

**Е.В. ИВАННИКОВА, И.В. КОНОНЕНКО**, к.м.н., **В.Ю. КАЛАШНИКОВ**, д.м.н., **О.М. СМЕРНОВА**, д.м.н., профессор,  
ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва

# ФИБРОБЛАСТЫ И ФАКТОРЫ ИХ РОСТА

## В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

**Вопрос улучшения перфузии сердечной мышцы и ее систолической функции у больных с ИБС с помощью различных клеточных технологий исследуется более 10 лет. Доказано, что фибробласты и их факторы роста играют одну из ключевых ролей в развитии патологических пролиферативных процессов эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки в условиях гипергликемии.**

*Ключевые слова: факторы роста, фибробласты, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца*

**З**а последние 15 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России выросла в полтора раза [1]. Независимым фактором развития ССЗ является сахарный диабет (СД) [2]. В проведенных многоцентровых исследованиях было показано, что частота возникновения острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов с СД на 10–24% выше, чем у лиц без СД [3–5]. Обращает на себя внимание, что при СД во многих случаях имеет место бессимптомное течение ишемической болезни сердца (ИБС) [6–8].

Формирование зоны постинфарктного кардиосклероза – сложный и длительный процесс, в котором одно из ведущих мест занимают фибробласты и факторы их роста: основной фактор роста фибробластов (basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)), трансформирующий фактор роста (Transforming Growth Factor (TGFβ1)), тромбоцитарный фактор роста (Platelet Derived Growth Aactor (PDGF AA)) [9]. В условиях гипергликемии происходит патологическая активация данных факторов роста, что приводит к изменению функций фибробластов: они начинают продуцировать во внеклеточную среду факторы роста, замыкая тем самым «порочный круг». В результате происходит непрерывное повреждение жизненно важных органов-мишеней.

В здоровом миокарде группа немышечных клеток состоит из разных типов, но преобладают в ней в основном фибробласты, которым приписывают роль опорных структур. Фибробласты участвуют в

формировании вне-, межклеточного вещества соединительной ткани, продуцируя коллаген, эластин, протеогликаны, гликопротеины [11]; фиброциты поддерживают межклеточное вещество в определенном структурном состоянии, а фиброкласты разрушают его при условиях, требующих ремоделирования каркаса волокон. Благодаря этим свойствам фибробластов осуществляется одна из функций волокнистой соединительной ткани – репаративная [12]. При заживлении ран и воспалении фибробласты активируются макрофагами, которые стимулируются факторами роста фибробластов (bFGF и PDGF), далее они активно мигрируют к месту повреждения, связываясь с фибриллярными структурами через фибронектин, параллельно синтезируя вещества внеклеточного матрикса. Для фибробласта характерно наличие коллагеназ – ферментов, разрушающих коллаген. При образовании соединительнотканного рубца в постинфарктный период одним из наиболее значимых компонентов формирующегося экстрацеллюлярного матрикса является коллаген. Разрушая коллаген и синтезируя новый, фибробласт способствует его перестройке и образованию соединительной ткани в месте повреждения [13, 14].

Фибробласты секретируют многочисленные проангиогенные факторы – вазоэндотелиальный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, PDGF AA, bFGF, TGFβ1 [14–16]. Фибробласты проявляют удивительную способность дифференцироваться в других представителей того же семейства: в миофибробласты, адипоцитоподобные клетки, хондроциты и остеобласты [17–19]. Регуляторную и коорди-

нирующую функцию между клетками обеспечивают различные цитокины и факторы роста – высокоспецифичные белки, присутствующие в крови в очень малых концентрациях.

К числу подобных факторов относится фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor, FGF) – мощный модулятор клеточной дифференцировки, пролиферации и подвижности клеток [20]. FGF представляет собой многочисленную группу пептидов, среди которых наибольшее биологическое значение в качестве индуктора фиброгенеза играет  $\beta$ FGF. Основное количество  $\beta$ FGF в клетках содержится в цитоплазме [22]. При увеличении объема цитолитического синдрома при некрозе клеток уровень  $\beta$ FGF меняется, что было доказано *in vivo* [23]. В эксперименте у животных, подвергшихся ложному инфаркту миокарда через 6 и 12 ч, отмечалось кратковременное повышение уровня  $\beta$ FGF приблизительно в 2 раза от исходных значений, что совпадало с пиками концентрации ферментов цитолиза (креатинфосфокиназа, гидроксипутиратдегидрогеназа). Спустя 24 ч содержание  $\beta$ FGF приходило к первоначальным показателям. Замечена роль  $\beta$ FGF в формировании мезенхимы клапанов сердца [24]. При изучении патогенеза синдрома Noonan было выявлено, что  $\beta$ FGF участвует в возникновении врожденных пороков сердца [25], и в настоящее время есть ряд исследований, посвященных изучению роли  $\beta$ FGF при культивировании клапанов сердца *in vitro* [26].

Активность FGF регулирует различные факторы, в т. ч. и гепарин. TGF $\beta$ 1 также усиливает или подавляет (в зависимости от типа клетки) реакцию большинства клеток на другие ростовые факторы, регулирует их дифференцировку и активность  $\beta$ FGF [27], вызывает инкорпорацию белка фибриллина в межклеточном матриксе, активируя миофибробласты. Полагают, что факторы роста фибробластов индуцируют ангиогенез за счет стимуляции роста эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток [28];  $\alpha$ FGF действует через аутокринные механизмы. Считают, что  $\beta$ FGF экспрессируется в ишемизированном миокарде и может играть ключевую роль в формировании коллатералей [29]. Способность факторов роста фибро-

бластов стимулировать рост сосудов позволяет рассматривать их как перспективное средство, улучшающее васкуляризацию миокарда. В настоящее время ведутся исследования с применением факторов роста *in vivo* и *in vitro*.

Российскими учеными было доказано, что под влиянием  $\beta$ FGF наблюдается большая выраженность инфильтративной фазы воспаления как в зоне некроза, так и в пограничной зоне, нарушается процесс превращения фибробластов в фиброциты, в ранние сроки увеличивается количество эндотелиоцитов в интактном миокарде исследуемых животных [20]. По наблюдению D.F. Lazarous et al. [30], длительная терапия с применением  $\beta$ FGF в эксперименте не приводила к каким-либо структурным или вазопродлиферативным эффектам через 6 мес. после начала терапии. По данным K. Sato et al. [31], однократное интраперикардальное и интракоронарное введение  $\beta$ FGF ведет к улучшению перфузии и контрактильности миокарда.

**■ В условиях инсулинорезистентности и гипергликемии при СД 2 фибробласты трансформируются в своих предшественников, бесконтрольно синтезируя коллаген, эластин, протеогликаны и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, что влечет за собой перестройку соединительной ткани и изменение сосудистой стенки**

В апреле 2012 г. американские ученые опубликовали результаты экспериментов по перепрограммированию фибробластов в кардиомиоциты. В культуре клеток им удалось внедрить в клетки рубца три гена (Gata4, Mef2c и Tbx5), которые запускали процесс преобразования тканей [32]. В результате им удалось добиться перепрограммирования фибробластов в клетки, очень похожие на кардиомиоциты, которые успешно включились в работу сердца. Также в настоящее время проводится исследование у пациентов с ИБС, которым вводили  $\alpha$ FGF [33].

## ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

В условиях инсулинорезистентности и гипергликемии при СД 2 фибробласты трансформируются в своих предшественников, бесконтрольно синтезируя коллаген, эластин, протеогликаны и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, с развитием в будущем активной перестройки соединительной ткани и изменением сосудистой стенки. В фибробластах начинает интенсивно откладываться холестерин, что приводит к росту атеросклеротической бляшки и дальнейшему развитию необратимых макрососудистых осложнений, в т. ч. и окклюзий коронарных артерий [5, 10, 11].

Характерной особенностью атеросклеротического поражения по мере его прогрессирования является развитие обильного сплетения микрососудов в атеросклеротической бляшке. Формирование патологической микроваскулярной сети обусловлено влиянием FGF, эпидермального фактора роста и онкостатина М. Прогрессирование атеросклеротического поражения артерий характеризуется чередованием стабильной и нестабильной фаз. Наибольшее значение имеет дестабилизация бляшки в коронарных артериях, которая может привести к развитию прогрессирующей нестабильной стенокардии.

Прямая активация фибробластов в условиях гипергликемии также развивается вследствие ускорения полиолового шунта, активации С-протеинкиназы, оксидативного стресса и гликозилирования FGF, образования конечных продуктов гликирования (Advanced Glycation Endproducts (AGE)) [34].

Продукция AGE в т. ч. участвует в нарушении передачи сигналов клеточным рецепторам, блокируя, в частности, рецепторы факторов роста, что усугубляет имеющуюся инсулинорезистентность и приводит к развитию диабетического фиброза (сосуды мелкого калибра). Как известно, при развитии острой ишемии миокарда огромное значение отводится идее острофазового ответа, которая заключается в ограничении зоны и резорбции некротических тканей, восстановлении гомеостаза, связывании и удалении огромного количества тканевых протеаз [10, 11]. По данным крупного исследования с участием более 15 тыс. здоровых людей было доказано, что в случае исходно повышенного уровня IL-6 риск развития ОИМ выше в 2–4 раза [35]. На выработку IL-6 в т. ч. влияет и FGF, что может иметь значение для ранней диагностики оценки прогноза ОИМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение функций фибробластов при СД, вероятно, вызывает изменение продукции факторов роста, что приводит к пролиферативным изменениям в органах-мишенях с последующим развитием макро- и микроангиопатий за счет гипертрофии и патологического роста эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Патологические механизмы развития СД и атеросклероза могут совместно воздействовать на высвобождение факторов роста, но их роль в развитии макрососудистой патологии до конца не изучена.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Arenillas J.F., Candell-Riera J., Romero-Farina G. Silent myocardial ischemia in patients with symptomatic intracranial atherosclerosis: associated factors // Stroke. 2005. Vol. 36 №6. P. 1201–1206.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // The Lancet. 1998. Vol. 352. P. 837–853.
3. Ryden L. et al. Guideline on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, executive summary // Europ. Heart J. 2007. №28. P. 88–136.
4. The GUSTO IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. 1996. №335. P. 775–82.
5. Gerber Y., Tanne D., Nedalie J.H. Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes // Eur. J. Cardovasc. Prev. Rehabil. 2006. Vol. 13. P. 193–198.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.