

БИОХИМИЯ

УДК 616.1-092:615.355:577.15

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**М.Н. Калинин, В.А. Соловьев, Т.В. Шинкаренко,
Е.Н. Егорова, Е.С. Мазур**

Тверская государственная медицинская академия

Сделан обзор представителей семейства цинк-зависимых эндопептидаз, матриксных металлопротеиназ (ММП) – ферментов, главной функцией которых служит деградация молекул экстрацеллюлярного матрикса соединительных тканей. Рассмотрена современная классификация ММП, описана их структура, дана характеристика членов семейства; выяснен характер изменения содержания ММП и их ингибиторов (ТИМР) при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: *матриксные металлопротеиназы (ММП), структура, функции, члены семейства ММП, сердечно-сосудистые заболевания.*

Традиционно при изучении физиологических и патологических механизмов, развивающихся в тканях, ведущая роль отводится их клеточным элементам, в то время как экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) незаслуженно рассматривается как пассивный участник происходящих морфологических и физиологических процессов. Однако в последнее время интерес к изучению реакций ЭЦМ возрос в связи с открытием системы матриксных металлопротеиназ (ММП), или матриксинов, и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМР). Установлено, что изменение баланса в системе ЭЦМ проводит к ремоделированию тканей. Результаты экспериментальных и клинических исследований, полученные на настоящий момент, подтверждают роль системы ММП/ТИМР в патогенезе ряда кардиологических, гастроэнтерологических, стоматологических и других заболеваний различной этиологии. При этом, несмотря на имеющиеся результаты морфологических, биохимических и клинических исследований, до настоящего момента не сформировалось понимания закономерностей функционирования системы ММП/ТИМР в развитии адаптивных (физиологических) и деструктивных (патологических) процессов. Для рационального продолжения исследований в области функционирования ЭЦМ как в норме, так и при патологии требуется обобщение полученных экспериментальных и клинических данных.

Впервые ММП у позвоночных были описаны J. Gross и С. Lapier в 1962 г. [20] при исследовании ферментативной активности в хвосте

головастика в период метаморфоза. Фермент, участвующий в деградации трехцепочечной спирали коллагена, был назван матричной коллагеназой (ММР–1). Своевременная деградация внеклеточного матрикса – важнейшая составляющая морфогенеза, тканевой перестройки и регенерации тканей. Центральная роль во всех физиологических и патологических катаболических процессах ЭЦМ соединительной ткани принадлежит матриксным металлопротеазам (металлопротеиназам) (ММР, metalloproteinases).

Филогенетически активность конституциональных форм ММР наиболее высока в эмбриогенезе, а после рождения прогрессивно снижается и остается достаточно низкой на протяжении всей жизни. Концентрация индуцибельных ММР изменяется в зависимости от этиологии, стадии патологического процесса, влияния специфических тканевых ингибиторов и индукторов, а так же, как было показано в последнее время, применяемых лекарственных средств.

Классификация и структура молекул ММР

Семейство ММР образовано цинк-зависимыми эндопептидазами, которые расщепляют внутренние пептидные связи всех типов белков, находящихся в межклеточном матриксе.

Для всех ММР характерны следующие свойства [7; 9]: 1) по химической природе являются гликопротеинами; 2) присутствие олигосахаридов в макромолекулах ММР предохраняет их от протеолитического действия других протеаз; 3) обладают сходной мультидоменной структурой: каталитический домен, включающий 170–180 аминокислотных остатков, содержит мотив – HExxHxxGxxH, три остатка гистидина которого связывают атом цинка в активном центре; 4) относятся к кальций-зависимым протеиназам; 5) секретируются в виде проферментов, пропептидный домен содержит консервативную последовательность, которая отвечает за активацию про-ММР; 6) гидролизуют один или несколько компонентов матрикса и базальных мембран; 7) активируются рядом протеиназ, тиолмодифицирующими агентами и хаотропными реагентами; 8) ингибируются специфическими тканевыми ингибиторами, хелатными агентами.

Первоначально номенклатура матриксных металлопротеиназ основывалась на указании субстрата. Так, ММР, расщепляющие интактные фибриллярные коллагены назывались коллагеназами, желатин – желатиназами, эластин – металлоэластазами. Позднее установлено, что один и тот же субстрат может быть расщеплен различными ММР, поэтому всем ММР стали присваивать номера. С учетом генной организации матриксинов, доменной структуры ММР, их субстратной специфичности у человека обнаружено 23 ММР (таблица).

Классификация MMP

Фермент	MMP	Локализация (у человека)
Коллагеназы		
Интерстициальная коллагеназа 1	MMP-1	11q22-q23
Нейтрофильная коллагеназа 2	MMP-8	11q21-q22
Коллагеназа 3	MMP-13	11q22.3
Коллагеназа 4 (<i>Xenopus</i>)	MMP-18	не обнаружена
Желатиназы		
Желатиназа А	MMP-2	16q13
Желатиназа В	MMP-9	20q11.2-q13.1
Стромелизины		
Стромелизин 1	MMP-3	11q23
Стромелизин 2	MMP-10	11q22.3-q23
Матрилизины		
Матрилизин 1	MMP-7	11q21-q22
Матрилизин 2	MMP-26	11p15
Стромелизин3	MMP-11	22q11.2
Мембранные MMP		
а) трансмембранный тип		
MT1-MMP	MMP-14	14q11-q12
MT2-MMP	MMP-15	15q13-q21
MT3-MMP	MMP-16	8q21
MT5-MMP	MMP-24	20q11.2
б) гликозил фосфатидинозитол анкерные белки		
MT4-MMP	MMP-17	12q24.3
MT6-MMP	MMP-25	16p13.3
Другие		
Эластаза макрофагов	MMP-12	11q22.2-q22.3
Без названия	MMP-19	12q14
Энамелизин	MMP-20	11q22.3
Без названия	MMP-21	
СА-MMP	MMP-23	1p36.3
Без названия	MMP-27	11q24
Эпилизин	MMP-28	17q21.1

Однако такая система тоже несовершенна. MMP-4, -5, -6, -22, как выяснилось, не являются продуктом какого-то определенного гена и идентичны другим членам списка, поэтому и в перечне не употребляются [23; 25]. В мультидоменной структуре, характерной для MMP выделяют пять участков.

1. Сигнальный пептид, рассматривается в качестве первого общего домена MMP так называемый «предомен», который обеспечивает направленную секрецию молекулы. Эта N-терминальная сигнальная последовательность из 18–20 аминокислотных остатков (АК) отщепляется в процессе секреции.

2. Пропептид, необходимый для поддержания проMMP в

латентной форме. Он находится между сигнальным пептидом и каталитическим доменом. Пропептид состоит из 77–87 аминокислотных остатков. В нем содержится консервативная последовательность PRCGxPD (пролин-аргинин-цистеин-глицин-любой остаток АК-пролин-остаток аспартовой АК), содержащая неспаренный остаток цистеина («цистеиновый выключатель»). Он взаимодействует с цинком каталитического домена, образуя координационную связь, и предотвращает связывание молекулы воды с цинком, что необходимо для катализа и расщепление субстрата, поддерживая фермент в неактивной форме. Активация проферментов происходит с помощью протеиназ, а также тиолмодифицирующих и хаотропных агентов, диссоциирующих Zn^{2+} -Cys связь с отщеплением полипептида с молекулярной массой 4-15 kDa.

Некоторые ММР содержат 10 дополнительных аминокислотных остатков. Эта фурин – узнаваемая последовательность RX[R/K]R (аргинин-любой остаток АК-[аргинин/лизин]- аргинин) располагается у С-терминального участка пропептида (перед каталитическим доменом). Фурин-сериновая протеиназа, ассоциированная с аппаратом Гольджи, гидролизует последовательность RX[R/K]R, что приводит к внутриклеточной активации ММР и экспрессированию фермента на клеточной поверхности [33].

3. Каталитический домен представлен примерно 170 аминокислотными остатками. По форме домен представляет сплюсненную у полюсов сферу размером $3,5 \times 3 \times 3$ нм. Домен содержит активный сайт – желобок размером в 2 нм, пересекающий весь домен. Это высоко консервативный Zn^{2+} -связывающий сайт HExxHxxGxxH (гистидин-глутаминовая кислота-2 АК-гистидин-2 АК-глицин-2 АК-гистидин), где три остатка гистидина связывают ион цинка, а х - может быть любым аминокислотным остатком. Молекула ММР включает два иона цинка: каталитический и структурный, последний, как и три иона кальция, стабилизирует структуру молекулы. Топология активного сайта у представителей семейства ММР отличается, что связано с различной субстратной специфичностью. После цинк-связывающего сайта располагается консервативная последовательность, содержащая 8 остатков метионина, которая выполняет стабилизирующую и структурирующую роль вокруг сайта с ионом цинка [12].

4. Пролин-богатая шарнирная область (или линкерный пептид), соединяющая каталитический домен с гемопексин - подобным доменом. Шарнирную область образует различное число остатков аминокислот; строго определенное строение не установлено. ММР-7, ММР-23, ММР-26 не имеют линкерной последовательности.

5. Гемопексин-подобный домен (Hxp-hemorexin) представлен примерно 200 аминокислотными остатками; имеет структурное сходство с сывороточным белком гемопексином. Домен определяет

субстратную специфичность при белок-белковом взаимодействии. Он раскручивает трехспиральную молекулу коллагена и ориентирует ее по отношению к ферменту [26]. Гемопексиновый домен – место взаимодействия с тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМР). Гемопексин-подобный домен отсутствует у MMP-7, MMP-23, MMP-26.

Характеристика основных групп MMP

Коллагеназы способны расщеплять интактные коллагены I, II, III, VII, X типов, другие растворимые протеины матрикса [25; 40; 42]. Современный перечень коллагеназ включает MMP-1, -8, -13, -18. Коллагеназы гидролизуют интерстициальные коллагены костей, хрящей по связи Gly-Leu (Ile) (глицин-лейцин/изолейцин), расположенной на расстоянии 1/4 длины молекулы от С-конца молекулы коллагена, образуя 3/4 и 1/4 фрагменты (гидролизуют всего 1 связь в молекулах фибриллярных белков). Гемопексин-подобный С-терминальный домен фермента важен при коллагенолизисе. Без него невозможно расщепление трехспиральной структуры коллагенов. Он дестабилизирует трехспиральную молекулу, раскручивая ее, и оптимально ориентирует ее по отношению к ферменту [26]. Только после этого возможно расщепление каждой α -спирали. Активные коллагеназы отличаются от неактивных (про-формы) как структурно, так и конформационно. Коллагеновый желобок образован каталитическим и гемопексиновым доменами. Так, у про-MMP-1 желоб узкий («закрытая» форма) и продомен практически блокирует место связывания коллагена (молекула про-MMP1 складчатая и продомен локализуется рядом с желобом). После активации MMP желоб расширяется («открытая» форма) вследствие удаления продомена [15].

Желатиназы расщепляют следующие субстраты: коллаген IV, V, VII, XI, эластин, ламинин, агрекан, фибронектины и желатин. К этой группе относятся MMP-2 и MMP-9. Желатиназы гидролизуют коллагены по тем же связям, что и коллагеназы, но в коллагене IV типа гидролизуемая желатиназами связь расположена на расстоянии 3/4 длины молекулы от С-конца [11; 32]. Было определено, что эти ферменты имеют три повторяющиеся последовательности по 58 аминокислотных остатка, которые составляют фибронектиновый домен, отвечающий за связывание ферментов с фибронектином, желатинами, коллагенами I и IV типов и ламинином. Эти области включены в каталитический домен и располагаются сразу перед цинк-связывающим мотивом и формируют отдельную складчатую единицу, которая не нарушает структуру каталитического домена. Регуляция экспрессии желатиназ происходит, прежде всего, на транскрипционном уровне, в промоторном регионе гена, и зависит от влияния эндотелиальных факторов роста и цитокинов.

Стромелизины обладают гораздо большей способностью к расщеплению белков межклеточного матрикса, но не способны

расщеплять трехспиральные фибриллярные коллагены. Стромелизинами являются MMP-3, -10. Данные по клонированию ДНК и аминокислотной последовательности позволили идентифицировать как стромелизины ряд ранее исследованных ферментов: транзины, протеогликоназу, активатор проколлагеназы [16].

Матрилизины (MMP-7, -26) в отличие от других MMP не содержат линкерный и Hrx-домен, только пропептид и каталитический домен [29]. Стромелизин-3, или MMP-11, – фермент, который активируется внутриклеточно и, по этой причине, он исключен из подсемейства стромелизинов. По современной классификации MMP-11 относится к матрилизинам.

Мембранные металлопротеиназы были обнаружены в 1994–1996 гг., как MMP, обладающие уникальным свойством – они локализовались на поверхности клетки и не секретировались в среду. Ферменты получили название «MMP мембранного типа» (MT-MMP). Все 6 мембранных MMP: MT-MMP-14, -15, -16, -17, -24, -25 имеют фурин - расщепляющий сайт в про-пептиде в С-терминальной области. MT-MMP-14, -15, -16, -24 являются трансмембранными MMP, а MT-MMP-17, -25 – гликозилфосфатидилинозитол-заякоривающими белками. MT-MMP проявляют ферментативную активность, не отщепляясь от клеток.

Все известные MT-MMP и стромелизин-3 (MMP-11) активируются внутри клетки с помощью фурина – сериновой протеиназы аппарата Гольджи, гидролизующей специфическую последовательность RX[R/K]R [33]. Все MT-MMP, кроме MMP-17 (MT-4-MMP), активируют проMMP-2 [21]. В группу прочих металлопротеиназ входят: MMP-12, -19, -20, -21, -23, -27, -28.

Регуляция активности MMP

Включает несколько уровней. Первоначально экспрессия MMP регулируется на уровне транскрипции. В качестве индукторов выступают цитокины и ростовые факторы такие как интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6), трансформирующие ростовые факторы (EGF, HGF, TGFβ) или опухолевый некротический фактор альфа (TNFα) [39; 46]. Некоторые из этих регуляторных молекул могут быть протеолитически активированы или инактивированы MMP (механизм обратной связи).

MMP экспрессируются в форме неактивных ферментов и в незначительных количествах. На посттрансляционных уровнях MMP активность ограничивается пропептидом. Он взаимодействует с цинком каталитического домена, образуя координационную связь, и предотвращает связывание молекулы воды с цинком, что необходимо для катализа и расщепление субстрата, поддерживая фермент в неактивной форме. Для активации MMP необходимо отсоединение пропептида от каталитического домена. Эта диссоциация достигается либо автокатализом, либо действием ферментов, таких как фурин,

плазмин или другой MMP.

Инактивация MMP обеспечивается тканевыми ингибиторами (TIMP) связыванием с протеинами плазмы (таким как α -2-макроглобулин), аутодеградацией и селективным эндоцитозом. Был установлен механизм эндоцитоза для MMP-2,-9,-13 через липопротеиновый рецептор низкой плотности (low density lipoprotein receptor- related protein, LRP) [44].

Функциональная активность MMP

Благодаря влияния на структуру ЭЦМ в физиологических условиях MMP играют роль в процессах ремоделирования тканей: морфогенезе, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей [25; 40]. Учитывая способность MMP разрушать межклеточное вещество соединительной ткани, экспериментальные и клинические исследования роли MMP при патологических процессах были первоначально сфокусированы на заболеваниях, связанных с деградацией соединительных тканей: ревматоидный артрит, болезни пара- и периодонта, рак [17; 28; 30; 31].

В настоящее время изучение значения MMP и компонентов системы MMP/TIMP стали актуальным направлением в исследовании патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочеполовой и других систем [3; 5; 24; 45].

Роль MMP в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

У больных сердечно-сосудистыми заболеваниями процессы ремоделирования в сердце затрагивают весь морфологический субстрат: клеточный и межклеточный. [4; 35]. Модификация экстрацеллюлярного матрикса в миокарде приводит к увеличению жесткости миокарда и изменению геометрии камер сердца. Следствием изменения жесткости миокарда становится нарушение процессов наполнения и изгнания крови из сердца, что ведет к диастолической и систолической дисфункции. Изменения пространственной организации камер сердца выражается в прогрессировании сердечной недостаточности [22; 34; 37]. Известно, что синтез и деградация межклеточного вещества находится под контролем системы MMP/TIMP. От соотношения MMP и TIMP в этой системе зависит характер перестройки экстрацеллюлярного матрикса миокарда. В настоящее время значения сывороточных концентраций MMP/TIMP при различных сердечно-сосудистых заболеваниях используются для прижизненной оценки изменения содержания межклеточного вещества в миокарде.

Наибольшее число исследований реакции компонентов системы MMP/TIMP при сердечно-сосудистых заболеваниях проведено в отношении атеросклероза и его последствий. Было показано, что особенности экспрессии MMP в сосудистой стенке и миокарде реализуются в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов, дестабилизации атеросклеротических бляшек, формировании

аневризмы аорты, рестеноза коронарных артерий после проведения ангиопластики, стентирования, а также прогрессирования сердечной недостаточности [1; 36; 45].

Результаты морфологического и биохимического исследований участков коронарных артерий, удаленных при операциях аортокоронарного шунтирования у больных с коронарографически подтвержденным коронарным атеросклерозом, со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, проведенные Ю.И. Рагино и соавт. [8], показали наличие изменений в системе ММР-ТІМР. Изменения зависели от стадии атеросклеротического процесса и были ассоциированы с воспалительной реакцией в пораженных артериях. Ассоциация проявлялась повышением концентрации провоспалительных цитокинов в гомогенатах пораженных артерий. Так, в стабильных атеросклеротических бляшках было выявлено повышение уровней ИЛ-1 и ФНО α , а также увеличение концентрации ММР-3 при снижении уровня ТІМР-1. В то время как в нестабильных бляшках воспалительно-эрозивного и липидного типа наблюдалось повышение концентраций ИЛ-6 и ИЛ-8, моноцитарного хемотаксического белка, а также ММР-7. В нестабильных бляшках дистрофически-некротического типа было выявлено увеличение уровня ФНО α и снижение ТІМР-1. Различий по уровням ММР-3 и -9 между тремя типами нестабильных бляшек не было обнаружено.

При гипертонической болезни (ГБ) было показано, что изменения в системе ММР/ТІМР приводят к увеличению фиброза стенки сосудов, в связи с тем, что скорость синтеза коллагена превышает степень его деградации металлопротеиназами [14; 27]. Так, у больных ГБ по сравнению со здоровыми людьми было обнаружено повышение уровня ТІМР-1 и снижение уровня ММР-1 и, соответственно, индекса ММР-1/ТІМР-1. У пациентов с ГБ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) в отличие от больных ГБ без ГЛЖ выявлялось еще более выраженное снижение уровней ММР-1, комплекса ММР-1/ТІМР-1 и повышение уровней ТІМР-1. Был сделан вывод, что у пациентов с ГБ процессы синтеза и утилизации коллагена не сбалансированы. Повышенный синтез коллагена при этом ведет к развитию фиброза сердца и сосудов, а индекс ММР-1/ТІМР-1 можно считать сывороточным маркером миокардиального и сосудистого фиброза [27].

В связи с выявленным значением изменений ЭЦМ в патогенезе ГБ в настоящее время активно исследуется влияние различных классов антигипертензивных препаратов на процессы торможения и обратного развития миокардиального фиброза. В частности, было установлено, что статины и антагонисты кальция снижают содержание в крови ММР [41; 43]. Нитраты и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) повышают активность ММР и снижают уровни ТІМР-1, что

сопровождается улучшением диастолической функции желудочков, однако для достижения регресса поражений сердца требуется длительный период терапии – более 3 месяцев [6; 19].

При острым коронарном синдроме изучение диагностического и прогностического значения активности ММР-9 и её взаимосвязи с универсальным ингибитором альфа-2-макроглобулином (А2-МГ) выявило увеличение активности ММР-9 в сыворотке крови больных инфарктом миокарда (ИМ) по сравнению с контрольной группой и пациентами с нестабильной стенокардией [10]. В группе больных ИМ установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем активности ММР-9 и содержанием А2-МГ, что свидетельствует об усилении протеолитических процессов. Было сделано заключение, что существенное снижение концентрации А2-МГ в сыворотке крови больных ИМ способствует развитию локального воспаления в атеросклеротической бляшке с последующим её ослаблением, дестабилизацией и разрывом. Подобный эффект (преобладание протеолитической активности и усиление ремоделирования левого желудочка), выявлен после экспериментального инфаркта миокарда у мышей, дефицитных по TIMP-1 [18].

При клапанных пороках сердца изучение сывороточных уровней ММР-9 и TIMP-1, а также соотношение ММР-9/TIMP-1 показало, что они могут рассматриваться в качестве маркеров ремоделирования миокарда, поскольку отражают тип и выраженность гипертрофии миокарда [2]. Было установлено, что для пациентов с перегрузкой объемом характерно повышение соотношения ММР-9/TIMP-1 за счет ММР-9, тогда как у пациентов с перегрузкой давлением преимущественно в сыворотке крови увеличен уровень TIMP-1. Также была выявлена прямая связь между коэффициентом ММР-9/TIMP-1 и индексом массы миокарда левого желудочка и обратная – с сократительной способностью миокарда. У пациентов с изолированным аортальным стенозом повышение содержания TIMP-1 ассоциировалось со снижением глобальной сократительной способности левого желудочка. Обнаружена зависимость концентрации ММР-9 и соотношения ММР-9/TIMP-1 от этиологии порока сердца: максимальные значения показателей выявлены у больных с мезенхимальной дисплазией и склеродегенеративным кальцинозом аортального клапана.

В миокарде человека идентифицировано шесть представителей ферментов семейства ММР (ММР-1, -2, -3, -9, 13, 14) [38]. Однако, исследования проводятся в основном в отношении ММР-1, -2, -9, но и для них окончательно не установлена динамика в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку уровень локальной экспрессии конституциональной и индуцибельной форм этих энзимов, может зависеть от этиологии, стадии процесса, влияния цитокинов, тканевых

ингибиторов, а также применяемых лекарственных средств. В связи с этим, изучение реакции ферментов семейства металлопротеиназ является перспективным для экспериментальных и клинических исследований, как при физиологических, так и патологических процессах.

Список литературы

1. *Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н., Вавилова Т.В., Бурбелло А.Т., Шабров А.В.* Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии // *Вестник аритмологии.* 2009. Т. 58. С. 52–59.
2. *Гончарова Н.С., Моисеева О.М., Шляхто Е.В., Алешина Г.М.* Матриксные металлопротеиназы: значение в ремоделировании миокарда при клапанных пороках сердца // *Кардиология.* 2007. № 12. С. 10–14.
3. *Казачков Е.Л., Казимирова А.А.* Роль матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора в морфогенезе хронического *Helicobacter pylori* – ассоциированного гастрита у детей // *Архив патологии.* 2009. № 4. С. 43–45.
4. *Капелько В.И.* Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ // *Кардиология.* 2001. Т. 41, № 6. С. 49–55.
5. *Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Ли О.А.* Матриксные металлопротеиназы в патогенезе острых и хронических заболеваний почек (обзор литературы) // *Нефрология и диализ.* 2008. № 2. С. 105–111.
6. *Мазур Н.А., Хежева Ф.М.* Влияние гипотензивной терапии на металлопротеиназную активность крови у больных артериальной гипертензией // *Кардиология.* 2009. № 2. С. 27–31.
7. *Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И.* Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Т. 1. М.: Известия, 2009. 380 с.
8. *Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В.* Изменения содержания провоспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеиназ в процессе развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки // *Кардиология.* 2009. № 6. С. 43–49.
9. *Соловьева Н.И.* Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // *Биоорганическая химия.* 1998. № 24. С. 217–226.
10. *Турна А.А.* Диагностическое значение активности матриксной металлопротеиназы 9 (желатиназы В) при остром коронарном синдроме // *Артериальная гипертензия.* 2010. № 6. С. 41–45.
11. *Aimes R.T., Quigley J.P.* Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments // *J. Biol Chem.* 1995. Vol. 270. P. 5872–5876.
12. *Bode W., Gomis-Rüth F.X., Stocker W.* Astacins, serralyisins, snake venom and matrix metalloproteinases exhibit identical zinc-binding environments (HEXXHXXGXXH and Met-turn) and topologies and should be grouped into a common family, the 'metzincins' // *FEBS Lett.* 1993. Vol. 331. P. 134–140.
13. *Bornstein P., Sage E.H.* Matricellular proteins: extracellular modulators of cell

- function // *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2002. Vol.14, Iss.5. P. 608–616.
14. *Brilla C.C., Moderer S., Salge U., Heidmann H.H.* Collagenolytic activity in left ventricular endomyocardial biopsies of patients with hypertensive heart disease or hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* 1994. Vol. 90. P. 261–264.
 15. *Chung L., Dinakarbandian D., Yoshida N., Lauer-Fields J.L., Fields G.B., Visse R.* Collagenase unwinds triple-helical collagen prior to peptide bond hydrolysis // *EMBO J.* 2004. Vol. 23. P. 3020–3030.
 16. *Coussens L.M., Werb Z.* Matrix metalloproteinases and the development of cancer // *Chem. Biol.* 1996. Vol. 3, Iss.11. P. 895–904.
 17. *Coussens L., Fingleton B., Matrisian L.* Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: Trials and tribulations // *Science.* 2002. Vol. 295. P. 2387–2392.
 18. *Creemers E.E., Davis J.N., Parkhurst A.M., Leenders P., Dowdy K.B.* Deficiency of TIMP-1 exacerbates LV remodeling after myocardial infarction in mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. Vol. 284. P. 364–371.
 19. *Death A.K., Nakhla S., VcGrath K.S.* Nitroglycerin upregulates matrix metalloproteinase expression human macropages // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. P. 1943–1950.
 20. *Gross J., Lapiere C.* Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1962. Vol. 48. P. 1014–1022.
 21. *English W.R., Puente X.S., Freije J.M.P., Knäuper V., Amour A.* Merryweather A et al. Membrane type 4 matrix metalloproteinase (MMP17) has tumor necrosis factor-alpha convertase activity but does not activate pro-MMP2 // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 14046–14055.
 22. *Fedak P.W., Verma S., Weisel R.D., Li R.K.* Cardiac remodeling and failure from molecules to man (Part II) // *Cardiovasc. Pathol.* 2005. Vol. 14, № 2. P. 49–60.
 23. *Flannery C.R.* MMPs and ADAMTSs: functional studies // *Front. Biosci.* 2006. Vol. 11. P. 544–569.
 24. *Gueders M.M., Foidart J.M., Noel A., Cataldo D.D.* Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases // *Eur. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 533, № 1–3. P. 133–144.
 25. *Hideaki H., Visse R., Murphy G.* Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs // *Cardiovascular Research.* 2006. Vol. 69, Iss.3. P. 562–573.
 26. *Lauer-Fields J.I., Juska D., Fields G.B.* Matrix metalloproteinases and collagen metabolism // *Biopolimers.* 2002. Vol. 66, № 1. P. 19–32.
 27. *Laviades C., Varo N., Fernandez J.* Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type 1 in essential hypertension // *Circulation.* 1998. Vol. 98. P. 535–540.
 28. *Makela M., Salo T., Uitto V.-J., Larjava H.* Matrix Metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the Oral Cavity: Cellular Origin and Relationship to Periodontal Status // *JDR.* 1994. Vol. 73, № 8. P. 1397–1406.
 29. *Nagase H.* Zinc Metalloproteinases in health and disease. London: Taylor and Francis Ltd, 1996. P. 153–158.
 30. *Opdenakker G., Van Damme J.* Cytokines and proteases in invasive processes: molecular similarities between inflammation and cancer // *Cytokine.* 1992. Vol. 4. P. 251–258.

31. *Overall C.M., Lopez-Otin C.* Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era // *Nature Reviews: Cancer.* 2002. Vol. 2. P. 657–672.
32. *Patterson M.L., Atkinson S.J., Knäuper V., Murphy G.* Specific collagenolysis by gelatinase A, MMP-2, is determined by the hemopexin domain and not the fibronectin-like domain // *FEBS Lett.* 2001. Vol. 503. P. 158–162.
33. *Pei D., Weiss S.J.* Furin-dependent intracellular activation of the human stromelysin-3 zymogen // *Nature.* 1995. Vol. 375. P. 244–247.
34. *Rouet-Benzineb P., Buhler J.M., Dreyfus P., Delcourt A., Dorent R.* Altered balance between matrix gelatinases (MMP-2 and MMP-9) and their tissue inhibitors in human dilated cardiomyopathy: potential role of MMP-9 in myosin-heavy chain degradation // *Eur. J. Heart Fail.* 1999. Vol. 1. P. 337–352.
35. *Shirwany A., Weber K.T.* Extracellular Matrix Remodeling in Hypertensive Heart Disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48, № 1. P. 97–98.
36. *Silence J., Collen D., Lijnen H.R.* Reduced atherosclerotic plaque but enhanced aneurysm formation in mice with inactivation of the tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene // *Circ. Res.* 2002. Vol. 90. P. 897–903.
37. *Spinale F.G., Coker M.L., Krombach S.R., Mukherjee R., Hallak H.* Matrix metalloproteinase inhibition during the development of congestive heart failure: effects on left ventricular dimensions and function // *Circ. Res.* 1999. Vol. 85. P. 364–376.
38. *Spinale F.G.* Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart // *Circulation Research.* 2002. Vol. 90. P. 520–529.
39. *Sternlicht MD, Werb Z.* How matrix metalloproteinases regulate cell behavior // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2001. Vol. 17. P. 463–516.
40. *Visse R., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // *Circ. Res.* 2003. Vol. 92. P. 827–839.
41. *Wada Y., Kato S., Okamoto V.* Diltiazem a calcium antagonist inhibits matrix metalloproteinase-1 (tissue collagenase) production and collagenolytic activity in human vascular smooth muscle cells // *Int. Mol. Med.* 2001. Vol. 8. P. 561–566.
42. *Woessner J.F., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and TIMPs: protein profile. N Y: Oxford Univ. Press, 2000. P. 109–125.
43. *Wong H., Lumma W.C., Smith A.M.* Statins suppress THP-1 cell migration and secretion of matrix metalloproteinase-9 by inhibiting gelatination // *J. Leukoc. Biol.* 2001. Vol. 69. P. 959–962.
44. *Yang Z, Strickland D.K, Bornstein P.* Extracellular MMP-2 levels are regulated by the low-density lipoprotein-related scavenger receptor and thrombospondin 2 // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 8403–8408.
45. *Ye S.* Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome // *Cardiovascular Research.* 2006. Vol. 69. P. 636–645.
46. *Zucker S., Pei D., Cao J., Lopez-Otin C.* Membrane type-matrix metalloproteinases (MT-MMP) // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2003. Vol. 54. P. 1–74.

**MATRIX METALLOPROTEINASES
AND THEIR ROLE IN PATHOGENESIS
OF CARDIO-VASCULAR DISEASES**

**M.N. Kalinkin, V.A. Solovjov, T.V. Shinkarenko,
E.N. Egorova, E.S. Masur**
Tver State Medical Academy

This review introduces matrix metalloproteinases (MMP) that are belonged to the zinc metalloprotease family. The main function of these multi-domain proteins has been considered to be the degradation and removal of extracellular matrix (ECM) molecules from the supporting tissues. The paper gives a modern classification of MMP, their structure and some description of the members of the MMP family. The article shows quantitative changes of MMP and their endogenous inhibitors (TIMP) in response to varies cardio-vascular diseases.

Keywords: *matrix metalloproteinases (MMP), structure, function, members of the MMP family cardio-vascular diseases.*

Об авторах:

КАЛИНКИН Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии с курсом общей патологии, ректор, ГОУ ВПО «Тверская ГМА Росздрава», e-mail: mnkalinkin@yahoo.com

СОЛОВЬЕВ Вячеслав Аркадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии, ГОУ ВПО «Тверская ГМА Росздрава», e-mail: m000293@tversu.ru

ШИНКАРЕНКО Татьяна Владимировна – кандидат биологических наук, доцент гистологии и эмбриологии, ГОУ ВПО «Тверская ГМА Росздрава», e-mail: shinkarenkotatjana@yandex.ru

ЕГОРОВА Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, ГОУ ВПО «Тверская ГМА Росздрава», e-mail: neegor@mail.ru

МАЗУР Евгений Станиславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональных заболеваний, ГОУ ВПО «Тверская ГМА Росздрава», e-mail: esmazur@mail.ru