

## КЛЕТочНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА

### CELLULAR MECHANISMS OF FIBROSIS DEVELOPMENT

**O. Karutskaya  
A. Serdyukova  
A. Brizhaneva**

*Summary.* Myocardial fibrosis, the expansion of the cardiac interstitium through deposition of extracellular matrix proteins, is a common pathophysiologic companion of many different myocardial conditions. Fibrosis may reflect activation of reparative or maladaptive processes. Activated fibroblasts and myofibroblasts are the central cellular effectors in cardiac fibrosis, serving as the main source of matrix proteins. Immune cells, vascular cells and cardiomyocytes may also acquire a fibrogenic phenotype under conditions of stress, activating fibroblast populations. Fibrogenic growth factors (such as transforming growth factor- $\beta$  and platelet-derived growth factors), cytokines [including tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (IL)-1, IL-6, IL-10, and IL-4], and neurohumoral pathways trigger fibrogenic signalling cascades through binding to surface receptors, and activation of downstream signalling cascades. In addition, matricellular macromolecules are deposited in the remodelling myocardium and regulate matrix assembly, while modulating signal transduction cascades and protease or growth factor activity. Cardiac fibroblasts can also sense mechanical stress through mechanosensitive receptors, ion channels and integrins, activating intracellular fibrogenic cascades that contribute to fibrosis in response to pressure overload. Although subpopulations of fibroblast-like cells may exert important protective actions in both reparative and interstitial/perivascular fibrosis, ultimately fibrotic changes perturb systolic and diastolic function, and may play an important role in the pathogenesis of arrhythmias.

*Keywords:* Fibrosis, growth factor, heart failure, matrix metalloproteinases, chemokines.

**Каруцкая Ольга Анатольевна**

Аспирант, Белгородский государственный национальный исследовательский университет

**Сердюкова Анна Викторовна**

Аспирант Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Serdukova.an@mail.ru

**Брижанева Анастасия Сергеевна**

Аспирант Белгородский государственный национальный исследовательский университет

brizhaneva.anastasya@yandex.ru

*Аннотация.* Миокардиальный фиброз, расширение интерстиция сердца за счет отложения белков внеклеточного матрикса, является распространенным патофизиологическим спутником многих различных заболеваний миокарда. Фиброз может отражать активацию репаративных или дезадаптивных процессов. Активированные фибробласты и миофибробласты являются центральными клеточными активаторами при сердечном фиброзе, выступая в качестве основного источника белков матрикса. Иммунные клетки, клетки сосудов и кардиомиоциты также могут приобретать фиброгенный фенотип в условиях стресса, активируя популяции фибробластов. Фиброгенные факторы роста (такие как трансформирующий фактор роста- $\beta$  и тромбоцитарные факторы роста), цитокины [включая фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-4] и нейрогуморальные пути запускают фиброгенные сигнальные каскады посредством связывания с поверхностными рецепторами, и активация нижестоящих сигнальных каскадов. Кроме того, матрицеллюлярные макромолекулы откладываются в ремоделирующем миокарде и регулируют сборку матрикса, в то же время модулируя каскады передачи сигнала и активность протеазы или фактора роста. Сердечные фибробласты также могут ощущать механическое напряжение через механочувствительные рецепторы, ионные каналы и интегрин, активируя внутриклеточные фиброгенные каскады, которые способствуют фиброзу в ответ на перегрузку давлением. Хотя субпопуляции фибробластоподобных клеток могут оказывать важное защитное действие как при репаративном, так и при интерстициальном/периваскулярном фиброзе, в конечном итоге фиброзные изменения нарушают систолическую и диастолическую функции и могут играть важную роль в патогенезе аритмий.

*Ключевые слова:* фиброз, миофибробласт, фактор роста, сердечная недостаточность, матриксные металлопротеиназы, хемокины.

**М**иокардиальный фиброз, расширение интерстиция сердца за счет отложения белков внеклеточного матрикса, является распространенным патофизиологическим спутником многих различных заболеваний миокарда. Фиброз может отражать активацию репаративных или дезадаптивных процессов. Активированные фибробласты и миофибробласты являются центральными клеточными ак-

тиваторами при сердечном фиброзе, выступая в качестве основного источника белков матрикса. Иммунные клетки, клетки сосудов и кардиомиоциты также могут приобретать фиброгенный фенотип в условиях стресса, активируя популяции фибробластов. Фиброгенные факторы роста (такие как трансформирующий фактор роста- $\beta$  и тромбоцитарные факторы роста), цитокины [включая фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ)-

1, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-4] и нейрогуморальные пути запускают фиброгенные сигнальные каскады посредством связывания с поверхностными рецепторами, и активация нижестоящих сигнальных каскадов. Кроме того, матрицеллюлярные макромолекулы откладываются в ремоделирующем миокарде и регулируют сборку матрикса, в то же время модулируя каскады передачи сигнала и активность протеазы или фактора роста. Сердечные фибробласты также могут ощущать механическое напряжение через механочувствительные рецепторы, ионные каналы и интегрины, активируя внутриклеточные фиброгенные каскады, которые способствуют фиброзу в ответ на перегрузку давлением. Хотя субпопуляции фибробластоподобных клеток могут оказывать важное защитное действие как при репаративном, так и при интерстициальном/периваскулярном фиброзе, в конечном итоге фиброзные изменения нарушают систолическую и диастолическую функции и могут играть важную роль в патогенезе аритмий.

### Цель

Изучить молекулярные механизмы, участвующие в патогенезе кардиального фиброза при различных заболеваниях миокарда, включая инфаркт миокарда, сердечную недостаточность со сниженной или сохраненной фракцией выброса, генетические кардиомиопатии и диабетическую болезнь сердца.

Поскольку разработка направленной на фиброз терапии для пациентов с заболеваниями миокарда требует не только понимания функционального плюрализма сердечных фибробластов и анализа молекулярной основы фиброзного ремоделирования, но и оценки патофизиологической гетерогенности фиброз-ассоциированного заболевания миокарда.

Миокардиальный фиброз, расширение сердечного интерстиция из-за чистого накопления белков ЕСМ, сопровождает большинство сердечных патологических состояний. [2,3] Во многих случаях сердечный фиброз носит репаративный характер, отражая замену мертвых кардиомиоцитов рубцом на основе коллагена, например при инфаркте миокарда. При других сердечных заболеваниях фиброз преимущественно поражает интерстиций и развивается незаметно при отсутствии значительной потери кардиомиоцитов. Например, при системной гипертензии, которая связана с прогрессирующим интерстициальным и периваскулярным отложением белков ВКМ, которые увеличивают жесткость миокарда и вызывают диастолическую дисфункцию.

Сердечный фиброз — это не отдельное заболевание, которое предсказуемо выиграет от стандартизированного терапевтического вмешательства, а скорее

патологический ответ, который может быть уместным или неуместным, в зависимости от патофизиологического контекста.

### Методы

Обсудить патофизиологическую гетерогенность миокардиальных фиброзных реакций, основное внимание уделяется функциональным последствиям сердечного фиброза, ключевым клеточным эффекторам и основным молекулярным механизмам.

### Классификация фиброзных поражений миокарда

Гистопатологический анализ позволяет разделить фиброзные поражения сердца на три различные формы. При ИМ некротические кардиомиоциты замещаются рубцами на основе коллагена, вызывая «заместительный фиброз». «Интерстициальный фиброз» описывает расширение эндомизиального и перимизиального пространства, вызванное суммарным накоплением белков внеклеточного матрикса при отсутствии значительной потери кардиомиоцитов. Термин «периваскулярный фиброз» используется для описания расширения микрососудистой адвентиции. Эта простая и грубая классификация имеет большое значение в отношении патофизиологической основы фиброзного поражения и его влияния на сердечную функцию.

### Клеточная биология сердечного фиброза

Активированные фибробласты являются центральными клеточными эффекторами миокардиального фиброза, служащими основными клетками, продуцирующими ВКМ. Активированные миофибробласты являются основным источником структурных белков ВКМ в фиброзном сердце, [4] продуцируют большое количество матрицеллюлярных белков [5,6] и могут также участвовать в регуляции ремоделирования матрикса, продуцируя протеазы, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП), и их ингибиторы. [7] Сосудистые эндотелиальные клетки и перicytes также могут секретировать медиаторы, активирующие фибробласты, и претерпевают превращение в миофибробласты. Поврежденные кардиомиоциты также способны продуцировать фиброгенные медиаторы в ответ на стресс, способствуя активации фибробластов.

Термин фибробласт используется для описания клеток мезенхимального происхождения, которые заселяют соединительную ткань, лишены базальной мембраны и способны продуцировать значительное количество белков ВКМ. В соответствии с этим широким определением широкий спектр кардиальных интер-

стициальных клеток может быть идентифицирован как фибробласты. Фибробласты можно отличить от других интерстициальных клеток миокарда на основе экспрессии рецептора 2, содержащего домен дискоидина, PDGFR- $\alpha$  и фактора транскрипции Tcf21. [8]

В эпоху транскриптомики одиночных клеток все больше признается, что как фибробласты, так и миофибробласты представляют собой гетерогенные популяции, состоящие из нескольких подмножеств с различными транскриптомными профилями. При заживлении инфарктов были идентифицированы субпопуляции миофибробластов с высокой экспрессией фиброгенных медиаторов, таких как трансформирующий фактор роста (TGF)- $\beta$ , наряду с другими миофибробластами, экспрессирующими транскрипты, кодирующие белки с антифибротическими свойствами, такие как матрицеллюлярный ген *Wisp/CCN5* и антагонист *Wnt Sfrp*. [9]

Обильные фибробласты, которые находятся в нормальном кардиальном интерстиции, способны к активации после травмы и это объясняет связанную с травмой экспансию миофибробластов, секретирующих матрикс. Подавляющее большинство активированных миофибробластов как при инфаркте, так и при сердечном фиброзе, вызванном перегрузкой давлением, происходят из резидентных популяций фибробластов.

### **Механизмы активации миофибробластов при фиброзе сердца**

Активированные миофибробласты способствуют ремоделированию матрикса не только за счет секреции большого количества структурных белков ВКМ, но также за счет высвобождения протеаз и их ингибиторов, а также за счет продукции ферментов, участвующих в процессинге матрикса.

Иммунные клетки, включая макрофаги, тучные клетки и лимфоциты, рекрутируются и активируются при ремоделировании сердца и могут играть важную роль в активации фибробластов. Кардиомиоциты также очень чувствительны к изменениям микросреды и обычно реагируют на повреждающие стимулы, активируя воспалительные и фиброгенные программы.

Активирующие фибробласты нейрогуморальные пути.

#### **1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система**

Ось ангиотензин II/AT1Ренин-ангиотензин-альдостероновая система активируется в фиброзе и ремоделирующем сердце независимо от лежащей в основе этиологии и играет важную роль в активации миофи-

бробластов. Стрессовые кардиомиоциты, иммунные клетки и фибробласты продуцируют ренин и ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), способствуя образованию ангиотензина II поколения [10,11] При высвобождении в интерстиции сердца ангиотензин II является мощным активатором сердечных фибробластов. Ангиотензин II стимулирует пролиферацию сердечных фибробластов, ингибирует апоптоз фибробластов, стимулирует миграцию фибробластов, индуцирует экспрессию интегрина, способствует конверсии миофибробластов, увеличивает синтез структурных белков ВКМ. [12,13]

Активирующие эффекты оси ангиотензин II/AT1 в сердечных фибробластах опосредованы. Например, провоспалительные цитокины могут сделать фибробласты более чувствительными к эффектам ангиотензина II, индуцируя синтез AT1. [14] А ангиотензин II подавляет экспрессию AT1, обеспечивая механизм отрицательной обратной связи, сдерживая неконтролируемые фиброгенные действия. [15]

Сердечные фибробласты могут быть основными мишенями ангиотензина II. Таким образом, положительные эффекты ингибирования АПФ и блокады AT1 у пациентов с сердечной недостаточностью могут отражать, по крайней мере частично, ослабление ангиотензин-опосредованного фиброза.

#### **2. Фиброгенное действие альдостерона**

Альдостерон может играть важную роль в активации фибробластов после повреждения миокарда. [16,17] В изолированных сердечных фибробластах альдостерон запускает пролиферативный ответ, стимулирует миграцию, и способствует матриксно-синтетическому фенотипу, частично за счет активации каскадов MAPK. [18]

#### **3. $\beta$ -адренергический ответ при активации фибробластов**

Адренергическая стимуляция активирует фибробласты и вызывает фиброзное ремоделирование сердца. Активация  $\beta$ -AR стимулирует пролиферацию сердечных фибробластов, активирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI-3K) и передачу сигналов MAPK.

### **Медиаторы воспаления как регуляторы функции фибробластов**

Воспалительные цитокины, хемокины и факторы роста вовлечены в патогенез сердечного фиброза посредством прямого действия на фибробласты, стимуляции рекрутирования и активации фиброгенных макрофа-

гов и лимфоцитов, и запуска фиброгенной программы в сосудистых клетках и кардиомиоцитах. Кроме того, длительное хроническое воспаление может вызвать некроз кардиомиоцитов, запуская репаративную форму фиброза. [1]

### 1. Хемокины как регуляторы сердечного фиброза

Хемокины представляют собой хемотаксические цитокины, играющие важную роль в переносе лейкоцитов. Со структурной точки зрения хемокины подразделяются на четыре подсемейства (CC, CXC, CX3C и XC) на основе количества аминокислот между их первыми двумя цистеиновыми остатками. Эта классификация имеет важное функциональное значение: CC-хемокины являются преимущественно хемоаттрактантами мононуклеарных клеток, тогда как CXC-хемокины и, в частности, подгруппа, содержащая консервативный мотив последовательности ELR (глутаминовая кислота-лейцин-аргинин) вблизи аминотерминального конца, участвуют в рекрутировании нейтрофилов. Действия хемокинов в регуляции фиброза преимущественно опосредованы хемотаксическим привлечением лейкоцитов.

### 2. Провоспалительные цитокины при сердечном фиброзе.

Уровни провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина (IL)-1 $\beta$  и IL-6 заметно повышены при многих патологических состояниях миокарда, связанных с фиброзом.

TNF- $\alpha$  может способствовать фиброзу за счет прямого воздействия на сердечные фибробласты или за счет воздействия на другие типы клеток миокарда. TNF- $\alpha$  напрямую не индуцирует программу синтеза матрикса в сердечных фибробластах, а скорее снижает синтез коллагена и стимулирует экспрессию MMP. Таким образом, TNF- $\alpha$ -опосредованный фиброз может отражать ответ на деградацию ECM. TNF- $\alpha$  может также способствовать фиброгенной активации популяций иммунных клеток в поврежденном миокарде.

Подобно TNF- $\alpha$ , фиброгенное действие IL-1, затрагивает как фибробласты, так и иммунные клетки. IL-1 $\alpha$ , так и IL-1 $\beta$  ингибируют превращение фибробластов в миофибробласты, ингибируют пролиферацию фибробластов, и уменьшают синтез коллагена сердечными фибробластами.

IL-33, другой член семейства цитокинов IL-1, участвует в регуляции фиброза в нескольких различных органах. [19] У пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности активация IL-33 и ST2 была связана с фиброзными изменениями.

Семейство цитокинов IL-6 (также называемое семейством gp130) включает IL-6, IL-11, онкостатин-М, фактор, ингибирующий лейкемию, и кардиотрофин-1 и участвует в патогенез сердечного фиброза. ИЛ-6 оказывает фиброгенное действие. Фиброгенные эффекты ИЛ-6 приписывают STAT3-зависимой стимуляции синтеза коллагена сердечными фибробластами или индукции TGF- $\beta$

Противовоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 участвуют в патогенезе фиброза в нескольких различных органах. Подтверждается роль эндогенного ИЛ-4 в сердечном фиброзе.

Индукция ИЛ-13 была зарегистрирована в инфарктных и в фиброзных стареющих сердца и может быть локализована в лимфоцитах Th2.

Активация ИЛ-10 была зарегистрирована в моделях репаративного фиброза и фиброза, вызванного перегрузкой давлением, и локализована в Т-лимфоцитах и субпопуляциях макрофагов, инфильтрирующих поврежденное и ремоделирующее сердце.

### 3. Суперсемейство TGF- $\beta$

TGF- $\beta$  является наиболее хорошо охарактеризованным фиброгенным фактором роста. [20] У млекопитающих подсемейство TGF- $\beta$  состоит из трех изоформ (TGF- $\beta$ 1, 2 и 3), которые передают сигналы через одни и те же рецепторы и имеют общие клеточные мишени, но проявляют различные паттерны регуляции и разное сродство к своим рецепторам. Таким образом, три изоформы, вероятно, играют разные роли в патофизиологии фиброзных состояний.

TGF- $\beta$  оказывает широкий спектр прямых эффектов на фибробласты, что может способствовать патогенезу фиброза. Стимуляция TGF- $\beta$  сильно индуцирует преобразование миофибробластов и увеличивает синтез белка ECM активированными фибробластами.

Информация о роли других членов суперсемейства TGF- $\beta$  в сердечном фиброзе ограничена. Несколько членов подсемейства костных морфогенетических белков (BMP), включая BMP2, BMP4 и BMP6, активируются в инфарктных сердцах и могут оказывать провоспалительное действие. [22]

### 4. PDGF

PDGF (PDGF-AA, -BB, AB, CC и DD) представляют собой гомо- или гетеродимерные факторы роста, передающие сигналы через два разных рецептора: PDGFR- $\alpha$  и PDGFR- $\beta$ . Изоформы PDGF играют роль в активации

фиброзного ответа после повреждения миокарда. PDGF-A, PDGF-C и PDGF-D обладают мощным фиброгенным действием на миокард, опосредованным прямым действием и, частично, посредством повышающей регуляции TGF- $\beta$ . В соответствии с его высокой экспрессией в фибробластах, активация PDGFR- $\alpha$  неизменно связана с миокардиальным фиброзом.

#### 5. Ось Wnt/ $\beta$ -катенин

У млекопитающих сигнальный путь Wnt участвует в эмбриональном развитии, но становится неактивным во взрослых тканях с низким оборотом, таких как сердце. Члены семейства секретируемых гликопротеинов Wnt секретируются после повреждения, связываются с трансмембранными рецепторами семейства Frizzled и инициируют передачу сигналов через канонические пути, включающие  $\beta$ -catenin, или через неканонические пути.

В поврежденном сердце передача сигналов Wnt активируется во многих различных типах клеток и, как предполагается, способствует репаративным, регенеративным и фиброзным реакциям.

#### 6. Эндотелин-1

Endothelin (ET)-1 оказывает мощное фиброгенное действие, действуя ниже уровня цитокинов и нейрогуморальных медиаторов, [21] таким образом, связывая воспаление и фиброз. Ангиотензин II и TGF- $\beta$  индуцируют ET-1 в экспериментальных моделях кардиального фиброза. [22] Повышающая регуляция ET-1 постоянно отмечается при многих сердечных патологиях, связанных с фиброзом, включая ИМ, сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь сердца, диабет и старение.

7. ВКМ как модулятор связанного с фиброзом клеточного ответа

Глубокие изменения в количестве и биохимическом профиле белков ВКМ в фиброзном сердце не только влияют на сердечную функцию и проводимость электрического импульса, но также могут играть важную роль в регуляции клеточных ответов и в передаче фиброгенных сигнальных путей. Генерация матриксных фрагментов (называемых матрикриптинами и матрикинами) активированными протеазами, отложение белков временного матрикса (таких как фибронектин и фибрин) и индукция матрицеллюлярных макромолекул, которые обогащают интерстициальный матрикс, являются наиболее документированными механизмами матрично-опосредованной регуляции фиброгенных клеточных ответов в поврежденном сердце.

#### 8. Матрикины и матрикриптины

Матрикины представляют собой фрагменты макромолекул ВКМ с биологическими свойствами, отличными от свойств полноразмерной формы молекулы. Термин матрикриптин используется для описания матрикина, который требует протеолитической обработки для раскрытия биоактивного функционального домена. Эти фрагменты матрикса связываются с рецепторами клеточной поверхности на фибробластах, сосудистых клетках или иммунных клетках и могут модулировать фиброзный ответ. В среде, богатой протеазами, все составляющие внеклеточного матрикса сердца (включая коллагены I, IV и XVIII, эластин, фибронектин, гиалуронан и тенасцин-С) могут образовывать фрагменты. [23]

9. Компоненты временной матрицы: фибрин и фибронектин

Повреждение миокарда увеличивает проницаемость микрососудов, вызывая экстравазацию плазменного фибриногена и фибронектина и создавая временную матриксную сеть, которая особенно заметна во время воспалительной и пролиферативной фазы ИМ. [23] Временная матрица обеспечивает динамический субстрат для взаимодействия между интегринами, экспрессируемыми фибробластами и иммунными клетками, и функциональными доменами фибрина и фибронектина, тем самым облегчая миграцию клеток и трансдуцируя активирующие сигналы.

#### 10. Отложение и сшивка фибриллярных коллагенов

Секреция основных фибриллярных коллагенов, коллагена I и коллагена III является отличительной чертой сердечного фиброза. Относительное количество коллагеновых волокон типа I и типа III может иметь важное значение в регуляции механических свойств миокарда. Волокна коллагена I толще и жестче; тонкие ретикулярные волокна коллагена III более податливы.

#### 11. Нефибриллярные коллагены

Помимо повышенного синтеза и отложения структурных фибриллярных коллагенов, сердечный фиброз также связан со сверхэкспрессией нескольких нефибриллярных коллагенов, включая коллагены IV, VI и VIII. Факторы фиброгенного роста, такие как TGF- $\beta$ , ответственны за индукцию нефибриллярных коллагенов в активированных фибробластах и в фиброзном сердце.

12. Матрицеллюлярные белки, галектины и протеогликаны

Матрицеллюлярные белки представляют собой группу структурно неродственных белков, которые

не играют основной роли в тканевом гомеостазе, но активируются после повреждения и модулируют клеточные реакции. Матрицеллюлярные белки связываются со структурными белками ВКМ и с рецепторами клеточной поверхности, трансдуцируя или модулируя сигнальные каскады, а также могут регулировать активность протеаз, цитокинов и факторов роста. Несколько матрицеллюлярных макромолекул, в том числе тромбоспондины (TSP), SPARC (секретируемый белок, кислый и богатый цистеином), остеопонтин, периостин, тенасцины-С и -Х, а также члены семейства CCN, участвуют в патогенезе сердечного фиброза и действующие как ключевые регуляторы активности фибробластов и функции иммунных клеток. [1]

Галектины представляют собой лектины, связывающие β-галактозиды, участвующие в пролиферации, дифференцировке, адгезии и миграции клеток, которые играют важную роль в регуляции воспалительных и иммунных реакций. Галектин-3, наиболее изученный член семейства. Галектин-3 заметно и последовательно активируется в фиброзных сердцах и преимущественно экспрессируется активированными макрофагами. Галектин-3, полученный из макрофагов, может связываться с ECM, действуя как матрицеллюлярный белок, или может оказывать цитокиноподобное действие. Из-за выраженной активизации и секреции при фиброзных состояниях сердца галектин-3 может быть многообещающим биомаркером и полезным предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с сердечной недостаточностью.

Фиброзное сердце также богато протеогликанами, профиль которого зависит от топографии. Гепарансульфатные протеогликаны (HSPG) обычно находятся близко к клеточной поверхности и накапливаются в перицеллюлярном матриксе. Дальше от клеток преобладают хондроитин- и дерматансульфатсодержащие протеогликаны (CSPG и DSPG). Стимуляция фактора роста индуцирует экспрессию и отложение CSPG в фиброзном миокарде. ВКМ сердца также содержит небольшие богатые лейцином протеогликаны (SLRP), такие как декорин, бигликан, фибромодулин, люмикан и остеоглицин. SLRPs вовлечены в организацию структурного ECM на основе коллагена, в регуляцию активации фактора роста и в сигнальные ответы с участием рецепторных тирозинкиназ.

### 13. Синдеканы

Синдеканы представляют собой трансмембранные протеогликаны, которые способствуют передаче сигнала в фиброгенных процессах, опосредованных факторами роста. Синдекан-1 вовлечен в активацию репаративных фибробластов после ИМ, защищая желудочек

от разрыва, [24] и играет аналогичную активирующую фибробласты роль при фиброзе, индуцированном ангиотензином II, способствуя дисфункции. Синдекан-4 также участвует в активации миофибробластов в моделях инфаркта и перегрузки давлением. Фиброгенные действия синдеканов могут быть опосредованы через активацию сигнальных каскадов TGF-β, или через активацию интегрин-зависимой передачи сигналов.

### 14. CD44.

Повсеместно экспрессируемый гликопротеин CD44 участвует в регуляции широкого спектра клеточных функций, включая клеточную адгезию, миграцию. В условиях фиброза белки ECM, такие как гиалуронан и остеопонтин, могут связываться с CD44 и трансдуцировать фиброгенные внутриклеточные каскады.

### 15. Механочувствительные сигнальные пути при сердечном фиброзе

В дополнение к их репаративному ответу на повреждение и гибель окружающих клеток миокарда, который опосредован преимущественно секретруемыми медиаторами или изменениями в составе и жесткости внеклеточного матрикса, фибробласты также могут активироваться при механическом стрессе. Механочувствительная активация фибробластов могла развиваться для защиты целостности ткани, предотвращения катастрофического воздействия механических сил на структуру ткани. Однако в сердце длительное механическое напряжение вызывает стойкую активацию фибробластов и избыточное отложение коллагенов, что приводит к дезадаптивным изменениям структуры миокарда и функциональным нарушениям.

### 16. Интегрины

Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы, участвующие в передаче механочувствительных, матрицеллюлярных сигналов и сигналов, опосредованных факторами роста. В поврежденном и перестраивающемся сердце интегрины индуцируются и активируются в фибробластах, кардиомиоцитах и иммунных клетках и трансдуцируют сигнальные каскады, играющие решающую роль в сердечном фиброзе. [25] Факторы роста, такие как TGF-β и нейрогуморальные медиаторы, такие как ангиотензин II, индуцируют и активируют интегрины в сердечных фибробластах. Активированные интегрины взаимодействуют с широким спектром партнеров по связыванию и трансдуцируют нижестоящие сигнальные каскады, способствуя формированию миграционного, матрично-синтетического и пролиферативного фенотипа фибробластов. Интегрины β1 и αV являются наиболее из-

ученными членами семейства при сердечном фиброзе и участвуют в активации фибробластов при нескольких различных патологических состояниях. Интегрин  $\beta 1$  индуцируется и активируется в фибробластах и иммунных клетках после повреждения сердца, опосредует активацию фибробластов в перегруженном давлением сердце.

#### 17. ФАК

ФАК, тирозинкиназа без рецепторного белка, активируется в ответ на механический стресс и представляет собой критическую молекулярную связь между механочувствительной или опосредованной фактором роста активацией интегрин и приобретением матрично-синтетического фенотипа миофибробластов. ФАК оказывает широкое влияние на кардиомиоциты, сосудистые и интерстициальные клетки, таким образом, ФАК-опосредованный фиброз может быть связан с действием на несколько различных типов клеток.

18. MAPK. В поврежденном и ремоделируемом миокарде MAPK активируются во многих различных типах клеток под действием широкого спектра стимулов, включая механический стресс, секретируемые медиаторы (цитокины, факторы роста и нейрогуморальные медиаторы) и матрицеллюлярные белки. MAPK является основной изоформой, экспрессируемой в сердечных фибробластах, и было обнаружено, что она способствует конверсии миофибробластов при ишемическом повреждении или нейрогуморальной стимуляции.

19. Путь RhoA/ROCK. Активация тирозинкиназ, рецепторов пары G-белков и интегринов задействует факторы обмена Rho-гуаниновых нуклеотидов (RhoGEF), что приводит к активации малого GTP-связывающего белка RhoA. Впоследствии RhoA передает сигналы через Rho-ассоциированные спиральные киназы, содержащие (ROCKs), ROCK1 и ROCK2, и играет важную роль в генерации актин-миозиновой сократимости и в регуляции динамики цитоскелета. [26]

#### 20. Механочувствительные ионные каналы

Новые данные свидетельствуют о важной роли механочувствительных ионных каналов в активации фибробластов и в патогенезе миокардиального фиброза. Фиброгенные медиаторы, такие как ангиотензин II и TGF- $\beta$ , активируют членов семейства катионных каналов переходного рецепторного потенциала (TRP), таких как TRPC6, TRPM7 и TRPV4. [27] Все три канала TRP вовлечены в конверсию миофибробластов. TRPM7 представляет собой канал, слитый с киназой, и, как сообщается, оказывает как про-, так и антифибротическое действие.

21. YAP/TAZ. Гомологичные коактиваторы транскрипции yes-associated protein (YAP) и TAZ (коактиватор транскрипции с PDZ-связывающим мотивом) являются ключевыми регуляторами клеточных ответов на механический стресс. Динамика актинового цитоскелета, кадгерин-опосредованные соединения и фокальные адгезии играют важную роль в активации YAP/TAZ. YAP/TAZ регулируются как путем Hippo, так и через Hippo-независимые механизмы. Путь Hippo негативно регулирует YAP/TAZ посредством фосфорилирования и активации киназ супрессоров больших опухолей (LATS)1/2. При активации LATS1/2 фосфорилируют YAP и TAZ, чтобы способствовать их ядерному экспорту и деградации, тем самым отменяя их транскрипционные эффекты. Действия YAP/TAZ оказывают глубокое влияние на клеточный фенотип, модулируя клеточную дифференцировку, пролиферацию и выживаемость. YAP/TAZ участвует в фиброзных реакциях во многих различных тканях, усиливая TGF- $\beta$ -зависимую активацию Smad2/3 и путем стимуляции пролиферации фибробластов и синтеза растворимых фиброгенных факторов.

22. Ось миокардин-связанный транскрипционный фактор (MRTF)/SRF. Подобно YAP/TAZ, путь MRTF также регулируется динамикой цитоскелета. Изменения в механической среде или передаче сигналов фактора роста активируют систему RhoA/ROCK и запускают полимеризацию F-актина, что приводит к транслокации MRTF в ядро. MRTF взаимодействует с повсеместно экспрессируемым фактором транскрипции SRF, активируя промоторы, содержащие бокс CArG элемента ДНК.

#### 23. Окислительный стресс

Митохондриальная продукция АФК увеличивается в активированных фибробластах и может критически регулировать их фенотип и функцию, способствуя патогенезу фиброзных состояний. АФК образуются в ишемизированном и ремоделированном сердце и могут представлять собой общую связь между многими различными формами. Профибротические эффекты фиброгенных факторов роста, таких как TGF- $\beta$ , ангиотензин II и альдостерон, могут быть опосредованы образованием АФК. Стимуляция TGF- $\beta$  генерирует митохондриальные АФК, а также индуцирует никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидазы, которые дополнительно повышают уровень АФК в клетках. Повышенные уровни АФК в активированных фибробластах стимулируют транскрипцию гена ВКМ, но также регулируют посттрансляционные модификации компонентов ВКМ.

#### 24. Эпигенетическая регуляция сердечного фиброза

Эпигенетическая регуляция относится к эффектам экспрессии генов, опосредованным химически-

ми модификациями нуклеосомной ДНК и гистоновых хвостов. В фибробластах посттрансляционные модификации гистонов, включая ацетилирование и метилирование, а также метилирование ДНК, имеют хорошо задокументированные эффекты на экспрессию генов, связанных с фиброзом. Лизиновые остатки гистонового хвоста могут быть ацетилированы гистоновыми ацетилтрансферазами (НАТ).

#### 25. Некодирующие РНК при сердечном фиброзе

Некодирующие РНК-транскрипты, включая микроРНК (миРНК) и длинные некодирующие РНК (днРНК), участвуют в патогенезе сердечного фиброза, регулируя экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. миРНК, как предполагается, нацелены на несколько важных фиброгенных каскадов, включая TGF- $\beta$ /Smad, angiotensin II/MAPK, RhoA/ROCK, MRTF/SRF и катионные ионные каналы.

#### 26. Эндогенные механизмы, участвующие в негативной регуляции сердечного фиброза

Эндогенные сигналы, сдерживающие расширение фибробластов и ингибирующие функцию фибробластов, развились, чтобы предотвратить длительные, чрезмерные или расширяющиеся фиброгенные реакции в заживающих тканях. переходят в состояние покоя и могут снижать уровень экспрессии белков ECM. Другие антифибротические сигналы могут ингибировать ответ на нейрогуморальные активаторы фиброза. Передача сигналов белка апелина была предложена в качестве негативного регулятора опосредованного ангиотензином II фиброзного ремоделирования. Более того, фибробласты могут модулировать свой ответ на фиброгенное действие ангиотензина II путем изменения их относительной экспрессии профибротического AT1-рецептора по сравнению с антифибротическим AT2.

## Выводы

Патофизиологическая гетерогенность фиброзных состояний миокарда и сложность реакции фибробластов на повреждение значительно усложняют разработку антифибротических стратегий при заболеваниях миокарда. Несмотря на четкую связь между тяжестью сердечного фиброза и неблагоприятным исходом у пациентов с сердечными заболеваниями, документирование причинно-следственных связей остается сложной задачей. Активация фибробластов является критическим репаративным ответом после повреждения миокарда и может сохранять структуру и функцию не только при ИМ, но и при хронической сердечной недостаточности. Прогресс в этой области требует новых знаний в нескольких различных направлениях. Во-первых, учитывая гетерогенность интерстициальных клеток, характеристика подмножеств фибробластов в норме и при заболевании и идентификация отношений между различными транскриптомными или протеомными профилями и функциональными свойствами имеет решающее значение. Во-вторых, систематическое изучение клеточно-специфических действий *in vivo* даст нам представление о клеточной биологической роли этих многофункциональных клеток. В-третьих, учитывая сосуществование кардиомиоцитарной и интерстициальной патологии в большинстве состояний миокарда человека, нам необходимо понять, в какой степени первичная активация фибробластов способствует дисфункции, аритмиям и неблагоприятному исходу. Поскольку относительный вклад фиброза, вероятно, зависит от контекстуальных факторов, необходимо разработать стратегии для выявления подмножеств пациентов с неадекватными или чрезмерными фиброзными реакциями, которые могут получить пользу от вмешательств, направленных на фиброгенную передачу сигналов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Винн Т.А. Клеточные и молекулярные механизмы фиброза. *J Pathol* 2008;214:199–210. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
2. Frangogiannis NG. Фиброз сердца: клеточные биологические механизмы, молекулярные пути и терапевтические возможности. *Mol Aspects Med* 2019;65:70–99. [PubMed] [Google Scholar]
3. Олук Б.К., Фудзивара К., Лехукс С. Ремоделирование ECM при гипертонической болезни сердца. *J Clin Invest* 2007;117:568–575. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
4. Ключенс Дж.П., Верлутен М. Дж., Смитс Дж.Ф., Деймен М. Дж. Ремоделирование коллагена после инфаркта миокарда в сердце крысы. *Ам Джей Патол* 1995;147:325–338. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
5. Ашизава Н., Граф К., До И.С., Нунохиро Т., Джачелли К.М., Михан Р.П., Туан Т.Л., Сюэ В.А. Остеопонтин вырабатывается фибробластами сердца крысы и опосредует A (II)-индуцированный синтез ДНК и сокращение коллагенового геля. *J Clin Invest* 1996;98:2218–2227. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
6. Комацубара I, Мураками Т, Кусачи С, Накамура К, Хирохата С, Хаяси Дж, Такемото С, Суэдзава С, Ниниомиа У, Сиратори Ю. Пространственно и временная различная экспрессия остеонектина и остеопонтина в зоне инфаркта экспериментально индуцированного инфаркта миокарда у крыс. *Кардиоваскулярная патология* 2003;12:186–194. [PubMed] [Google Scholar]

7. Ключенс Дж.П., Канда Дж.К., Гуарда Э., Гунтака Р.В., Вебер К.Т. Регуляция деградации коллагена в миокарде крысы после инфаркта. *J Molec Cell Cardiol* 1995;27:1281–1292. [PubMed] [Google Scholar]
8. Доктор медицины Таллквист. Разнообразие фибробластов сердца. *Annu Rev Physiol* 2020;82:63–78. [PubMed] [Google Scholar]
9. Фарбеги Н., Патрик Р., Дорисон А., Хаймардан М., Джанбандху В., Вистуб-Лис К., Хо Дж.У., Нордон РЕ, Харви Р.П. Профилирование экспрессии отдельных клеток выявляет динамический поток стромальных, сосудистых и иммунных клеток сердца при заболеваниях и травмах. *Elife* 2019;8: e43882. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
10. Вебер К.Т., Сан У, Бхаттачарья К.К., Ахокас Р.А., Герлинг И.К. Миофибробласто-опосредованные механизмы патологического ремоделирования сердца. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:15–26. [PubMed] [Google Scholar]
11. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Аутокринное высвобождение ангиотензина II опосредует индуцированную растяжением гипертрофию сердечных миоцитов *in vitro*. *Ячейка* 1993;75:977–984. [PubMed] [Google Scholar]
12. Садошима Дж., Идзумо С. Молекулярная характеристика индуцированной ангиотензином II гипертрофии миоцитов сердца и гиперплазии фибробластов сердца. Критическая роль подтипа рецептора AT1. *Circ Res* 1993;73:413–423. [PubMed] [Google Scholar]
13. Крабос М., Рот М., Хан А.В., Эрне П. Характеристика рецепторов ангиотензина II в культивируемых фибробластах сердца взрослых крыс. Связь с сигнальными системами и экспрессией генов. *J Clin Invest* 1994;93:2372–2378. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
14. Гуранц Д., Каулинг Р.Т., Варки Н., Фриковский Е., Мур К.Д., Гринберг Б.Х. IL-1beta и TNF-альфа активируют рецепторы ангиотензина II типа 1 (AT1) на сердечных фибробластах и связаны с увеличением плотности AT1 в сердце после инфаркта миокарда. *J Mol Cell Cardiol* 2005;38:505–515.
15. Эверетт А.Д., Хеллер Ф., Фишер А. Регуляция гена рецептора AT1 в кардиомиоцитах и фибробластах. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1727–1736. [PubMed] [Google Scholar]
16. Лайнен П., Петров В. Индукция фиброза сердца альдостероном. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:865–879. [PubMed] [Google Scholar]
17. Кэмпбелл С.Е., Яницки Дж.С., Вебер К.Т. Временные различия в пролиферации фибробластов и экспрессии фенотипа в ответ на хроническое введение ангиотензина II или альдостерона. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1545–1560. [PubMed] [Google Scholar]
18. Стоканд Дж. Ди, Месарош Дж. Дж. Альдостерон стимулирует пролиферацию сердечных фибробластов, активируя передачу сигналов Ki-RasA и MAPK1/2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284: H176–184. [PubMed] [Google Scholar]
19. Коциу О.С., Гургулианис К.И., Зарогианнис С.Г. Ось IL-33 / ST2 при фиброзе органов. *Фронт Иммунол* 2018;9:2432. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
20. Frangogiannis NG. Трансформирующий фактор роста (TGF)-бета при фиброзе тканей. *J Exp Med* 2020;217: e20190103. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
21. Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGFbeta, angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ Res* 2010;106:1675–1680. [PubMed] [Google Scholar]
22. Лю Дж., Чжуан Т., Пи Дж., Чен Х, Чжан Q, Ли Y, Ван Н, Шен Y, Томлинсон В, Чан Р, Ю Z, Чен Y, Чжэн X, Рейли М, Моррисси Е, Чжан L, Лю Z, Чжан Y. Транскрипционный фактор P1 эндотелиальной коробки forkhead регулирует патологическое ремоделирование сердца посредством трансформирующего сигнального пути фактора роста-бета1-эндотелин-1. *Циркуляция* 2019;140: 665–680. [PubMed] [Google Scholar]
23. Добачевский М., Буджак М., Зимек П., Рен Г., Энтман М.Л., Франгогианнис Н.Г. Ремоделирование внеклеточного матрикса при инфарктах миокарда у собак и мышей. *Cell Tissue Res* 2006;324:475–488. [PubMed] [Google Scholar]
24. Ванхутте Д., Шеллингс М.М., Гетте М., Свиннен М., Хериас В., Уайлд М.К., Вествебер Д., Хорианопулос Е., Кортес В., Риготти А., Степп М.А., Ван де Верф Ф., Кармелит П., Пинто Ю.М., Хейманс С., Повышенная экспрессия синдекана-1 защищает от сердечных Дилатация и дисфункция после инфаркта миокарда. *Циркуляция* 2007;115:475–482. [PubMed] [Google Scholar]
25. Чен С, Ли Р, Росс Р.С., Мансо А.М. Интегрины и связанные с интегрином белки при фиброзе сердца. *J Mol Cell Cardiol* 2016;93:162–174. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
26. Луаран Г., Соз В., Пако П. Небольшие G-белки в сердечно-сосудистой системе: физиологические и патологические аспекты. *Physiol Rev* 2013;93: 1659–1720. [PubMed] [Google Scholar]
27. Симидзу Т., Наранг Н., Чен П., Ю Б., Кнапп М., Джанарданан Дж., Блэр Дж., Ляо Дж.К. Удаление фибробластов ROCK2 ослабляет гипертрофию сердца, фиброз и диастолическую дисфункцию. *JCI Insight* 2017;2: e93187. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]

© Каруцкая Ольга Анатольевна, Сердюкова Анна Викторовна ( Serdukova.an@mail.ru ),

Брижанева Анастасия Сергеевна ( brizhaneva.anastasya@yandex.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»