

## **РОЛЬ МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ЗАЖИВЛЕНИИ ОЖГОВЫХ РАН.**

**Александрова А. В.**

Харьковский национальный медицинский университет (61022, Харьков) e-mail: [farmakologia@ukr.net](mailto:farmakologia@ukr.net)

Матричные металлопротеиназы занимают особое место в течение раневого процесса, и в частности - заживлении ожоговых ран. Они участвуют в протеолитической деградации различных компонентов внеклеточного матрикса, осуществляют регулируемую и модулирующую функцию в ангиогенезе. Субстратами матричных металлопротеиназ являются факторы роста, протеазы, адгезивные молекулы и компоненты внеклеточного матрикса. Главными эндогенными ингибиторами матричных металлопротеиназ в тканях являются тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ, они имеют центральную функцию в поддержании этого баланса. Специфическое взаимодействие между матричными металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами является ключевым моментом регуляции ремоделирования тканей. Ангиогенез имеет существенное значение в течение раневого процесса. Процесс образования новых сосудов требует предварительного протеолиза экстраклеточного матрикса, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, а также синтеза новых компонентов матрикса. Если ангиогенез неудовлетворителен, миграция фибробластов останавливается и раневое заживление прекращается. Роль металлопротеиназ в качестве регуляторов связана с балансом ангиогенных и ангиостатических факторов. Нарушение баланса между ангиогенными агентами и ингибиторами ангиогенеза, служит основным механизмом хронизации процесса.

**Ключевые слова:** матричные металлопротеиназы, раневой процесс, ожоговая рана.

## **THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN HEALING OF BURN WOUNDS.**

**Aleksandrova A. V.**

Kharkiv National Medical University (61022, Kharkiv) e-mail: [farmakologia@ukr.net](mailto:farmakologia@ukr.net)

Matrix metalloproteinases take a special role in the course of wound process, particularly in burn wounds healing. This process participates in proteoclastic degradation of different components of extracellular matrix and facilitates to regulating and modulating function in angiogenesis. Substrates of matrix metalloproteinases are growth factor, proteases, adhesive molecule and extracellular matrix component. Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases are the principal inhibitors of matrix metalloproteinases in tissues and have focal function in maintaining this balance. Specific interaction between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors is the key point in regulation of re-molding tissues. Angiogenesis has significant meaning in the course of wound process. The process of new vessels forming requires preliminary proteolysis extracellular matrix, proliferation and migration of endothelial cell and also fusion of new matrix components. If angiogenesis is insufficient so fibroblast migration stops and vulnerary healing process ceases. The role of metalloproteinases as the regulators is connected with balance of angiogenic and angiostatic factors. Imbalance between angiogenic agents and anti-angiogenic agents provides a key avenue of chronisation of the process.

**Key words:** matrix metalloproteinases, wound process, burn wounds.

Особое место в развитии ряда патологических процессов отводится матричным металлопротеиназам (ММП). Они играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани в здоровых и поврежденных органах. Характерной особенностью соединительной ткани является наличие, кроме клеток, соединительнотканного, или межклеточного матрикса. Основными компонентами матрикса являются фибриллярные белки (коллаген и эластин) и полисахариды [6].

Матричные металлопротеиназы – представители семейства цинковых протеаз, участвующие в протеолитической деградации различных компонентов внеклеточного матрикса, осуществляют регулируемую и модулирующую функцию в ангиогенезе [1]. Ключевым моментом регуляции ангиогенеза является баланс ангиогенных и ангиостатических факторов, который, как считается, определяет течение раневого процесса вообще и ожоговой раны – в частности. Современные достижения протеолики показали, что для нормального развития, физиологического обновления, восстановления здоровых тканей

ведущими являются две группы белков, а именно, матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы [9].

Субстратами ММП являются факторы роста, хемокины, протеазы, адгезивные молекулы и компоненты внеклеточного матрикса. Особые белки – факторы транскрипции, контролируют уровень ММП. Большая часть энзимов вырабатывается в форме неактивных проферментов. Синтез металлопротеиназ стимулирует факторы роста, гормоны, цитокины, адгезивные молекулы, компоненты внеклеточного матрикса и активные формы кислорода. Патологическая экспрессия ММП была связана со многими процессами, в том числе с ангиогенезом, артритами, атеросклерозом. Считается, что основным источником ММП при воспалении являются нейтрофилы и макрофаги. Как предполагается, прямо или косвенно, в синтезе ММП ключевая роль принадлежит тучным клеткам и эозинофилам. При повышенной экспрессии, высокая активность ММП может привести к выраженной воспалительной реакции [3].

Тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ (ТИМП) являются главными эндогенными ингибиторами ММП в тканях, и имеют центральную функцию в поддержании этого баланса. Они подразделяются на тканевые и плазматические. По мнению ряда авторов, специфическое взаимодействие между ММП и ТИМП является ключевым моментом регуляции ремоделирования тканей. Белки ММП экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза, участвуют в механизмах ангиогенеза и апоптоза, являются единственными протеолитическими ферментами, способными денатурировать фибриллярные коллагены [4].

Заживление раны не может прогрессировать без новых сосудов, которые должны обеспечить достаточное снабжение области раны кровью, кислородом и питательными веществами. Процесс образования новых сосудов требует предварительного протеолиза экстраклеточного матрикса, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, а также синтеза новых компонентов матрикса. Ангиогенез сопровождает фазу фиброплазии и очень важен для процесса формирования рубца, так как рост новых капилляров должен сопровождать продвижение фибробластов в рану и обеспечивать их метаболические нужды. Если ангиогенез неудовлетворителен, миграция фибробластов останавливается и раневое заживление прекращается. В настоящее время большое внимание уделяется эндогенным ингибиторам ангиогенеза в качестве потенциальных мишеней для опосредованного потенцирования процесса заживления [5]. Понимание процесса ангиогенеза и участие в этом специфических ММП являются основной целью многих исследований. Значение металлопротеиназ в развитии сосудистой сети в раневом процессе - неоднозначно. До настоящего времени роль ММП сводилась только к разрушению экстраклеточного матрикса,

что необходимо для роста новых сосудов. Однако уже доказано, что в процессе внеклеточного протеолиза происходит высвобождение ангиогенных ростовых факторов, формируются проангиогенные центры связывания интегрин и активные факторы клеточной миграции.

Показано, что ММП-2 и ММП-9 играют критическую роль в процессе ангиогенеза и инициируют образование сосудов в начальной стадии васкуляризации. В экспериментальных исследованиях показана связь ММП-3 с образованием новых сосудов. ММП также вовлечены в другой механизм ангиогенеза, сосудистую мимикрию, более свойственную при неконтролируемых пролиферативных (псориаз) и опухолевых процессах в ходе которой клетки способны вести себя как эндотелиальные и формируют сообщающиеся каналы между островками неопластических клеток.

В то же время доказано участие ММП в образовании ангиостатических факторов. Исследования, проведенные на различных экспериментальных моделях, показали, что ингибирование ММП-9 может приводить как к ингибированию роста сосудистой сети, так и к уменьшению уровня ангиостатина и васкуляризации. Допускается, что ММП-2 и ММП-9 являются белками, контролирующими процесс ангиогенеза во вторую фазу раневого процесса [7].

В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению ингибиторов ангиогенеза, которые могут подавлять васкуляризацию и препятствовать процессу заживления раны. Известен ряд эндогенных антиангиогенных факторов, которые являются фрагментами внеклеточного матрикса и протеинов базальных мембран или ферментов, участвующих в их протеолиз. Наиболее распространенными являются ангиостатин, эндостатин, аррестен и тумстатин. Наибольший интерес представляет ангиостатин, 38-kDa внутренний фрагмент профибринолизина, который может снижать экспрессию фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и ингибировать фактор роста фибробластов (FGF). Кроме того, показано, что ангиостатин может индуцировать апоптоз или остановку митотического цикла эндотелиальных клеток и ингибировать их миграцию. Представлено большое количество работ, посвященных изучению механизма действия ангиостатина. Выявлено, что в протеолитической генерации ангиостатина из профибринолизина могут участвовать матриксные металлопротеиназы. Внеклеточный протеолиз профибринолизина может осуществляться матриксными металлопротеиназами ММП-2, ММП-7, ММП-9 и ММП-12 [8].

Выяснение роли различных ММП в механизме образования ангиостатина и, в целом, ангиогенеза будет служить основой для определения факторов, которые будут использоваться как перспективные избирательные мишени для ингибирования

васкуляризации, что позволит найти новые подходы к фармакотерапии раневого процесса. Именно поэтому, баланс ангиогенных и ангиостатических факторов рассматривается как значимый показатель потребности в коррекции протеолитической активности для стимуляции заживления ожоговой раны, поскольку в бессосудистой стадии коэффициент пролиферации сбалансирован апоптозом клеток, появление сосудов приводит к уменьшению апоптотического коэффициента и изменению баланса в пользу клеточной пролиферации [2].

Таким образом, ангиогенез имеет существенное значение в течении раневого процесса. Роль металлопротеиназ в качестве регуляторов связана с балансом ангиогенных и ангиостатических факторов. Нарушение баланса между ангиогенными агентами и ингибиторами ангиогенеза, как продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях, служит основным механизмом хронизации процесса. Выявлено участие ММП в процессах образования эндогенных ингибиторов ангиогенеза, которые способны останавливать рост новых сосудов. Накопленные данные актуализируют изучение роли матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в течение раневого процесса, а именно заживлении ожоговой раны.

Список использованной литературы:

1. Александрова А.В. Влияние доксицилина на общую протеолитическую активность при экспериментальном лечении термического ожога / А.В. Александрова // Таврійський медико-біологічний вісник, 2012. – №3, ч.1(59). – С. 15-17.
2. Голосная Г. С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных / Г. С. Голосная // Педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 29 – 35.
3. Роль матричных металлопротеиназ при воспалительных заболеваниях легких / Я. Н. Шойхет, Ю.В. Кореновский, Ю.Г. Мотин [и др.] // Проблемы клинической медицины. – 2008, №3. – С. 99–102.
4. Соболева Г. М. Семейство матричных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль / Г. М. Соболева, Г. Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2007, №1– С. 5 – 7.
5. Франк Г. А. Состояние внеклеточного матрикса и маркеры адгезии в уротелиальном раке мочевого пузыря / Г. А. Франк, Л. Э. Завалишина, Ю.Ю. Андреева // Архив патол. – 2005. – Т. 67, № 3. – С.11 – 14.
6. Gill S.E. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing / S.E. Gill, W.C. Parks // Int Journ. Biochem. Cell. Biol. – 2008. Vol. 40, № 6 – 7. – P. 1334 – 1347.

7. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis / G. Bergers, R. Brekken, G. McMahon [et al.] // Nature Cell Biology. – 2000. – V. 2. – P. 737 – 744.
8. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis / J.E. Rundhaug // J. Cell Mol. – 2005. – Vol. 9. – P. 267–285.
9. Sledge G.W. Jr. VEGF-targeting therapy for breast cancer / G.W. Jr. Sledge // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. – 2005. – Vol. 10, № 4. – P. 319 – 323.