенолитическая активность матриксных протеиназ впервые была обнаружена в 1962 году [37]. С тех пор семейство ММП росло и на сегодняшний день составляет 28 ферментов. ММП “пронумерованы” [38] и в зависимости от структур и/или субстратной специфичности выделяют 5 подсемейств [39]. Группы ММП включают коллагеназы (ММП-1, -8 и ММП-13), стромелизины (ММП-3 и -10), матрилизины (ММП-7 и -26), мембранный тип ММП (МТ-ММП, ММП-1 и ММП-8) и желатиназы (ММП-2 и ММП-9). Матриксные металлопротеиназы обладают некоторыми сходными свойствами: они имеют общие участки аминокислотной последовательности, синтезируются в виде неактивных проферментов и требуют цинк в качестве кофактора.

Молекулы всех ММП имеют несколько доменов (рис. 1). N-терминальный сигнальный домен способствует экспорту белка через цитоплазматическую мембрану в межклеточное пространство. Расположенный рядом с сигнальным, пропептидный домен сохраняет ММП в латентной форме и отщепляется при протеолитической активации фермента.

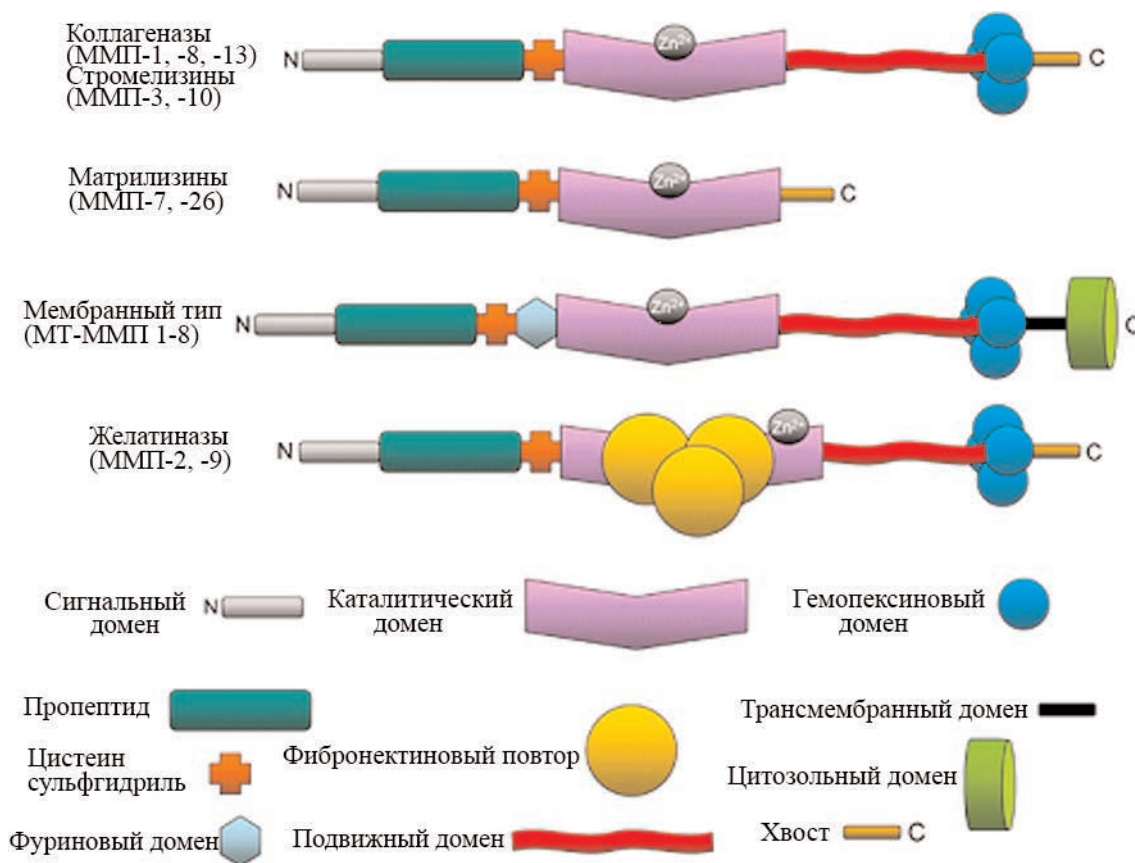


Рисунок 1.

Структура ММП (по [42] с изменениями).

Последовательность доменов, начиная с N-терминала: сигнальный домен, пропептидный домен, цистеин-сульфгидрильный домен, фуриновый домен (имеется только у МТ ММП), каталитический домен, подвижный закрепляющий домен, гемопексиноподобный домен, трансмембранный и цитоплазматический домены. Последние 2 домена содержатся только в МТ ММП.

Все ММП продуцируются с пропептидным доменом в неактивной форме и активируются в межклеточном пространстве.

Коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13); Стромелизины (ММП-3, ММП-10);
Матрилизины (ММП-7, ММП-26); Мембранный тип ММП (МТ ММП-1, МТ ММП-8);
Желатиназы (ММП-2, ММП-9).

Эндопептидазную активность ММП осуществляет каталитический домен, который включает в себя консервативную аминокислотную последовательность с тремя остатками гистидина, связанными с ионом цинка. В отличие от других металлопротеиназ, каталитическая область желатиназ ММП-2 и ММП-9 имеет в своем составе три фибронектина, позволяющих им связываться с денатурированным коллагеном-желатином [40]. ММП-2 и ММП-9 относятся к одному подсемейству ферментов, которые обладают сходной субстратной специфичностью. Тем не менее они выполняют разные функции. ММП-2 в отличие от ММП-9, стромелизинов и коллагеназ экспрессируется в основном в гладкомышечных и эндотелиальных клетках. ММП-9 вырабатывается клетками воспаления и экспрессируется в поврежденных артериях, благодаря чему фермент является маркером системного воспаления. Расположенный между пропептидом и каталитическим доменом цистеин сульфгидрил, способствует экспрессии неактивной формы ММП (проММП). Negase полагает, что расщепление цистеина является общим механизмом активации всех ММП. Этот важный остаток цистеина и каталитический домен характерны для всех ММП [41].

Подвижный закрепляющий домен, соединившийся с каталитическим центром, отвечает за ассоциацию ММП со специфическими компонентами ВМ и клеточной мембраной. Гемопексиноподобный С-концевой домен имеющийся у всех ММП, за исключением матрилизина (ММП-7 и ММП-26), обеспечивает связывание этих протеиназ с ингибиторами и белками ВМ. Дополнительно к цитоплазматическому домену МТ-ММП содержат трансмембранный пептид, осуществляющий связь с плазматической мембраной, а также фуриновый домен, обеспечивающий внутриклеточную активацию [42].

Субстратная специфичность семейства ММП в ВМ разнообразна. Наибольшей активностью в отношении коллагеновой молекулы обладает ММП-1. ММП-1 расщепляет коллагеновую молекулу на два фрагмента, которые подвергаются дальнейшему распаду при активном действии желатиназ - ММП-2 и ММП-9. Внеклеточными мишенями ММП-2 могут быть также такие матриксные белки, как ламинин, эластин, коллаген IV типа и фибронектин. Распад этих белков может привести к нарушению адгезии и коммуникации клеток. Кроме того, ММП-2 специфично взаимодействует с фрагментами коллагена I типа, а ММП-9 – с коллагеном IV типа и эластином. Стромелизины разрушают протеогликаны, фибронектин, ламинин и желатин. Мишенью ММП-12 является эластин [42].

ММП стимулируются провоспалительными цитокинами [43]. Такие цитокины, как фактор некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкин-1 (IL-1) значительно влияют на экспрессию и активацию коллагеназ в человеческих фибробластах. Подобным образом IL-1 β стимулирует экспрессию и активность ММП-2 в сердечных капиллярных эндотелиоцитах [44] и фибробластах [45].

Активность ММП может регулироваться на уровнях генной транскрипции и непосредственно тканевыми ингибиторами (ТИММП). Большинство работ, касающихся ММП, посвящено изучению связи полиморфизма генов для ММП с наличием и тяжестью проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [46]. Показано, что вариации промоторной части гена, контролирующего ММП-9, связаны с заболеваниями сердца [47, 48]. Гены, координирующие активность ММП, находятся под влиянием основного фактора роста фибробластов на уровне транскрипции. Так, обработка фибробластов сердца человека основным фактором роста фибробластов способствовала повышению уровня мРНК коллагеназ и их секреции, а их обработка трансформирующим фактором роста (TGF- β) повышала уровни мРНК коллагена I и ТИММП, а также подавляла секрецию коллагеназ [49]. Именно поэтому особенно значимы исследования генетического аппарата клетки, регулирующего продукцию и распад белков ВМ. Актуальность этих вопросов возрастает в связи с современными представлениями о медико-генетической диагностике наследственных болезней сердца. Эти механизмы могут приводить к сходным дезорганизационным проявлениям в ВМ и быть характерными для развития многих заболеваний сердца.

В последнее время в рамках активно развиваемого направления генетической кардиологии к наследственным болезням сердца относят многофакторные патологические состояния, при которых их клинический фенотип может быть результатом действия нескольких генетических локусов – “генных ассамблей”. Так, при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) обнаружены мутации генов двух взаимосвязанных кардиомиоцитарных белков – дистрофина и десмина, а также матриксного белка мерозина [50, 51], что может сопровождаться нарушением передачи усилия с актиновых нитей кардиомиоцита на матрикс и обратно. В 1999 году была доказана связь изолированной ДКМП с мутацией гена ламинина [52]. Помимо перечисленных выше, у таких больных к настоящему времени описана мутация гена метавинкулина [53].

Большинство генов, описанных выше в качестве причин ДКМП, кодируют структурные и цитоскелетные белки, которые способствуют передаче силы сокращения от саркомера к межклеточному пространству и соседним миоцитам, а также отвечают за поддержание целостности кардиомиоцитов. В результате наличие дефектных структурных белков может нарушить передачу усилия, развиваемого миофибриллами на структуры ВМ [54].

В отличие от ДКМП при гипертрофической КМП (ГКМП) были найдены мутации генов, кодирующих тяжелую и лёгкую цепь β -миозина [55], тропонина Т [56, 57], тропонина I [58], α -тропомиозина [59, 60], актина и тайтина [61]. Начальные повреждения при данном заболевании, скорее всего, связаны не с белками ВМ, а с саркомерными белками кардиомиоцитов [62, 63]. Соответственно дефект структурных белков кардиомиоцитов приводит к развитию кардиомиопатии с дилатационным фенотипом, а дефект сократительных белков - к кардиомиопатии с гипертрофическим фенотипом.

Тканевые ингибиторы (ТИММП) являются естественными ингибиторами матриксных металлопротеиназ. Это семейство, состоящее из 4 ферментов, представляет собой небольшие белки (<23 кДа), которые ингибируют активность ММП, связываясь с ними в соотношениях 1:1 [64]. Все ТИММП состоят из большого N-концевого домена и маленького C-концевого домена. Для проявления ингибиторной активности ТИММП взаимодействуют с активным центром ММП, причем за это отвечает высоко устойчивая аминокислотная последовательность N-концевого домена ингибитора. ТИММП не специфичны для какой-либо определенной ММП, хотя ТИММП-2 показывает некоторую степень предпочтения для ММП-2, а ТИММП-1 для ММП-9 [65].

Как ММП, так и ТИММП экспрессируются во многих органах и тканях, в том числе все четыре были найдены в сердце. Экспрессия ТИММП-1 в миокарде вызывается различными стимулами, включая провоспалительные цитокины и ангиотензин I, в то время как индукция ТИММП-2 в сердце носит конститутивный характер [49]. ТИММП-3 к настоящему времени найден исключительно во ВМ сердца [66] и может считаться маркером его конечной дифференцировки. ТИММП-4 вместе с ММП-2 присутствует в сердце [67], в основном, во внутриклеточном пространстве тонких миофламентов саркомеров [68]. Некоторые авторы [69] предполагают, что ТИММП-4 может играть существенную протективную роль против оксидативного стресса и, по мнению Gomez и соавт., он участвует в сохранении целостности ВМ [70]. Все ТИММП обладают большим структурным сходством, для них характерны специфические биохимические особенности и физиологические функции.

Совместная локализация и экспрессия ММП и ТИММП в миокарде дает основание предполагать, что активность ММП регулируется их ингибиторами на уровне как гена, так и белков. Наличие комплекса ММП/ТИММП показывает, что активация этой системы в ВМ может быть вызвана факторами, либо снижающими фоновую активность ТИММП, либо повышающими активность ММП, а также факторами, действующими синергично, т.е. ингибирование активности ТИММП сочетается с одновременной активацией ММП.

4. ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА.

Исследований, в которых изучалась бы клиническая значимость концентраций ММП и ТИММП, при сердечно-сосудистых заболеваниях крайне мало. Повышение уровня циркулирующей ММП-2 обнаружено в сыворотке крови у больных с острым коронарным синдромом, её максимальный уровень отмечался при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии [71]. Увеличение общей активности ММП установлено в миокарде больных с ДКМП; у пациентов с артериальной гипертонией выявлена прямая зависимость сывороточного уровня ММП-1 от показателей гемодинамики правого желудочка [16]. Опубликованы результаты проспективного наблюдения за 1127 больными с коронарной болезнью сердца, у которых повышение концентрации ММП-9 в плазме крови коррелировало с летальным исходом [46].

Гомеостаз ВМ является важным фактором для нормальной структуры и функции сердца. Если синтез коллагена регулируется разными факторами, то развитие фиброза зависит от баланса между ММП и их тканевыми ингибиторами [32]. Информации о влиянии ММП и ТИММП на морфологические процессы ремоделирования миокарда и увеличение содержания в миокарде коллагена и фиброзной ткани чрезвычайно мало, и она имеет противоречивый характер. Так, в литературе имеются противоречивые данные о влиянии ММП и ТИММП на развитие фиброза при кардиомиопатиях. Picard и соавт. обнаружили выраженную экспрессию ММП-1 в плазме крови у больных ДКМП, которая ассоциировалась с повышением соотношения ММП-1/ТИММП-1, что свидетельствовало об активации коллагенолитических процессов [72]. Авторы предполагают, что экспрессия ММП-1 при ДКМП свидетельствует о роли фермента в процессе разрушения коллагенового каркаса миокарда у таких больных. Jordan и соавт. выявили у пациентов с ДКМП снижение уровня ММП-1 на фоне повышения содержания ТИММП-1 и снижение соотношения ММП-1/ТИММП-1 при прогрессирующей сердечной недостаточности [12]. По их мнению, снижение содержания ММП-1 имеет негативное прогностическое значение в течении ХСН. Исследование содержания в крови ТИММП-1 у пациентов с “гипертоническим сердцем” при гипертонической болезни показало, что этот ингибитор предсказывает диастолическую дисфункцию и является ранним маркером преклинических форм СН [73]. Эти примеры подтверждают прогностическое значение плазменного содержания ТИММП как показателя наличия фиброза на разных стадиях развития ХСН.

Результаты наших исследований показали, что у пациентов с недостаточностью кровообращения (НК) I стадии при ДКМП концентрация ММП-1 в сыворотке крови была повышена в 5 раз по сравнению с контрольной группой детей, что сопровождалось значительным снижением содержания ТИММП-1 [74]. При этом у пациентов с НК IIБ-III стадии выявлено уменьшение уровня ММП-1 и увеличение содержания ТИММП-1. Можно предположить, что повышение активности ММП-1 и снижение ТИММП-1 при наименьшей степени выраженности НК является признаком активации коллагенолитических процессов и свидетельствует о разрушении коллагеновой сети. Поскольку ММП-1 имеет наибольшее родство к коллагену I типа, не исключено, что расщеплению в большей степени подвергается именно коллаген этого типа. В результате дезорганизации коллагена I типа у больных происходит изменение соотношения коллагенов в сторону увеличения коллагена III типа, обладающего высокой эластичностью, что способствует улучшению растяжимости миокарда, и, вероятно, на начальной стадии ХСН является адаптивным механизмом. Снижение соотношения ММП-1/ТИММП-1 у детей с НК IIБ-III стадии способствует развитию фиброза, который сопровождается нарушением систолической и диастолической функций. Следовательно, фиброз из фактора компенсации на начальных стадиях НК становится важным фактором патогенеза постепенно нарастающей ХСН при ДКМП.

Согласно современным представлениям, ММП-2 расценивается также как внутриклеточный фермент, обеспечивающий протеолиз ряда сократительных белков, в том числе Тр I и легких цепей миозина, локализованных в тонких миофиламентах кардиомиоцитов (рис. 2). Дегградация основного компонента саркомера типа ТрI и миозина легких цепей отмечена в эксперименте при острой ишемии/реперфузии сердца у крыс [42]. Предполагается, что продукты распада сократительных белков могут вызвать аутоиммунные ответы и последующий каскад воспаления [75]. По-видимому, во внутриклеточном пространстве ММП-2 могут быть активизированы с помощью пероксинитритов (ONOO^-) – продуктов взаимодействия супероксид-аниона и NO , – не требуя расщепления пропептидного домена [76]. При этом низкий уровень ONOO^- (0,3-10 мкМ) активизирует ММП-2, а концентрации, превышающие 100 мкМ, инактивирует её. Присутствие продуктов оксидативного стресса (ONOO^-) и клеточного глутатиона разрушает цистеин и его закрепление с каталитическим доменом, который приводит к активации ММП-2 во внутриклеточном пространстве. Внеклеточная протеолитическая активация ММП-2 с помощью ММП/ТИММП или других протеаз осуществляется удалением пропептидного домена, приводящего к активации ММП-2 во ВМ.

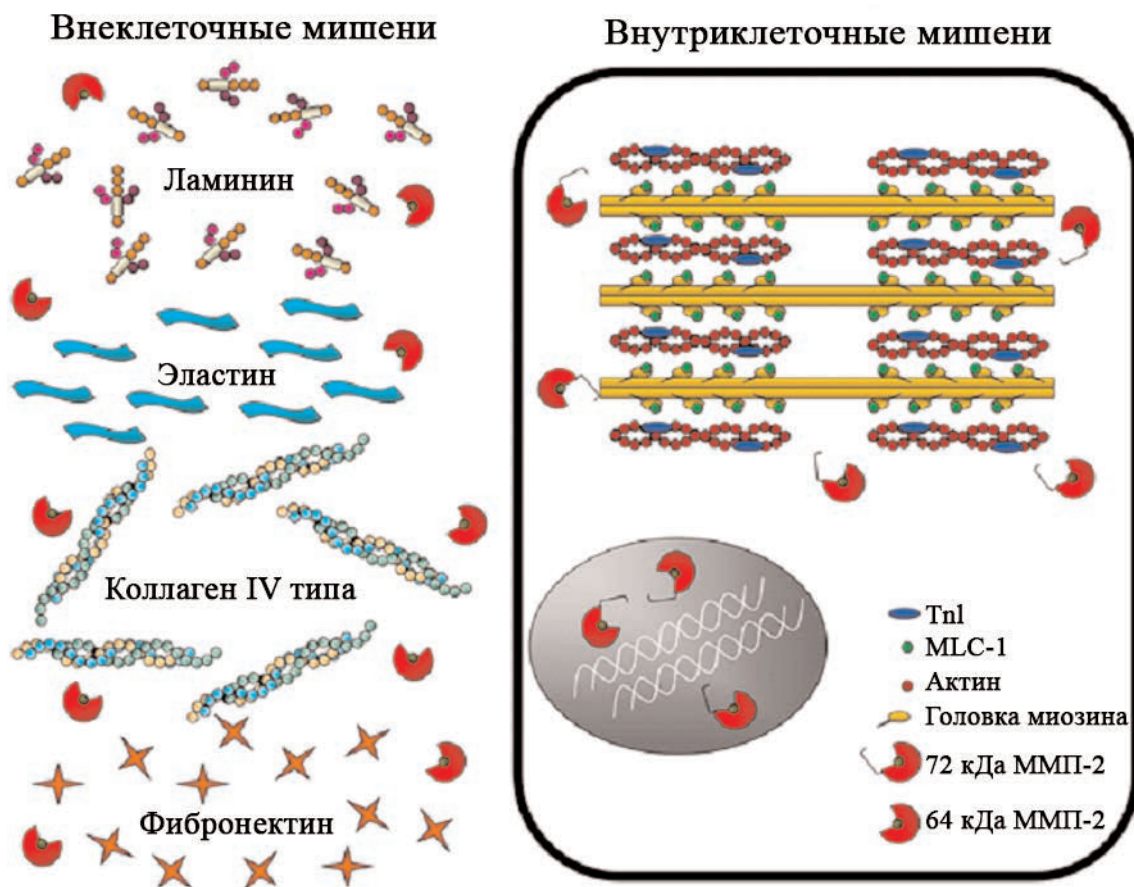


Рисунок 2.

Мишени ММП-2 в сердце (по [42] с изменениями).

Внеклеточные мишени, Внутриклеточные мишени: Ламинин, Эластин, Коллаген IV типа, Фибронектин, Тропонин I (ТрI), Легкой цепи миозина, Актин, Головка миозина, ММП-2 (72 кДа), ММП-2 (64кДа).

Положение о том, что активация ММП-2 внутри клеток играет существенную роль в деградации внутриклеточных белков при острых поражениях миокарда, тогда как экспрессия ММП-2 и других ММП и репрессия ТИММП разрушают структуры внеклеточного матрикса и являются начальным этапом в ремоделировании миокарда, получило в настоящее время экспериментальное подтверждение [9]. Все эти факты дают основание изменить парадигмы в отношении ММП как протеазы со строго внеклеточными действиями и указывают также на её внутриклеточную активность.

В общепринятом представлении для формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний характерным является нарушение функции эндотелия сосудов, сопровождающееся региональными расстройствами гемодинамики, что влечет за собой функциональные изменения эндотелия с нарушением синтеза и высвобождения NO. Последний, включаясь в цепь негативных реакций, стимулирует образование активных форм кислорода (АФК), индуцирующих, в свою очередь, увеличение синтеза адгезивных молекул, увеличение продукции различного рода факторов роста, повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразования [77, 78]. АФК, обладая цитотоксическим эффектом, принимают участие в разрушении коллагена и клеток ВМ, в том числе и макрофагов [79].

Среди патогенных эффектов, обусловленных избыточной продукцией АФК, отмечают также активацию процессов апоптоза [80, 81]. Как показали ультраструктурные исследования, при кардиоваскулярной патологии различной этиологии апоптоз выявляется в кардиомиоцитах, фибробластах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [82]. Общей “типовой” реакцией апоптоза оказывается усиление синтеза проапоптотического белка-Fas/APO-1. Экспрессия этого белка отмечена при ДКМП у детей с недостаточностью кровообращения (НК) IIБ-III стадии [83]. Авторами показано, что у больных с ранней стадией НК апоптоз протекает по митохондриальному пути. При этом к механизмам, сопровождающим высвобождение митохондриальных апоптотических факторов, относят оксидативный стресс, обусловленный в том числе и снижением активности Mg-зависимой супероксиддисмутазы. Гибель кардиомиоцитов путем апоптоза обуславливает дезинтеграцию мышечных волокон в результате элиминации сердечных миоцитов по ходу мышечных волокон, что ведет к развитию фиброза, изменению архитектоники миокарда и нарушению его сократимости [84]. Существует также предположение о ядерной локализации ММП-2 и ММП-3 [85]; последним отводится роль индукторов проапоптотических стимулов при окислительном стрессе. Однако, эти функции ММП-2 и ММП-3 полностью не объяснены.

Charman и Spinale показали, что при наличии прогрессирующего репаративного фиброза может возникнуть своеобразный порочный круг во взаимоотношениях между кардиомиоцитами и коллагеновой сетью [86]. Неизбежно возникающие (вследствие нарушения микроциркуляции из-за сдавления капиллярной сети миокарда) коллагеновые фибриллы могут быть фактором, провоцирующим гибель новых кардиомиоцитов. Подобное предположение высказали Schulz и соавт., которые считают, что возросшая упругость ВМ повышает нагрузку на кардиомиоциты, которые в силу разных причин не могут ответить адекватной гипертрофией [12]. При этом ядра увеличиваются в объеме, но их плотность уменьшается. Эти данные позволяют предполагать, что нарушение обновления белков кардиомиоцитов и их гибель вновь стимулируют заместительный фиброз.

Несомненное значение для выяснения структурных механизмов ремоделирования сердца имеет количественный морфофизиологический анализ паренхиматозно-стромальных взаимоотношений. Поскольку между паренхимой и стромой существуют регулирующие взаимодействия, в которых кардиомиоциты играют ведущую роль, можно полагать, что апоптотическая гибель кардиомиоцитов способствует диффузной активации синтеза белка в фибробластах и

новообразованию коллагена. Считается, что фиброобразование миокарда является одной из важнейших биологических детерминант фатального исхода при ремоделировании сердца в условиях застойной сердечной недостаточности [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Всё вышеизложенное позволяет говорить о принципиально новом понимании роли ВМ и системы его химических регуляторов в развитии патологических процессов в сердце. Накопленный многочисленный материал позволяет достаточно обоснованно утверждать, что комплекс ММП/ТИММП является ключевым в гомеокинезе физиологических процессов в сердце, реализуемых на уровне субклеточных структур клетки или ткани. Значимость биорегуляторов физиологической деятельности сердца отражает организацию поливариантной системы химической регуляции экстрацеллюлярного матрикса, которые обеспечивают механические свойства миокарда. Однако конкретные этапные звенья патохимических и патоморфологических процессов, происходящих в ВМ, и степень участия системы их регуляции при заболеваниях сердца представляются далеко не определенными. Дальнейшее изучение взаимосвязанных звеньев химической регуляции состояния ВМ позволит определить новые “мишени” фармакологического воздействия и современную стратегию лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мареєв В.Ю.* (2001) Кардиология, **41**(12), 4-11.
2. *Francis G.S.* (2001) Am. J. Med., **110**, S37-S46.
3. *Francis G.S.* (2007) Physiol. Rev., **87**, 1285-1342.
4. *Wilson E.M., Spinale F.G.* (2001) Ann. Med., **33**, 623-634.
5. *Соболева Г.М., Сухих Г.Т.* (2007) Акушерство и гинекология, №1, 5-8.
6. *Капелько В.И.* (2000) Кардиология, **40** (9), 78-90.
7. *Simko F., Pelouch V., Torak J., Luptak I., Matuskova J., Pechanova O., Babal P.* (2005) J. Biomed. Sci., **12**, 103-111.
8. *Vanhoutte D., Schellings V., Pinto Y., Heymans S* (2006) Cardiovasc. Res., **69**, 604-613.
9. *Vu T.H., Werb Z.* (2000) Genes Dev., **14**, 2123-2133.
10. *Brauer P.R.* (2006) Frontiers in Bioscience, **11**, 447-478.
11. *Deschamps A.M., Spinale F.G.* (2005) Current Opin. in Cardiol., **20**, 211-216.
12. *Jordan A., Roldan V., Garica M., Monmeneu J., de Burgos F.G., Lip G.Y.H., Marin F.* (2007) J. Intern. Med., **262**, 385-392.
13. *Schulz R.* (2007) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., **47**, 211-242.
14. *Саркисов Д.С., Арутюнов В.Д., Крымский Л.Д., Рубецкий Л.С.* (1966) Гипертрофия миокарда и ее обратимость Медицина, Москва.
15. *Weber K.T., Jalil J.E., Janicki J.S., Pick R.* (1989) Am. J. Hypertens., **2**, 931-937.
16. *Хежева Ф.М.* (2007) Металлопротеиназная активность и её связь с массой миокарда и диастолической функцией сердца у больных артериальной гипертонией. Автореф. дисс. кан. наук. ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва.
17. *Miner E.C., Miller W.L.* (2006) Mayo. Clin. Proc., **81**, 71-76.
18. *Pauschinger M., Knopf D., Petschauer S., Doerner A., Poller W., Schwimmbeck P.L., Köhl U., Schultheiss H.P.* (2000) Circulation, **102** (9), E66.
19. *Maisch B.* (1996) Cardiology, **87**, Suppl. 1, 2-10.
20. *Messina D.A., Lemanski L.F.* (1994) J. Mol. Cell. Cardiol., **26**, 937-941.
21. *Shiraishi I., Simpson D.G., Carver W., Price R., Hirozane T., Terracio L., Borg T.K.* (1997) J. Mol. Cell. Cardiol., **29**, 2041-2052.
22. *Heling A., Zimmermann R., Kostin S., Maeno Y., Hein S., Devaux B., Bauer E., Klovekorn W.P., Schlepper M., Schaper W., Achaper J.* (2000) Circ. Res., **86**, 846-853.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

23. *Laurent G.L., Bates P.C., Sparrow M.C., Milward D.J.* (1978) *Biochem. J.*, **176**, 417-419.
24. *Schnee J.M., Hsueh W.A.* (2000) *Cardiovasc. Res.*, **46**, 264-268.
25. *Brilla C.G., Maisch B., Rupp H., Funck R., Zhou G., Weber K.T.* (1995) *Herz.*, **20**, 127-134.
26. *Yoo K.H., Thornili B.A., Wolstenholme J.T., Chevalier R.L.* (1998) *Am. J. Hypertens.*, **11**, 715-722.
27. *Aleksander B.T., Cockrell K.L., Rinewalt A.N., Herrington J.N., Granger J.P.* (2001) *Am. J. Physiol.*, **280**, 1388-1392.
28. *Гуревич М.А.* (2005) *Клин. медицина*, **83** (9), 4-9.
29. *Березин А.Е.* (2004) *Клин. медицина*, **80** (5), 7-15.
30. *Spyrou N., Philpot J., Foale R., Camici P.G., Muntoni F.* (1998) *Am. Heart. J.*, **36**, 474-476.
31. *Moncada S., Higgs E.A.* (1995) *FASEB J.*, **9**, 1415-1428.
32. *Pauschinger M., Chandrasekharan K., Li J., Poller W., Noutsias M., Tschope C., Schultheiss H.P.* (2004) *Eur. Heart J.*, **4**, 149-153.
33. *Banerjee I., Yekkala K., Borg T.K., Baudino T.A.* (2006) *Interact. Integrat. Cardiol.*, **1080**, 76-84.
34. *Rombouts K., Vielant A., Hellemans K., Schuppan D., Geerts A.* (2001) *Br. J. Pharmacol.*, **134**, 224-232.
35. *Funck R., Wilke A., Rupp H., Brilla C.G.* (1997) *Adv. Exp. Med.*, **432**, 35-44.
36. *Ahokas R.A., Sun Y., Bhattacharya S.K., Gerling I.C., Weber K.T.* (2005) *Circulation*, **111**, 51-57
37. *Gross J., Lapiere C.M.* (1962) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **48**, 1014-1022.
38. *Hooper N.M.* (1994) *FEBS Lett.*, **354**(1), 1-6.
39. *Nagase H., Woessner J.* (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 21491-21494.
40. *Morgunova E., Tuuttila A., Bergmann U., Isupov M., Lindqvist Y., Schneider G.* (1999) *Science*, **284**, 1667-1670.
41. *Nagase H.* (1999) *J. Biol. Chem.*, **378**, 151-160.
42. *Chow A.K., Cena J., Schulz R.* (2007) *Br. J. Pharmacol.*, **152**, 189-205.
43. *Li Y.Y., McTiernan C.F., Feldman A.M.* (1999) *Cardiovasc. Res.*, **42**, 162-172.
44. *Mountain D.J., Singh M., Menon B., Singh K.* (2007) *Am. J. Cell. Physiol.*, **292**, 867-875.
45. *Siwik D.A., Chang D.L., Colucci W.S.* (2000) *Circ. Res.*, **86**, 1259-1265.
46. *Lamblin N., Bauters C., Hermant X., Lablanche J.M., Helbecque N., Amouyel P.* (2002) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **40**, 43-48.
47. *Pollanen P.J., Karhunen P.J., Mikkelsen J.* (2001) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **21**, 1446-1450.
48. *Zhang B., Ye S., Herrmann S.M., Eriksson P., de Maat M., Evans A., Arveiler D., Luc G., Cambien F., Hamsten A., Watkins H., Henney A.M.* (1999) *Circulation*, **99**, 1788-1794.
49. *Chua C.C., Chua B.H., Zhao Z.Y., Krebs C., Diglio C., Perrin E.* (1991) *Connect. Tissue Res.*, **26**, 271-281.
50. *Daehmlow S., Erdmann J., Kneuppel T., Gille C., Froemmel C., Hummel M., Hetzer R., Regitz-Zagrosek V.* (2002) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **298**, 116-120.
51. *Goldfarb L.G., Park K.Y., Cervenkov L., Gorokhova S., Lee H.S., Vasconcelos O., Nagle J.W., Semino-Mora C., Sivakumar K., Dalakas M.C.* (1998) *Nature Genet.*, **19**, 402-403.
52. *Fatkin D., MacRae C., Sasaki T., Wolff M.R., Porcu M., Frenneaux M., Atherton J., Muehle G., Vidaillet H.J., Spudich S., De Girolami U., Muntoni F., Johnson W., McDonough B., Seidman J.G., Seidman C.E.* (1999) *N. Engl. J. Med.*, **341**, 1715-1724.
53. *Olson T.M., Illenberger S., Kishimoto, N.Y., Hüttelmaier S., Keating M.T., Jockusch B.M.* (2002) *Circulation*, **105**, 431-437.

54. Шляхто Е.В., Гудкова А.Я., Костарева А.А. (2005) *Терапев. Арх.*, **12**, 77–83.
55. Marian A., Roberts R. (2001) *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **33**, 655–670.
56. Moolman J., Corfield V., Posen B. (1997) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **29**, 549–555.
57. Varnava A., Elliot P., Badoonian C. (2001) *Circulation*, **104**, 1380–1384.
58. Burton D., Abdularazzak H., Knott A. (2002) *Biochem. J.*, **362**, 443–451.
59. Karibe A., Tobacman L., Strand J. (2002) *Circulation*, **103**, 65–71.
60. Michele D., Gomez C., Hong K. (2002) *Circ. Res.*, **91**, 255–262.
61. Satoh M., Takahashi M., Sakamoto T. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **262**, 411–417.
62. Dufour C., Carrier L., Hengstenberg C., Bercovici J., Dausse E., Weissenbach J. (1993) *C. R. Acad. Sci.*, **316**, 474–481.
63. Richard P., Charron P., Carrier L. (2003) *Circulation*, **107**, 2227–2232.
64. Brew K., Dinakarandian D., Nagase H. (2000) *Biochim. Biophys. Acta.*, **1477**, 267–283.
65. Goldberg G.I., Strongin A., Collier I.E., Genrich L.T., Marmer B.L. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 4583–4591.
66. Pavloff N., Staskus P.W., Kishnani N.S., Hawkes S.P. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 17321–17326.
67. Leco K.J., Apte S.S., Taniguchi G.T., Hawkes S.P., Khokha R., Schultz G.A. (1997) *FEBS Lett.*, **401**, 213–217.
68. Schulze C.J., Wang W., Suarez-Pinzon W.L., Sawicka J., Sawicki G., Schulz R. (2003) *Circulation*, **107**, 2487–2492.
69. Cox M.J., Hawkins U.A., Hoit B.D., Tyagi S.C. (2004) *Circulation*, **109**, 2123–2128.
70. Gomez D.E., Alonso D.F., Yoshiji H., Thorgerisson U.P. (1997) *Eur. J. Cell. Biol.*, **74**, 111–122.
71. Kai H., Ikeda H., Yasukawa H., Kai M., Seki Y., Kuwahara F., Ueno T., Sugi K., Imaizumi T. (1998) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **32**, 368–372.
72. Picard F., Brehm M., Fassbach M., Pelzer B., Scheuring S., Kury P., Strauer B., Schwartzkopff B. (2006) *Clin. Res. Cardiol.*, **95** (57), 261–269.
73. Lindsay M.M., Maxwell P., Dinn F.G. (2002) *Hypertension*, **40**, 136–141.
74. Гасанов А.Г., Бершова Т.В., Иванов А.П., Баканов М.И., Басаргина Е.Н. (2008) Сборник материалов XII конгресса педиатров России “Актуальные проблемы педиатрии” Москва, 19–22 февраля. с. 64
75. Goser S., Andrassy M., Buss S.J., Leuschner F., Volz C.H., Ottl R. (2006) *Circulation*, **114**, 1693–1702.
76. Okamoto T., Akaike T., Nagano T., Miyajima S., Suga M., Ando M. (1997) *Arch. Biochem. Biophys.*, **342**, 261–274.
77. Gai H., Harrison D.J. (2000) *Circulat. Res.*, **87**, 840–844.
78. Touys R.M. (2000) *Curr. Hypertens. Rep.*, **2**, 562–571.
79. Lonn E., Factor S.M., Wen W.H., van Hoesen K.H., Dawood F., Liu P. (1994) *Can. J. Cardiol.*, **10**, 203–213.
80. Beckman J.S. (2001) *Circulat. Res.*, **89**, 295–297.
81. Ferdinandy P., Schulz R. (2003) *Br. J. Pharmacol.*, **138**, 532–542.
82. Ricci C., Pastukh V., Schaffer S.W. (2005) *Exper. Clin. Cardiol.*, **10**, 160–164.
83. Монаенкова С.В., Бершова Т.В., Басаргина Е.Н., Баканов М.И., Гасанов А.Г. (2007) Сб. матер. XI Конгресса педиатров России. “Актуальные проблемы педиатрии” Москва, с. 464
84. Непомнящих Л.М. (2007) *Арх. Патол.* **69**(2), 3–11.
85. Kwan J.A., Schulze C.J., Wang W., Leon H., Sariahmetoglu M., Sung M. (2004) *FASEB J.*, **18**, 690–692.
86. Chapman E.R., Spinale F.G. (2004) *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **286**, H1–H10.
87. Swynghedauw B. (1999) *Physiol. Rev.*, **79**, 215–262.

Поступила: 02. 04. 2008.

THE ROLE OF CHANGES OF MATRIX METALLOPROTEINASE IN
CARDIOVASCULAR DISEASES

A. Hasanov, T. Bershova

Scientific Center of Children's Health of Russian Academy of Medical Science, Lomonosov av., 2/62,
Moscow, 119261, Russia; tel.: +7(499)134-03-41; fax: +7(499)134-04-88;
e-mail: doctorhasanov@yahoo.com

The review summarizes information about changes of extracellular matrix (ECM) in cardiovascular diseases. Special attention is paid to different groups of extra cellular matrix proteins (collagen I and III type, fibronectine) in the development of cardiac fibrosis in chronic heart failure.

The role of matrix metalloproteinases in degradation of components of ECM is analyzed. Interrelationship between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in fibrosis and cardiac structural changes is analyzed.

Key words: chronic heart failure, cardiovascular disease, extracellular matrix, matrix metalloproteinase, inhibitor of matrix metalloproteinase.