

В.А. Ахмедов¹, В.Т. Долгих¹, Д.В. Наумов², Н.А. Нечипоренко²

Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при сердечно-сосудистой патологии

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644043, Омск, ул. Ленина, 12

² Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на станции Омск-Пассажирский ОАО РЖД», 644099, Омск, ул. Карбышева, 41

Матриксные протеиназы это многочисленное семейство эндопептидаз, участвующих в деградации экстрацеллюлярного матрикса. Оценка их клинической значимости при сердечно-сосудистой патологии позволит проводить патогенетически обоснованное лечение пациентов.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, сердечно-сосудистая патология

V.A. Akhmedov¹, V.T. Dolgikh¹, D.V. Naumov², N.A. Nechiporenko²

The clinical significance of matrix metalloproteases in heart and vascular pathology

¹ Omsk state medical academy, 12, Lenin street, Omsk, 644043, Russia

² Railway Clinical Hospital on Omsk-Passazhirskaia station ОАО «Rzhd», 41, Karbyshev str., Omsk, 644099, Russia

The matrix metalloproteases are the big family of endopeptidases that takes part in degradation of extracellular matrix. The investigation of clinical significance of matrix metalloproteases in heart and vascular pathology can organize the pathogenetic treatment of the patients with heart and vascular diseases.

Key words: matrix metalloproteases, heart and vascular pathology

В современной литературе все больший акцент в патогенетических механизмах формирования сердечно-сосудистой патологии отводится матриксным металлопротеиназам (ММП). Матриксные протеиназы представляют собой многочисленное семейство цинк-зависимых эндопептидаз, которые принимают участие в деградации экстрацеллюлярного матрикса [8]. В соответствии с присущей структурой матриксные металлопротеиназы классифицируются на коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11), желатиназы (ММП-2 и ММП-9), металлопротеиназу мембранного типа (МТ-ММП) и другие виды (матрилизины, металлоэстеразы и др.). Активность металлопротеиназ регулируется транскрипцией гена, а также их взаимодействием с тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИМП), среди которых на сегодняшний день известно четыре ингибитора (ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4) [8].

Источником синтеза ММП, а также других протеаз, таких, как катепсины, являются воспалительные

клетки. Активированные макрофаги запускают выработку в организме провоспалительных цитокинов, а те, в свою очередь, усиливают притягивание ММП в клетки сосудистой стенки. Запускают синтез матриксных металлопротеиназ провоспалительные цитокины — ФНО α и интерлейкин-1 β , а также С-реактивный белок, который активирует выработку ММП-1 макрофагами и ММП-10 эндотелиальными клетками, при этом, не влияя на синтез тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 [14].

Доказательство участия матриксных металлопротеиназ в формировании ишемической болезни сердца (ИБС) были получены в исследованиях, проведенных при аутопсии, которые убедительно продемонстрировали, что в коронарных сосудах, интенсивно пораженных атеросклеротическим процессом, выявлялось значительное повышение концентрации ММП-2 и ММП-9, а это неминуемо приводило к выраженной деградации матрикса, ослаблению и истончению сосудистой стенки [19]. Именно поэтому наиболее высокие показатели ММП-2 и ММП-9 обнаруживаются в аневризмах брюшного отдела аорты. В экспериментальных исследованиях на крысах было продемонстрировано, что локальное увеличение продукции естественного ингибитора синтеза

Для корреспонденции: Ахмедов Вадим Адильевич, д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России. E-mail: v_akhmedov@mail.ru

ММП-9 — тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 предотвращает дегенерацию и разрыв аневризмы аорты [22]. В формировании разрыва аневризмы аорты также активное участие принимает матричная металлопротеиназа-10 (ММП-10) [7].

Внезапный разрыв атеросклеротической бляшки приводит к локальной продукции тромбина в месте сосудистого повреждения, что значительно облегчает активацию ММП-2 [21]. Активация выработки матричной металлопротеиназы-14 способствует притягиванию к атеросклеротической бляшке сосудистых гладкомышечных клеток и фибробластов, что является немаловажным фактором развития гиперплазии интимы [9].

На активацию синтеза матричных металлопротеиназ оказывает влияние целый ряд факторов. Было доказано, что гормональная терапия женщин в постменопаузальном периоде способствует снижению выработки ММП-9 [11]. Лица с семейной гиперхолестеринемией характеризуются повышенной концентрацией в сыворотке крови ММП-3, ММП-9 и ТИМП-1 и это ассоциируется у них с частым формированием атеросклероза сонных артерий [4]. Значительно повышенная концентрация ММП-9 у этой категории пациентов может быть уменьшена длительной терапией статинами [12]. Повышенный синтез ММП-9 и ТИМП-1 выявляется у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом [20]. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что увеличение концентрации глюкозы в крови приводит к гиперпродукции ММП-1, ММП-2 клетками эндотелия и ММП-9 макрофагами, но не влияет на продукцию ТИМП-1 [6]. В проведенных нами исследованиях [1] было показано, что повышение содержания в сыворотке крови ММП-9 у больных с метаболическим синдромом положительно коррелирует с величиной и вариабельностью пульсового и систолического артериального давления, что указывает на связь концентрации ММП-9 со степенью увеличения содержания коллагена в сосудистой стенке. Также нами было отмечено, что у больных метаболическим синдромом с увеличенным индексом массы миокарда левого желудочка содержание в крови ММП-9 достоверно выше, чем у больных с нормальной массой миокарда, что может свидетельствовать о том, что увеличение массы и утолщение стенок миокарда могут быть обусловлены не только гипертрофией, но и увеличением содержания коллагеновой ткани в миокарде, что может приводить к увеличению частоты и продолжительности пароксизмов фибрилляции [1].

Увеличение концентрации ММП-9 и ТИМП-1 наблюдается у пациентов с высоким артериальным

давлением и утолщением стенок артерий [2, 22]. Также повышение выработки ММП-9 и ТИМП-1 отмечается у курящих людей, при этом имеется прямая зависимость со стажем курения [16].

Таким образом, данные современной литературы убедительно демонстрируют активное участие матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в патогенезе различных проявлений атеросклероза и ИБС, что открывает перспективы проведения патогенетической коррекции данных изменений. На сегодняшний день уже имеются данные о том, что терапия статинами приводит к значительному снижению выработки ММП-9 и других металлопротеиназ (ММП-1, 2, 3) [13]. Также доказано, что терапия блокаторами ангиотензиновых рецепторов приводит к снижению выработки ММП-9, ММП-1 и 2 [5], а назначение β -адреноблокатора карведилола снижает выработку ММП-1 [17]. Ряд антибиотиков, в частности доксициклин уменьшает внутрисосудистую и системную выработку матричных металлопротеиназ [3], а назначение антиоксидантов приводит к снижению выработки ММП-1 [18].

Значительное повышение концентрации ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови пациентов с острым коронарным синдромом поднимает вопрос о возможности появления в скором будущем неинвазивного диагностического теста для оценки дестабилизации атеросклеротических бляшек [10].

В настоящее время ведется работа над созданием специфических ингибиторов матричных металлопротеиназ, применение которых позволит при выраженном атеросклеротическом процессе защитить пациента от внезапного разрыва атеросклеротической бляшки, а также от формирования аневризмы аорты и сердечной недостаточности [15].

Список литературы

1. *Ахмедов В.А., Долгих В.Т., Наумов Д.В., Дворников В.Э.* Металлопротеиназная активность у больных с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2010. — Т. 8. — Вып. 4. — С. 113–118.
2. *Allaire E., Forough R., Clowes M.* et al. Local overexpression of TIMP-1 prevents aortic aneurysm degeneration and rupture in a rat model // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102. — P. 1413–1420.
3. *Axisa B., Loftus I.M., Naylor A.R.* et al. Prospective, randomized, double-blind trial investigating the effect of doxycycline on matrix metalloproteinase expression within atherosclerotic carotid plaques // Stroke. — 2002. — Vol. 33, №12. — P. 2858–2864.
4. *Beaudeux J.L., Giral P., Bruckert E.* et al. Serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as potential markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia // Atherosclerosis. — 2003. — Vol. 169. — P. 139–146.

5. **Cipollone F., Fazio M., Iezzi A.** et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109, №12. — P. 1482—1488.
6. **Death A.K., Fisher E.J., McGrath K.C.** et al. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes // *Atherosclerosis*. — 2003. — Vol. 168. — P. 263—269.
7. **Dollery C.M., Libby P.** Atherosclerosis and proteinase activation // *Cardiovasc. Res.* — 2006. — Vol. 69. — P. 625—635.
8. **Johnson J.L.** Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2007. — Vol. 5, №2. — P. 265—282.
9. **Johnson J.L.** Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2007. — Vol. 5. — P. 265—282.
10. **Kai H., Ikeda H., Yasukawa H.** et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32. — P. 368—372.
11. **Koh K.K., Ahn J.Y., Kang M.H.** et al. Effects of hormone replacement therapy on plaque stability, inflammation, and fibrinolysis in hypertensive or overweight postmenopausal women // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 88, №12. — P. 1423—1426.
12. **Koh K.K., Son J.W., Ahn J.Y.** et al. Comparative effects of diet and statin on NO bioactivity and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22, №9. — P. 19—23.
13. **Luan Z., Chase A.J., Newby A.C.** Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 769—775.
14. **Montero I., Orbe J., Varo N.** et al. C-reactive protein induces matrix metalloproteinase-1 and -10 in human endothelial cells: implications for clinical and subclinical atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47, №7. — P. 1369—1378.
15. **Mukherjee R., Brinsa T.A., Dowdy K.B.** et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 618—625.
16. **Nakamura T., Ebihara I., Shimada N.** et al. Effect of cigarette smoking on plasma metalloproteinase-9 concentration // *Clin. Chim. Acta.* — 1998. — Vol. 276. — P. 173—177.
17. **Ohtsuka T., Hamada M., Saeki H.** et al. Serum levels of matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor- α in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and effect of carvedilol on these levels // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91, №8. — P. 1024—1027.
18. **Orbe J., Rodriguez J.A., Arias R.** et al. Antioxidant vitamins increase the collagen content and reduce MMP-1 in a porcine model of atherosclerosis: implications for plaque stabilization // *Atherosclerosis*. — 2003. — Vol. 167. — P. 45—53.
19. **Pasterkamp G., Schoneveld A.H., Hijnen D.J.** et al. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1, 2 and 9 in the human coronary artery // *Atherosclerosis*. — 2000. — Vol. 150. — P. 245—253.
20. **Roberts C.K., Won D., Pruthi S.** et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors // *J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 100, №5. — P. 1657—1665.
21. **Sawicki G., Salas E., Murat J.** et al. Release of gelatinase A during platelet activation mediates aggregation // *Nature*. — 1997. — Vol. 386. — P. 616—619.
22. **Yasmin J., McEniery C.M., Wallace S.** Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 372.

Поступила 12.03.11

Сведения об авторах:

Долгих Владимир Терентьевич, д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России

Наумов Дмитрий Валерьевич, канд. мед. наук, врач кардиологического отделения Негосударственного учреждения здравоохранения НУЗ «ОКБ на ст. Омск» ОАО РЖД

Нечипоренко Наталья Александровна, зав. отд. функциональной диагностики здравоохранения НУЗ «ОКБ на ст. Омск» ОАО РЖД