

РОЛЬ МАТРИКСНОЙ МАТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОТАКСИЧЕСКОГО БЕЛКА-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AND MONOCYTIC CHEMOTACTIC PROTEIN-1 IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS (LITERATURE REVIEW)

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

Summary. Atherosclerosis is one of the most common diseases in developed countries. It is characterized by a typical pattern of structural changes in the artery wall, detected by morphological, ultrasound and radiopaque methods. The results of recent studies indicate that the inflammatory process present at the site of atherosclerotic plaque development also has systemic manifestations. Inflammation is a key pathogenetic mechanism that mediates the transformation of risk factors into morphological changes and clinical symptoms. This review is devoted to studies that study the participation of matrix metalloproteinase –9 and chemotactic protein-1 in the pathogenesis of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, pathogenesis, inflammation, matrix metalloproteinases, chemokines.

Сердюкова Анна Викторовна

Аспирант, Белгородский государственный
национальный исследовательский университет
Serdukova.an@mail.ru

Каруцкая Ольга Анатольевна

Аспирант, Белгородский государственный
национальный исследовательский университет
koa-82@bk.ru

Брижанева Анастасия Сергеевна

Аспирант, Белгородский государственный
национальный исследовательский университет
brizhaneva.anastasya@yandex.ru

Аннотация. Атеросклероз является одним из наиболее распространенных заболеваний в развитых странах. Для него характерна типичная картина структурных изменений в стенке артерий, выявляемая морфологически, ультразвуковыми и рентгеноконтрастными методами. Результаты последних исследований свидетельствуют, что воспалительный процесс, присутствующий в месте развития атеросклеротической бляшки, также имеет и системные проявления. Воспаление представляет собой ключевой патогенетический механизм, который опосредует трансформацию факторов риска в морфологические изменения и клиническую симптоматику. Данный обзор посвящен исследованиям, которые изучают участие матриксной металлопротеиназы –9 и хемотаксического белка-1 в патогенезе атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, патогенез, воспаление, матриксные металлопротеиназы, хемокины.

Одной из ведущих причин смертности среди населения развитых стран мира по данным Всемирной организации здравоохранения являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1–3]. Атеросклероз – основной фактор риска ССЗ. Поражения при атеросклерозе характеризуются отложением липидов в участках артерии, пролиферацией гладкомышечных клеток и фиброзного матрикса, которые постепенно перерастают в образование атеросклеротической бляшки. Атеросклероз обычно считают хроническим воспалительным заболеванием, так как воспаление играет важную роль на всех стадиях атеросклеротического процесса и выступает в качестве общей основы для фи-

зиологических и патологических изменений [4]. Атеросклероз является патологической основой сердечно-сосудистых заболеваний, тогда как разрыв нестабильных атеросклеротических бляшек, агрегация тромбоцитов и тромбоз вызывают стеноз или окклюзию кровеносных сосудов, приводя к острым сердечно-сосудистым заболеваниям [5]. В течение последних десятилетий стало ясно, что атеросклероз характеризуется комплексом эндокринных, паракринных и юкстакринных перекрестных взаимосвязей между иммунными и васкулярными клетками практически во всех тканях и органах, включая мозг, печень, сердце, почки, жировую ткань, надпочечники, поджелудочную железу, и половые органы [6].

Цель работы

Целью выполненной работы явился анализ клинических данных, представленных в литературе, относительно роли матриксы металлопротеиназы –9 (ММП-9) и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в атерогенезе.

Последнее время, в патогенезе атеросклероза большое значение уделяется воспалительной теории, основным звеном которой служит иммуноопосредованное повреждение артерий с аутоиммунным компонентом, в котором участвуют матриксные металлопротеиназы (ММП) [7]. ММП представляют собой семейство цинк-зависимых эндопротеаз, участвующие в ремоделировании и деградации внеклеточного матрикса. На основании первичной структуры, субстратной специфичности и клеточной локализации ММП разделяют на: матриксные металлопротеазы мембранного типа, коллагеназы, желатиназы, стромелизины и матрилизины [8]. Они воздействуют на коллагеновые волокна покрышки бляшки, приводя к ее ослаблению, разрыву и к дестабилизации. Также участвуют в различных биологических и физиологических процессах, которые регулируются гормонами, факторами роста и цитокинами. В нормальных физиологических условиях активность ММП регулируется на уровне ингибирования эндогенными ингибиторами (тканевые ингибиторы металлопротеиназ, TIMP).

ММП продуцируются многими тканями и клетками. ММП секретируются соединительной тканью, провоспалительными и маточно-плацентарными клетками, включая фибробласты, остеобласты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов (ГМС), макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты и цитотрофобласты.

Широко изученным представителем семейства ММП является ММП-9, также известная как желатиназа В. Впервые в 1997 году Brown et al. сообщили о присутствии белка ММП-9 у людей с коронаросклерозом [9]. Исследования показали, что существует тесная связь между ММП-9 и нестабильностью атеросклеротической бляшки, также установили, что в условиях стресса эндотелиальные клетки проявляли повышенную экспрессию и активность ММП-9 [10]. Повышенная экспрессия и активность ММП-9 способствуют деградации внутриклеточного матрикса, что может усиливать инфильтрацию воспалительных клеток. Исследователи сообщили, что ММП-9, полученная из макрофагов, может способствовать инфильтрации моноцитов/макрофагов в очаги поражения, но не влияет на размер жировой полоски [11].

В экспериментах на животных у мышей с дефицитом ММП-9 значительно уменьшались объем и протяжен-

ность бляшек. Бляшки сонных артерий у этих мышей накапливали меньше коллагена, внутрибляшечных пенистых клеток и макрофагов, также нарушалось компенсаторное расширение сосудов [12]. ММП-9 также присутствует при атеросклеротических поражениях коронарных артерий и аорты. Исследователи обнаружили, что экспрессия ММП-9 была повышена в интима коронарных артерий свиней с нестабильными бляшками [13].

Morishige K. в своем исследовании сообщил, что избыточная экспрессия ММП-9 в коронарных артериях свиней после повреждения баллоном способствует образованию тромбов, и что дефицит ММП-9 снижает атеросклеротическую нагрузку на аорту и подавляет инфильтрацию макрофагов, в то время как потеря ММП-12 не влияет на рост поражения [14]. Эта разница в эффекте может быть связана с разницей в субстратах между матриксными металлопротеиназами. ММП-9 разрушает коллаген базальной мембраны, инициируя развитие атеросклероза, в то время как ММП-12 в основном разрушает эластичные пластинки атеросклеротических сред, не влияя на рост бляшек [15].

Подавление ММП-9 может снижать уровни С-реактивного белка в атеросклеротических бляшках аорты, указывает на то, что дефицит ММП-9 может стабилизировать бляшки, ингибируя их воспаление [16]. Также установлено, что направленное разрушение гена ММП-9 может предотвратить миграцию гладкомышечных клеток и ограничить эффекты патологического ремоделирования артерий при рестенозе и атеросклерозе [17]. Повышенные уровни ММП-9 в сыворотке также имеют положительную связь с высоким общим показателем бляшек в сонных артериях, большей толщиной комплекса интима-медиа и нестабильностью бляшек [18]. Однако, в других исследованиях не обнаружили связи между концентрацией ММП-9 в плазме и каротидными бляшками, но общая и активная концентрация ММП-9 были связаны с бляшками в бедренных артериях и толщиной интима-медиа [19]. Эти различия между исследованиями могут быть связаны с разными типами образцов, так как уровни ММП-9 выше в сыворотке, чем в плазме, вероятно, из-за активации лейкоцитов в процессе свертывания крови.

Также в сложном процессе образования атеросклеротической бляшки участвует ряд хемокинов для привлечения различных лейкоцитов, так как моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты, к месту развивающейся атеромы [20]. Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), известный как хемокиновый — цитокин, относящийся к группе СС хемокинов является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов в организме млекопитающих, а также Т-клеток памяти и дендритных клеток, к фокусам воспаления [21]. MCP-1 продуцируется различными

типами клеток, включая фибробласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, астроциты и моноциты.

Многочисленные исследования показали, что MCP-1 играет важную роль во всем атеросклеротическом процессе, от атерогенеза до дестабилизации атеросклеротической бляшки [22]. Мыши, у которых отсутствует MCP-1 или его рецептор CCR2 (рецептор СС-хемокина 2), защищены от атеросклероза и фармакологического ингибирования MCP-1/CCR2, что уменьшает размер бляшек при экспериментальном атеросклерозе [23].

Недавние генетические данные и данные наблюдений у людей дополнительно подтверждают связь уровней циркулирующего MCP-1 с риском инсульта и ишемической болезни сердца [24]. Исследования показывают, что более высокий уровень циркулирующего MCP-1 связан с более высокой стадией, фенотипом и уязвимостью атеросклеротической бляшки [25]. Более того, MCP-1 был показан как независимый диагностический маркер у пациентов с острым коронарным синдромом в анамнезе, поскольку более высокие уровни MCP-1 были связаны с более высоким риском смерти, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [26]. Метаанализ семи когортных исследований показывает, что более высокие уровни MCP-1 связаны с более высокой долгосрочной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у лиц без явных сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Другие исследова-

ния подтверждают эти наблюдения, предполагая, что MCP-1 может быть не только в качестве биомаркера риска, но и в качестве потенциальной терапевтической мишени при воспалительных и атеросклеротических заболеваниях. Было показано, что статины обладают значительным противовоспалительным и антиатерогенным действием, по крайней мере, частично за счет ингибирования MCP-1 [21].

ВЫВОДЫ

Фундаментальные исследования последних лет позволили уточнить основные механизмы атерогенеза и вплотную подойти к выявлению ранних маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы. Предполагается, что на диагностическом или прогностическом уровне циркулирующие уровни ММП-9, MCP-1 являются биомаркером для прогнозирования стабильности атеросклеротических бляшек и риска будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Практическое значение воспалительного механизма в атерогенезе определяется возможностью консервативного лечения атеросклероза и его клинических проявлений, а также перспективой первичной профилактики у лиц с предрасположенностью к атеросклерозу. Дальнейшие исследования должны продолжаться для разработки специфических ингибиторов металлопротеиназ и хемокинов и оценки их роли в предотвращении нестабильности бляшек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Об актуальных проблемах борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Аналит. вестн. 2015. Т. 44 (597). С. 4–9.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы // Аналит. вестн. 2015. Т. 44 (597). С. 9–19.
3. Капутин М.Ю., Бирюков А.В., Медведев А.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения нестабильных коронарных атеросклеротических бляшек // Креативная кардиология. 2015. № 4. С. 34–39.
4. Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление // Наука и здравоохранение. 2016; № 1. С. 24–39.
5. Уразалина С.Ж., Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Драпкина О.М. Субклинический атеросклероз роль в стратификации сердечно-сосудистых заболеваний // Атеросклероз и дислипидемии. 2012. № 2. С. 13–18.
6. Carbone, F. Cannabinoid receptor type 2 activation in atherosclerosis and acute cardiovascular diseases / F. Carbone, F. Mach, N. Vuilleumier [et al] // Curr. Med. Chem. — 2014. — Vol. 21, № 35. -P. 4046–4058.
7. Марелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л. и др. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2016. — № 2. — С. 11–22.
8. Johnson J.L. Metalloproteinases in atherosclerosis. *European Journal of Pharmacology*. 2017; 816: 93–106. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.09.007
9. Марелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л. и др. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2016. — № 2. — С. 11–22.
10. Magid R., Murphy T.J., Galis Z.S. Expression of matrix metalloproteinase-9 in endothelial cells is differentially regulated by shear stress. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(35):32994–32999. doi: 10.1074/jbc.M304799200.
11. Chen Y., Waqar A.B., Nishijima K., et al. Macrophage-derived mmp-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(7):4261–4274. doi: 10.1111/jcmm.15087.
12. Choi E.T., Collins E.T., Marine L.A., et al. Matrix metalloproteinase-9 modulation by resident arterial cells is responsible for injury-induced accelerated atherosclerotic plaque development in apolipoprotein e-deficient mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(5):1020–1025. doi: 10.1161/01.ATV.0000161275.82687.f6.

13. Jiang X.B., Yuan W.S., Wang J.S., Liu Z., Liu D.H., Shi Z.S. Matrix metalloproteinase-9 expression in carotid atherosclerotic plaque and contrast-enhanced mri in a swine model. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2014;6(1):24–28. doi: 10.1136/neurintsurg-2012-010536.
14. Morishige K., Shimokawa H., Matsumoto Y., et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-9 promotes intravascular thrombus formation in porcine coronary arteries in vivo. *Cardiovascular Research*. 2003;57(2):572–585. doi: 10.1016/S0008-6363(02)00710-1.
15. Luttun A., Lutgens E., Manderveld A., et al. Loss of matrix metalloproteinase-9 or matrix metalloproteinase-12 protects apolipoprotein e-deficient mice against atherosclerotic media destruction but differentially affects plaque growth. *Circulation*. 2004;109(11):1408–1414. doi: 10.1161/01.CIR.0000121728.14930.DE.
16. Jin Z.X., Xiong Q., Jia F., Sun C.L., Zhu H.T., Ke F.S. Investigation of rna interference suppression of matrix metalloproteinase-9 in mouse model of atherosclerosis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(4):5272–5278.
17. Galis Z.S., Johnson C., Godin D., et al. Targeted disruption of the matrix metalloproteinase-9 gene impairs smooth muscle cell migration and geometrical arterial remodeling. *Circulation Research*. 2002;91(9):852–859. doi: 10.1161/01.RES.0000041036.86977.14.
18. Tan C., Liu Y., Li W., et al. Associations of matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations with carotid atherosclerosis, based on measurements of plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2014;232(1).
19. Olson F.J., Schmidt C., Gummesson A., et al. Circulating matrix metalloproteinase 9 levels in relation to sampling methods, femoral and carotid atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine*. 2016;263(6):626–635. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01927.x.
20. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление* 2004; 3 (2): 16–23.
21. Викторина А. Потенциальная клиническая ценность макрофагального колониестимулирующего фактора, моноцитарного хемотаксического белка-1 и миелопероксидазы в прогнозировании нестабильности атеросклеротической бляшки. *Дисков. Мед*. 2019; 28: 237–245.
22. Aukrust P., Berge R.K., Ueland T., Aaser E., Damås J.K., Wikeby L., Brunsvig A., Müller F., Forfang K., Frøland S.S., Gullestad L. Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;37(2):485–491.
23. Bot I, Ortiz Zacaras NV, de Witte WE, de Vries H, van Santbrink PJ, van der Velden D, Krner MJ, van der Berg DJ, Stamos D, de Lange EC, et al. A novel CCR2 antagonist inhibits atherogenesis in apoE deficient mice by achieving high receptor occupancy. *Sci Rep*. 2017; 7:52. doi: 10.1038/s41598-017-00104-z.
24. Georgakis M.K., S.W. van der Laan, Y. Asare, J.M. Mekke, S. Haitjema, A.H. Schoneveld, D.P. de Kleijn, G.J. de Borst, G. Pasterkamp, M. Dichgans, Monocyte-chemoattractant protein-1 Levels in Human Atherosclerosis Associate with Plaque Vulnerability, medRxiv (2020).
25. Polonskaya YV, Kashtanova EV, Striukova EV, Volkov AM, Murashov IS, Chernyavsky AM, Ragino YI. Dynamics of changes in concentration of inflammatory and destructive biomarkers at various stages of atherosclerotic plaque development. *Cardiac Sci Res J*. 2018;1(2):1–5.
26. De Lemos J.A., Morrow D.A., Sabatine M.S., Murphy S.A., Gibson C.M., Antman E.M., McCabe C.H., Cannon C.P., Braunwald E. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Is an Independent Predictor of Coronary Artery Ectasia in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med*. 2020 Sep 21;9(9):3037. doi: 10.3390/jcm9093037. PMID: 32967202; PMCID: PMC7563376.
27. Georgakis MK, de Lemos JA, Ayers C, Wang B, Nilsson J, Benjamin EJ, Dichgans M. Association of Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 Levels With Cardiovascular Mortality: A Meta-analysis of Population-Based Studies. *JAMA Cardiol*. 2021 May 1;6(5):587–592. doi: 10.1001/jamacardio.2020.5392. PMID: 33146689; PMCID: PMC8111478.

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

Каруцкая Ольга Анатольевна (коа-82@bk.ru), Брижанева Анастасия Сергеевна (brizhaneva.anastasya@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»