РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Хусанов Равшан Ахорович – к.м.н., старший преподователь
Университет Альфраганус (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В этой обзорной статье обсуждается патофизиологическая гетерогенность миокардиальных фиброзных реакций после перенесенного инфаркта миокарда. Основное внимание уделяется функциональным последствиям сердечного фиброза, ключевым клеточным эффекторам и основным молекулярным механизмам.*

Ключевые слова: *инфакт миокарда, внеклеточный матрикс, миокардиальный фиброз.*

MIOKARD INFARKTI O‘TKAZGAN BEMORLARDA YURAK FIBROZI SHAKLLANISHIDA HUJAYRADAN TASHQARI MATRIKSNING ROLI

Xusanov Ravshan Axrorovich – t.f.n., katta o‘qituvchi
Alfraganus Universiteti, (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Ushbu sharh maqolasida miokard infarktidan keyin miokardning fibrotik reaksiyalarining patofiziologik geterogenligi muhokama qilinadi. Asosiy e’tibor yurak fibrozining funksional oqibatlari, asosiy hujayra effektorlari va asosiy molekulyar mexanizmlarga qaratilgan.*

Kalit so‘zlar: *miokard infarkti, hujayradan tashqari matriks, miokard fibrozi.*

THE ROLE OF EXTRACELLULAR MATRIX IN THE FORMATION OF CARDIAC FIBROSIS IN PATIENTS AFTER SUFFERING A MYOCARDIAL INFARCTION

Xusanov Ravshan Axrorovich - C.M.Sc., senior lecturer
Alfraganus University (Tashkent, Uzbekistan)

Annotation. *This review article discusses the pathophysiological heterogeneity of myocardial fibrotic reactions after myocardial infarction. The focus is on the functional implications of cardiac fibrosis, key cellular effectors, and underlying molecular mechanisms.*

Keywords: *myocardial infarction, extracellular matrix, myocardial fibrosis.*

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является основным последствием ишемической болезни сердца и считается одной из наиболее распространенных причин смерти, на которую ежегодно приходится 1,8 миллиона смертей или 20% всех смертей в Европе [1]. С момента открытия эндогенных кардиозащитных механизмов против ишемического/реперфузионного (И/Р) повреждения (местное и отдаленное ишемическое пре-, пост- и перкондиционирование, фармакологическое кондиционирование) были исследованы несколько молекулярных факторов, влияющих на кардиопротекторные маневры. Однако, даже после многообещающих доклинических попыток запустить эти кардиозащитные механизмы, перевод результатов в клиническую практику остался непроверенным. Разработка новых кардиозащитных соединений затруднена из-за трудностей трансляции, включая проблемы воспроизводимости, по крайней мере частично из-за значительного числа не ответивших животных [27], а также из-за наличия нескольких дополнительных факторов, включая сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, например, гиперлипидемию или сахарный диабет [14]. Многие кардиопротекторные стратегии действуют через общие конечные эффекторы и могут быть субоптимальными у пациентов с сопутствующими заболеваниями [8]. Следовательно, для улучшения клинических результатов необходимы новые терапевтические стратегии против И/Р повреждения миокарда, которые могут сохранить кардиопротекцию даже при наличии сопутствующих заболеваний [5].

Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда (ИМ) составляет структурную основу ишемической сердечной недостаточности (СН) и состоит

из сложных краткосрочных и долгосрочных изменений размера, формы, функции, клеточного и молекулярного состава ЛЖ. В то время как несколько патофизиологических факторов объединяются для ремоделирования сердца после ИМ, фундаментальными детерминантами этого процесса (и его прогрессирования до клинической СН) являются протяженность начального инфаркта и достаточность репаративного процесса после ИМ [30]. В клинической практике ограничение распространенности инфаркта обычно решается своевременной коронарной реперфузией. В отличие от этого, терапевтическое воздействие на последующий процесс восстановления, который обусловлен главным образом выраженным воспалением тканей, а затем его активным подавлением и разрешением, оказалось гораздо более сложным и неуловимым. Тем не менее, недавние исследования выявили большое количество потенциальных терапевтических мишеней, которые могут благоприятно влиять на заживление и восстановление сердечной раны [1].

Восстановление сердца после ИМ является результатом тщательно спланированной и сложной серии событий, инициированных интенсивным стерильным воспалением и инфильтрацией иммунных клеток (фаза воспаления), которые служат для переваривания и очистки поврежденных клеток и ткани внеклеточного матрикса (3–4 дня у мышей), с последующей репаративной фазой с исчезновением воспаления, пролиферацией (мио)фибробластов, образованием рубцов и неоваскуляризацией в течение следующих нескольких дней. Ранняя воспалительная активация является необходимым событием для перехода к более поздним репаративным и пролиферативным программам. Надлежащее и своевременное сдерживание и разрешение воспаления являются дополнительными факторами, определяющими качество заживления ран; для оптимального восстановления необходимо достичь надлежащего физиологического баланса между этими двумя фазами. Фаза воспаления, которая является непропорционально продолжительной, чрезмерно выраженной или недостаточно подавленной, может привести к устойчивому повреждению тканей и неправильному заживлению, формированию дефектного рубца, повышенной потере клеток и сократительной дисфункции, тем самым способствуя расширению зоны инфаркта, неблагоприятному ремоделированию и расширению камер.

На сегодняшний день не существует широкомасштабной иммуномодулирующей или противовоспалительной терапевтической стратегии после ИМ, которая была бы успешно воплощена в клинической практике, что, без сомнения, отражает как исключительную сложность, так и наше неполное понимание процесса заживления [6].

Репаративную реакцию после инфаркта миокарда можно разделить на три перекрывающихся фазы: воспалительную фазу, пролиферативную фазу и фазу созревания. Восстановление пораженного инфарктом сердца в конечном итоге приводит к замене мертвого миокарда зрелым рубцом на основе коллагена, который не обладает сократительной способностью, но защищает желудочек от катастрофических осложнений, таких как разрыв сердца. По мере заживления инфаркта желудочек ремоделируется, проявляя дилатацию и гипертрофию неинфарктных сегментов. Тяжесть постинфарктного ремоделирования зависит не только от размера инфаркта (и количества потерянного миокарда), но и от качественных характеристик репаративного ответа. Нарушенная репарация может привести к образованию рубца с низкой прочностью на растяжение, тем самым способствуя расширению камеры и усугубляя патогенез систолической сердечной недостаточности. С другой стороны, чрезмерная фиброгенная активация может привести к усиленному отложению коллагена в пограничной зоне инфаркта, усиливая диастолическую дисфункцию [27].

Фибробласты являются основными производителями коллагена в инфарктном сердце. Фибробласты претерпевают резкие фенотипические изменения во время трех фаз заживления инфаркта. Во время воспалительной фазы резидентные сердечные фибробласты в ишемизированной области приобретают провоспалительный фенотип и могут опосредовать привлечение лейкоцитов посредством секреции цитокинов. Более того, стимуляция цитокинами индуцирует экспрессию протеаз, разрушающих матрикс, в сердечных фибробластах, способствуя деградации сети матрикса. Во время пролиферативной фазы популяция фибробластов в зоне инфаркта увеличивается за счет пролиферации и миграции резидентных фибробластов из неинфарктных сегментов. Большая часть инфарктных фибробластов превращается в миофибробласты, экспрессирующие сократительные белки, такие как α-актин гладких мышц (α-SMA), и синтезирующие большое количество белков внеклеточного матрикса (ECM) [2, 7].

Наконец, во время фазы созревания миофибробласты разбирают свои стрессовые во-

локна, содержащие α-SMA, и превращаются в специализированные клетки, которые служат для поддержания рубца и называются матрифиброцитами. Предполагается, что помимо продукции цитокинов и хемокинов фибробласты способствуют деградации поврежденного матрикса в инфарктном сердце, продуцируя протеазы. Гипоксические условия и стимуляция провоспалительными цитокинами, такими как IL-1 и фактор некроза опухоли (TNF)-α, индуцируют синтез и высвобождение матриксной металлопротеиназы (MMP) сердечными фибробластами [3]. Раннее разрушающее матрикс действие фибробластов во время воспалительной фазы заживления инфаркта может способствовать удалению поврежденных белков матрикса из зоны инфаркта, создавая основу для более поздней активации репаративной программы и формирования рубца на основе коллагена. Более того, индукция мембраносвязанных металлопротеиназ на поверхности инфарктных фибробластов может способствовать формированию мигрирующего фенотипа, облегчая мобилизацию фибробластов для восстановления инфаркта [16].

Внеклеточный матрикс. Как кардиомиоциты, так и некардиомиоциты опутаны сетью белков внеклеточного матрикса. Кардиальный интерстициальный матрикс не просто служит структурным каркасом, но также передает молекулярные сигналы и играет активную роль в регуляции воспалительных и репаративных реакций. Фрагментация внеклеточного матрикса обеспечивает ключевой стимул для активации воспалительного каскада после инфаркта. Генерация и высвобождение фрагментов коллагена и фибронектина вовлечены в активацию провоспалительной передачи сигналов. Деградация гиалуроновой кислоты может привести к высвобождению высокомолекулярных фрагментов с сильными провоспалительными свойствами, способных индуцировать синтез цитокинов и хемокинов эндотелиальными и иммунными клетками [4].

Взаимодействия матрикса и фибробласта во время воспалительной фазы заживления инфаркта. Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются цинкзависимыми эндопептидазами, а изофермент ММП-2 желатиназного типа широко распространен в ткани сердца и синтезируется сердечными миоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками. ММП-2 синтезируется в виде неактивной зимогенной формы и может быть активирован посредством ограниченного протеолиза или конформационных изменений, вызванных активными формами кислорода/азота [9]. ММП-2 играет критическую роль в качестве внутриклеточного медиатора сердечного И/Р повреждения, способствуя острой механической дисфункции, которая возникает сразу после реперфузии. Основными внутриклеточными мишенями ММП-2 при И/Р повреждении являются белки сократительного аппарата, такие как тропонин I, титин, легкая цепь миозина-1 и α-актинин в сердечных миоцитах [10].

Из-за фундаментальной роли ММП-2 в индуцированном И/Р повреждении миокарда ингибирование ММП-2 кажется многообещающей целью терапии ОИМ. Ингибиторы ММП первого поколения представляли собой молекулы типа гидроксамовой кислоты, механизм действия которых основан на хелатировании ионов Zn^{2+} [11]. Иломастат, неселективный ингибитор ММП типа гидроксамовой кислоты, был испытан в доклинических исследованиях. Ингибиторы ММП были разработаны для различных показаний, включая сердечно-сосудистые заболевания, но их внедрение в клиническую практику человека (за исключением пародонтита) до сих пор не удалось [13]. Несмотря на успех нескольких доклинических исследований с этим соединением, в клинических испытаниях не удалось улучшить какие-либо основные результаты, вероятно, из-за недостаточной целевой проверки и отсутствия оптимальной селективности и сродства ингибитора к ММП-2 [15]. Единственным исключением было производное гидроксамовой кислоты доксициклин, что показало значительный кардиопротекторный эффект у больных ОИМ; однако количество зарегистрированных пациентов было ограничено. Поэтому целесообразно рассмотреть возможность разработки новых низкомолекулярных структур для более селективных и умеренных ингибиторов ММП-2 с кардиопротекторным показанием.

В нашем предыдущем исследовании соединений на основе имидазола и тиазолкарбоновой кислоты были разработаны новые молекулы ингибитора ММП. Эти соединения на основе имидазола и тиазолкарбоновой кислоты продемонстрировали превосходные эффекты ингибирования ММП по сравнению с производными типа гидроксамовой кислоты in vitro в желатиновых зимографических анализах. Было обнаружено, что шесть соединений, в том числе ингибиторы ММП (MMPI) 1154, MMPI-1260 и MMPI-1248, защищают кардиомиоциты от имитации повреждения, вызванного ишемией/реперфузией [17].

Благодаря исследованиям, позволившим лучше понять потенциальную роль внутриклеточной ММП-2, было выявлено растущее число

важных функций, параллельных, в широком смысле, внутриклеточной роли MT1-MMP. Эти функции включают миграцию клеток, пролиферацию, обращение с кальцием, сокращение мышц, экспрессию генов и транскрипцию рибосомной РНК [19].

При определенных условиях ММП-2 может функционировать в результате внутриклеточной активации или в результате отсутствия тканевых ингибиторов металлопротеаз (ТИМП). ТИМП являются эндогенными ингибиторами, которые регулируют ММП после активации протеаз. Было обнаружено, что внутри кардиомиоцитов ММП-2 совместно локализуется в саркомере и цитоскелете. ММП-2 активируется при окислительном стрессе и протеолизирует различные саркомерные белки, включая TnI, α-актинин и титин, что способствует сократительной дисфункции сердца [20]. ММП-2 также расщепляет и активирует GSK-3β в цитозоле, что может способствовать повреждению сердца. Следовательно, было обнаружено, что ингибирование внутриклеточной активности ММП-2 в сердце во время ишемии/реперфузии оказывает кардиозащитное действие [24]. Стоит отметить, что ТИМП-4 также был обнаружен в составе тонких миофиламентов внутри кардиомиоцитов, что указывает на потенциальную регуляторную роль ТИМП внутри клеток.

ММП-2 была первой ММП, которая была обнаружена внутри ядра сердечных миоцитов [21]. Некоторые функции и механизмы ядерной ММП-2 остаются неясными, хотя есть данные, указывающие на потенциальное участие в ремоделировании ядерного матрикса и деградации ядерных белков, включая транскрипционные факторы и белки процессинга РНК [25]. Выяснилось, что ядерная ММП-2 является активной формой, подвергшейся расщеплению профермента. Исследование сравнило NLS широкого спектра ММП и показало, что некоторые ММП обладают консервативным NLS. Вполне возможно, что ядерная ММП-2 может функционировать аналогично внеклеточной ММП-2 или эволюционировать независимо внутри ядра [26].

Параллельно с ролью MT1-MMP в ядре предполагается, что ММП-2 обладает способностью регулировать определенные гены и участвует в их транскрипции за счет протеолитической активности. Протеолитическое расщепление ядерного матрикса важно в следующих процессах: апоптоз, регуляция клеточного цикла и деградация ядерного матрикса. Деградация ядерного матрикса также является фундаментальной для фрагментации ДНК и конденсации хроматина [28]. Интересно, что ММП-2 совместно локализуется с поли-АДФ-рибозополимеразой-1 (PARP-1) внутри ядерного матрикса, структуры, сходной с внеклеточным матриксом, поскольку она обеспечивает структурную целостность и поддержку жизненно важных клеточных процессов.

Внеклеточный матрикс во время пролиферативной фазы заживления инфаркта. Пролиферативная фаза заживления инфаркта характеризуется динамическими изменениями в сети внеклеточного матрикса, которые непосредственно регулируют клеточный фенотип и активность. По мере фагоцитоза фрагментов матрикса в зоне инфаркта формируется временный матрикс, состоящий преимущественно из фибрина и фибронектина [16]. Эта высокопластичная матричная сеть служит каркасом для мигрирующих и пролиферирующих клеток, способствуя динамическим изменениям, происходящим в заживающей ране. Инфарктный матрикс также обогащается за счет отложения нескольких членов матрицеллюлярного семейства белков. Эти структурно не связанные макромолекулы отсутствуют в нормальном миокарде, но заметно активируются в инфарктном и ремоделирующем сердце.

В отличие от структурных компонентов матрикса (таких как коллагены и эластин), белки матрикса не обеспечивают механической поддержки, но могут связываться с белками матрикса и клеточными рецепторами, передающими сигнальные каскады. TSP-1, тенасцин-C, секретируемый белок, кислый и богатый цистеином (SPARC), периостин, остеопонтин, остеоглицин и члены семейства CCN вовлечены в регуляцию воспалительного и репаративного ответа после инфаркта миокарда [18]. Поскольку матрицеллюлярные белки способны модулировать поведение и функцию всех клеток, участвующих в восстановлении, ремоделировании и фиброзе сердца, особенно сложно выявить специфические молекулярные механизмы, ответственные за наблюдаемые эффекты in vivo. Модуляция активности факторов роста и передачи сигналов или регуляция фибриллогенеза и созревания коллагена были предложены как потенциальные механизмы для специфических матрицеллюлярных действий [6].

За пролиферативной фазой восстановления сердца следует созревание рубца, поскольку внеклеточный матрикс становится перекрестно связанным, а репаративные клетки деактивируются и могут подвергаться апоптозу. Молекулярные сигналы, вовлеченные в состояние покоя ин-

фарктных миофибробластов, остаются неизвестными. Отмена фиброгенных факторов роста, активация ингибирующих сигналов STOP, которые прекращают передачу сигналов TGF-β и ангиотензина II, а также клиренс матрицеллюлярных белков могут подавлять пролиферацию и снижать матрикс-синтетическую активность фибробластов. Индукция и секреция антифибротических медиаторов также могут способствовать прекращению матриксно-синтетического ответа. Хемокин CXC, индуцируемый интерфероном-γ белок (IP)-10/CXCL10, ингибирует миграцию фибробластов посредством действия, опосредованного протеогликанами [22]. Однако из-за ранней индукции в инфарктном миокарде IP-10 маловероятен для роли в созревании рубца. Хотя снижение плотности миофибробластов во время созревания инфаркта хорошо задокументировано, судьба этих клеток остается неизвестной. Апоптотическая смерть может опосредовать потерю фибробластов в рубце и в пограничной зоне инфаркта; медиаторы, ответственные за специфическую для фибробластов активацию проапоптотической передачи сигналов, неизвестны [23].

Миокардиальный фиброз, расширение сердечного интерстиция из-за чистого накопления белков внеклеточного матрикса (ECM), сопровождает большинство сердечных патологических состояний [2, 3]. Хотя при большинстве заболеваний миокарда степень сердечного фиброза предсказывает неблагоприятный исход, фиброз не обязательно является основной причиной дисфункции. Сердце взрослого млекопитающего обладает незначительной регенеративной способностью и заживает путем образования рубца. Таким образом, во многих случаях сердечный фиброз носит репаративный характер, отражая замену мертвых кардиомиоцитов рубцом на основе коллагена. Инфаркт миокарда (ИМ) является типичным примером репаративного фиброза, так как внезапная гибель большого количества кардиомиоцитов стимулирует воспаление и последующую активацию репаративных миофибробластов, что приводит к образованию рубца. Рубец не обладает сократительной способностью, но выполняет важнейшую защитную роль, поддерживая структурную целостность камеры, а в случае трансмурального инфаркта предотвращая катастрофические механические осложнения [4].

При других сердечных заболеваниях фиброз преимущественно поражает интерстиций и развивается незаметно при отсутствии значительной потери кардиомиоцитов. Например, системная гипертензия связана с прогрессирующим интерстициальным и периваскулярным отложением белков внеклеточного матрикса (ВКМ), которые увеличивают жесткость миокарда и вызывают диастолическую дисфункцию [7]. Старение, ожирение и диабет также могут способствовать интерстициальному фиброзу миокарда и снижению податливости желудочков, потенциально способствуя патогенезу сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) [33].

Таким образом, 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. Активированные фибробласты являются центральными клеточными эффекторами миокардиального фиброза, служащими основными клетками, продуцирующими ВКМ. Превращение фибробластов в секреторные, продуцирующие матрикс и сократительные клетки, называемые миофибробластами, является важным клеточным событием при многих фиброзных состояниях. Активированные миофибробласты являются основным источником структурных белков ВКМ в фиброзном сердце, продуцируют большое количество матрицеллюлярных белков и могут также участвовать в регуляции ремоделирования матрикса, продуцируя протеазы, такие как матриксные металлопротеиназы, и их ингибиторы [23].

Расширение и активация фибробластов при ремоделировании сердца может быть связано с прямым воздействием фиброгенных медиаторов или восходящей стимуляцией других типов клеток, включая иммунные клетки, сосудистые клетки и кардиомиоциты. Иммунные клетки (макрофаги, лимфоциты, тучные клетки и эозинофилы) могут способствовать активации фибробластов, секретируя цитокины, факторы роста и матрицеллюлярные белки. Сосудистые эндотелиальные клетки и перициты также могут секретировать медиаторы, активирующие фибробласты, и, как сообщалось, претерпевают превращение в миофибробласты. Поврежденные кардиомиоциты также способны продуцировать фиброгенные медиаторы в ответ на стресс, способствуя активации фибробластов. Кроме того, при ИМ гибель кардиомиоцитов и других клеток миокарда приводит к высвобождению связанных с повреждением молекулярных паттернов, которые активируют воспаление, что в конечном итоге приводит к фиброзу. Относительная

роль различных типов клеток в фиброзной реакции зависит от типа повреждения миокарда [29].

Фибробласты и миофибробласты: центральные эффекторные клетки при сердечном фиброзе. Термин «фибробласт» используется для описания клеток мезенхимального происхождения, которые заселяют соединительную ткань, лишены базальной мембраны и способны продуцировать значительное количество белков ECM. В соответствии с этим широким определением широкий спектр кардиальных интерстициальных клеток может быть идентифицирован как фибробласты. Фибробласты можно отличить от других интерстициальных клеток миокарда на основе экспрессии рецептора 2, содержащего домен дискоидина, PDGFR-α и фактора транскрипции Tcf21 [15].

Идентификация и характеристика популяций фибробластов дополнительно осложняются их динамическими фенотипическими изменениями в поврежденных тканях. В сердцах, перенесших инфаркт и подвергшихся стрессу, фибробласты претерпевают превращение в миофибробласты — клетки, которые демонстрируют выраженный эндоплазматический ретикулум (указывающий на синтетически активный фенотип), при этом экспрессируя сократительные белки, такие как α-актин гладких мышц (α-SMA). Об инфильтрации сердца активированными миофибробластами сообщалось при широком спектре патологических состояний, включая инфаркт миокарда [32], неинфарктную ишемическую кардиомиопатию, миокардит, заболевания, связанные с сердечным давлением или перегрузкой объемом, и алкогольную кардиомиопатию [27]. Однако конверсия миофибробластов не требуется для активации профибротической программы. В модели диабетической фиброзной кардиомиопатии было обнаружено, что отложение интерстициального коллагена и приобретение сердечными фибробластами матриксно-синтетического фенотипа не зависят от трансдифференцировки миофибробластов.

Более того, транскриптомный анализ одиночных клеток в модели фиброза, индуцированного ангиотензином II, идентифицировал субпопуляции фибробластов, экспрессирующие белок 1 промежуточного слоя хряща (Cilp) или тромбоспондин-4 (Thbs4), в качестве преобладающих типов фиброгенных клеток в отсутствие α-SMA-экспрессирующих миофибробластов [34]. Более того, растущий объем данных свидетельствует о том, что миофибробласты демонстрируют ряд фенотипических профилей. Хотя экспрессия α-SMA часто используется для идентификации «дифференцированных миофибробластов» в поврежденных тканях, миофибробласты на ранней стадии могут не экспрессировать α-SMA, но могут иметь прочную сеть стрессовых волокон и образовывать очаговые спайки. Эти клетки были названы «прото-миофибробластами» и могут быть заметными в ранних интерстициальных фиброзных поражениях, вызванных механическим стрессом. Транскриптомный анализ позволяет предположить, что в местах повреждения миокарда инфильтрация активированными фибробластами, экспрессирующими матрицеллюлярный белок периостин, предшествует их превращению в миофибробласты [32]. Остается неизвестным, представляют ли эти активированные клетки periostin+/α-SMA- прото-миофибробласты.

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)-β, наряду с другими миофибробластами, экспрессирующими транскрипты, кодирующие белки с антифибротическими свойствами, такие как матрицеллюлярный ген Wisp/CCN5 и антагонист Wnt Sfrp [31].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Ангиотензин II/AT1 активируется в фиброзном и ремоделирующем сердце независимо от лежащей в основе этиологии и играет важную роль в активации миофибробластов. Стрессовые кардиомиоциты, иммунные клетки и фибробласты продуцируют ренин и ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), способствуя образованию ангиотензина II поколения [12, 35].

При высвобождении в интерстиции сердца ангиотензин II является мощным активатором сердечных фибробластов. Исследования in vitro показали, что ангиотензин II стимулирует пролиферацию сердечных фибробластов, ингибирует апоптоз фибробластов, стимулирует миграцию фибробластов, индуцирует экспрессию интегрина, способствует конверсии миофибробластов и заметно увеличивает синтез структурных белков ECM. Все эти активирующие эффекты ангиотензина II связаны с передачей сигналов через рецептор ангиотензина 1 типа (AT1). Напротив, AT2-рецептор типа 2 действует как негативный регулятор ангиотензин-II-опосредо-

ванных фиброгенных ответов, ингибируя действие AT1 и подавляя пролиферацию фибробластов и синтез матрикса [22].

Активирующие эффекты оси ангиотензин II/AT1 в сердечных фибробластах опосредованы, по крайней мере частично, посредством активации каскадов митоген-активируемой протеинкиназы p38 (MAPK), протеинкиназы C (PKC) и киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (Erk). Некоторые действия фиброгенного ангиотензина II требуют индукции или активации TGF-β. Более того, чувствительность фибробластов к ангиотензину II модулируется широким спектром медиаторов, которые регулируют экспрессию ангиотензиновых рецепторов. Например, провоспалительные цитокины могут сделать фибробласты более чувствительными к эффектам ангиотензина II, индуцируя синтез AT1. Напротив, сообщалось, что ангиотензин II подавляет экспрессию AT1, обеспечивая механизм отрицательной обратной связи, который может сдерживать неконтролируемые фиброгенные действия [18].

Существует множество доказательств in vivo, преимущественно полученных в результате фармакологических вмешательств, подтверждающих роль передачи сигналов AT1 в патогенезе сердечного фиброза. Ингибирование AT1 ослабляло интерстициальный фиброз в моделях ИМ и перегрузки давлением в левом желудочке. Несмотря на отсутствие доказательств, подтверждающих роль специфической для фибробластов передачи сигналов AT1 in vivo с использованием клеточно-специфических генетических подходов, мощные in vitro эффекты оси ангиотензин II/AT1 предполагают, что 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. Доказательства в изолированных кардиомиоцитах предполагают, что передача сигналов AT1 не всегда требует стимуляции ангиотензином II, но может быть непосредственно активирована механическим стрессом, стимулируя гипертрофический ответ [12]. Остается неизвестным, участвует ли ангиотензин-независимая передача сигналов AT1 в активации миофибробластов и в патогенезе кардиального фиброза.

Фиброгенное действие альдостерона. Обширные данные свидетельствуют о том, что альдостерон может играть важную роль в активации фибробластов после повреждения миокарда. В изолированных сердечных фибробластах альдостерон запускает пролиферативный ответ, стимулирует миграцию и способствует матриксно-синтетическому фенотипу, по крайней мере частично за счет активации каскадов MAPK [5]. Ответственны ли эти действия за фиброгенное действие альдостерона in vivo, непонятно. Предполагается, что помимо воздействия на фибробласты альдостерон модулирует фенотип кардиомиоцитов, макрофагов, лимфоцитов и сосудистых клеток, что приводит к активации фиброгенной программы.

Знания о роли воспалительных каскадов в повреждении, восстановлении и ремоделировании инфарктного сердца выявили новые терапевтические мишени для пациентов, переживших острый ИМ. К сожалению, плейотропное действие медиаторов воспаления и поразительная патофизиологическая гетерогенность ремоделирования сердца у людей создают серьезные проблемы для клинической реализации стратегий, нацеленных на воспалительный ответ. Необходимы согласованные усилия для анализа клеточных действий и молекулярных сигналов, активируемых воспалительными медиаторами, и для выявления патофизиологических нарушений, которые могут быть ответственны за неблагоприятное ремоделирование у уязвимых пациентов. Стратегии, модулирующие воспалительный каскад, могут быть многообещающими не только в качестве защитных мер для предотвращения ремоделирования и СН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ali M.A.M., Garcia-Vilas J.A., Cromwell C.R., Hubbard B.P., Hendzel M.J., Schulz R. Matrix Metalloproteinase-2 Mediates Ribosomal RNA Transcription by Cleaving Nucleolar Histones. FEBS J. 2021. Vol. 288. P. 6736–6751. doi: 10.1111/febs.16061.

2. Baghirova S., Hughes B.G., Poirier M., Kondo M.Y., Schulz R. Nuclear matrix metalloproteinase-2 in the cardiomyocyte and the ischemic-reperfused heart. J. Mol. Cell. Cardiol. 2016. Vol. 94. P. 153–161. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.04.004.

3. Bassiouni W., Ali M.A.M., Schulz R. Multifunctional Intracellular Matrix Metalloproteinases: Implications in Disease. FEBS J. 2021. Vol. 288. P. 7162–7182. doi: 10.1111/febs.15701.

4. Bencsik P., Kupai K., Gorbe A., Kenyeres E., Varga Z.V., Paloczi J., Gaspar R., Kovacs L., Weber L., Takacs F., et al. Development of Matrix Metalloproteinase-2 Inhibitors for Cardioprotection. Front. Pharmacol. 2018. Vol. 9. P. 296. doi: 10.3389/fphar.2018.00296.

5. Botker H.E., Hausenloy D., Andreadou I., Antonucci S., Boengler K., Davidson S.M., Deshwal S., Devaux Y., Di Lisa F., Di Sante M., et al. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection. Basic Res. Cardiol. 2018. Vol. 113. P. 39. doi: 10.1007/s00395-018-0696-8.

6. Braidotti N., Chen S.N., Long C.S., Cojoc D., Sbaizero O. Piezo1 Channel as a Potential Target for Hindering Cardiac Fibrotic Remodeling. Int. J. Mol. Sci. 2022 Jul 22; 23(15):8065. doi: 10.3390 /ijms 23158065.

7. Burke R.M., Burgos Villar K.N., Small E.M. Fibroblast contributions to ischemic cardiac remodeling. Cell Signal. 2021 Jan; 77:109824. doi: 10.1016/ j.cellsig.2020.109824. Epub 2020.

8. Cautain B., Hill R., de Pedro N., Link W. Components and Regulation of Nuclear Transport Processes. FEBS J. 2015. Vol. 282. P. 445–462. doi: 10.1111/febs.13163.

9. Castro M.M., Cena J., Cho W.J., Walsh M.P., Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 proteolysis of calponin-1 contributes to vascular hypocontractility in endotoxemic rats. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Mar. Vol. 32(3). P. 662–668. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.242685.

10. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Cho W.J., Poirier M., Lee T.Y.T., Mahmud Z., Schulz R. Junctophilin-2 is a target of matrix metalloproteinase-2 in myocardial ischemia-reperfusion injury. Basic Res. Cardiol. 2019. Vol. 114. P. 42. doi: 10.1007/s00395-019-0749-7.

11. Chang J.H., Huang Y.H., Cunningham C.M., Han K.Y., Chang M., Seiki M., Zhou Z., Azar D.T. Matrix Metalloproteinase 14 Modulates Signal Transduction and Angiogenesis in the Cornea. Surv. Ophthalmol. 2016. Vol. 61. P. 478–497. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.11.006.

12. Czubryt M.P., Hale T.M. Cardiac fibrosis: Pathobiology and therapeutic targets. Cell Signal. 2021 Sep; Vol. 85. P. 110066. doi: 10.1016/ j.cellsig. 2021.110066.

13. Dobaczewski M., de Haan J.J., Frangogiannis N.G. The extracellular matrix modulates fibroblast phenotype and function in the infarcted myocardium. J Cardiovasc Transl Res. 2012 Dec. Vol. 5(6). P. 837–847. doi: 10.1007/s12265-012-9406-3. Epub 2012 Sep 7.

14. Eshaq R.S., Harris N.R. The Role of Matrix Metalloproteinase 2 (MMP2) In Diabetes-induced Loss of PECAM-1 in The Retina: Direct and Indirect Mechanisms. FASEB J. 2018. Vol. 32. P. 706.2. doi: 10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.706.2.

15. Goldsmith E.C., Bradshaw A.D., Zile M.R., Spinale F.G. Myocardial fibroblast-matrix interactions and potential therapeutic targets. J Mol Cell Cardiol. 2014 May. Vol. 70. P. 92–99. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.01.008.

16. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis. Cardiovasc Res. 2021 May 25. Vol. 117(6). P. 1450–1488. doi: 10.1093/cvr/cvaa324. PMID: 33135058.

17. Frangogiannis N.G. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. Circ Res. 2019 Jun 21. Vol. 125(1). P. 117–146. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.311148.