

Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А., Шабалина Ю.В.
*Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул*

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ТКАНЕВЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В обзоре рассмотрены роль матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ в патогенезе перинатального поражения центральной нервной системы у новорожденных и возможности использования матриксных металлопротеиназ в качестве ранних диагностических и прогностических маркеров перинатального поражения ЦНС у новорожденных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: матриксные металлопротеиназы; тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ; перинатальная гипоксия; новорожденные.

Korenovsky Y.V., El'chaninova S.A., Shabalina Y.V.
Altai State Medical University, Barnaul

MATRIX METALLOPROTEINASES AND TISSUE INHIBITORS OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN PERINATAL NERVOUS SYSTEM LESIONS

The review examined the role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of perinatal central nervous system lesions in the newborn and the possibility of matrix metalloproteinases as early diagnostic and prognostic markers of perinatal central nervous system lesions in newborns.

KEY WORDS: matrix metalloproteinases (MMP); tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP); perinatal hypoxia; newborns.

Перинатальная гипоксия и асфиксия остаются главной причиной детской заболеваемости и смертности с возможными долговременными неврологическими нарушениями, такими как детский церебральный паралич, задержка умственного развития или эпилепсия [14]. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия — неврологический синдром, часто сопровождающий перинатальную асфиксию [11]. Выявление тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии на ранних стадиях позволяет своевременно начать лечение, а тяжелое течение этой патологии является показанием к переводу новорожденного в отделение интенсивной терапии.

Мощным повреждающим фактором при перинатальной гипоксии и асфиксии являются матриксные металлопротеиназы (ММП) — ферменты, разрушающие протеины внеклеточного матрикса различных тканей [3]. Доказано, что эти ферменты играют важную роль в целом ряде физиологических и патологических процессов, включая эмбриогенез, заживление повреждений и воспаление [1]. Показано, что ММП регулируют миграцию клеток, рост отростков и миелинизацию при морфогенезе нервной ткани [7], а, с другой стороны, доказано участие ММП в развитии воспаления в центральной нервной системе [13].

БИОХИМИЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

Субстратами ММП являются практически все компоненты внеклеточного матрикса (коллагены, протеогликаны, фибронектин и ламинин), про-ММП, мембранные рецепторы и локализованные во внеклеточном матриксе факторы роста [1]. В зависимости от расщепляемых субстратов внеклеточного матрикса соединительной ткани и структуры каталитического домена ММП делят на желатиназы, стромелизины, коллагеназы и ММП мембранного типа (MT-ММП). Это разделение условно, поскольку все ферменты семейства ММП обладают широкой субстратной специфичностью.

В структуре молекулы ММП выделяют три домена: N-терминальный пропептидный домен, внутренний каталитический (содержит цистеиновый пе-

реключатель) и C-терминальный гемопексин (кроме ММП-7 и ММП-26) [1]. Желатиназы (ММП-2 и ММП-9) в каталитическом участке содержат фибронектиновый домен; ММП-7 (матрилизин) содержит только пропептидную область и каталитический сайт; MT-ММП фиксированы на мембране клеток.

Экспрессия генов ММП регулируется на уровне транскрипции различными интерлейкинами, хемокинами и факторами роста [1]. Большинство ММП секретируются в форме неактивных проферментов, которые активируются при гидролитическом отщеплении пропептидного домена [15]. Ингибируются ММП эндогенными тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИМП), составляющими семейство секретируемых протеинов массой 20–29 кДа, которые способны нековалентно связываться с ММП в эквимольном соотношении [1].

СИСТЕМА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЦНС

Повышенная экспрессия ММП может приводить к повреждению тканей и развитию воспаления. Показано, что синтез ММП возрастает после повреждения мозга, а инъекции ММП в мозг мышей вызывают гибель клеток и воспаление [6]. При остром повреждении мозга основным источником ММП являются инфильтрирующие вещество мозга лейкоциты [4]. Нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглия и эндотелиоциты также секретируют ММП [4]. Ингибиторы ММП уменьшают отек и объем повреждения в модели инсульта [12]. В модели травмы мозга или фокальной ишемии у мышей, лишенных гена, кодирующего ММП-9, объем повреждения существенно меньше, чем у мышей дикого типа [12].

Доказана роль ММП в нарушении целостности кровеносных сосудов и повреждении гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) [6]. Показано, что эти ферменты расщепляют компоненты соединительнотканного матрикса сосудистой стенки — коллаген, фибронектин и ламинин. Разрушение ламинина посредством ММП снижает жизнеспособность контактирующих с ним клеток, а расщепление белка ZO-1 эндотелиоцитов посредством ММП-9 вызывает повреждение ГЭБ [5].

К настоящему времени большая часть данных о роли ММП в патогенезе повреждения ЦНС получена на взрослых пациентах [10], а также в эксперименте на животных [6]. Однако, недавно показана связь между активацией ММП, перинатальным

Корреспонденцию адресовать:

КОРЕНОВСКИЙ Юрий Владимирович,
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40,
ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3852) 26-07-02.
E-mail: timidin@gmail.com

внутрижелудочковым кровоизлиянием (ВЖК) и развитием бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей [9].

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ КАК КАНДИДАТЫ В БИОМАРКЕРЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС

Источником ММП, циркулирующих в системном кровотоке, могут быть активированные лейкоциты, а также клетки нервной ткани при их повреждении [4]. Поэтому предполагают, что определение концентрации и/или активности ММП в периферической крови может быть использовано для выявления повреждения ЦНС [10]. Первым свидетельством такой возможности стали результаты исследования Schulz С.С. и соавт. [9], в котором было оценено состояние системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в периферической крови у новорожденных при ВЖК и БЛД. В этом исследовании у недоношенных новорожденных (25-36 недель гестации) с или без ВЖК и/или БЛД и у здоровых доношенных новорожденных (37-40 недель гестации) в первые 28 суток жизни забирали образцы крови. Активность ММП-2 и ММП-9 оценивали зимографически; концентрацию ТИМП-1 и ТИМП-2 в плазме крови измеряли методом иммуноферментного анализа. У новорожденных без ВЖК и БЛД ($n = 50$) активность ММП-2 и ММП-9, как и концентрация ТИМП-1, в плазме крови зависели от гестационного возраста. Концентрация ТИМП-2 не зависела от срока гестации. Активность ММП-9 снижалась на 50 % после первых суток жизни. У 12 недоношенных новорожденных с БЛД и/или ВЖК были существенно снижены ММП-2, но повышены активности ММП-9 и концентрации ТИМП-1 по сравнению с новорожденными без БЛД или ВЖК.

Нашими исследованиями показано, что повышенная концентрация ММП-9 в плазме пуповинной крови новорожденных ассоциируется с развитием перинатальных поражений ЦНС [2]. В частности уста-

новлено, что концентрация ММП-9 у доношенных новорожденных без перинатального поражения ЦНС ($n = 37$) составила $307 \pm 19,2$ нг/мл, а у доношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС гипоксического генеза ($n = 23$) была повышена и составила $402,7 \pm 27,3$ нг/мл ($p = 0,02$).

В недавно опубликованной работе Sunagawa S. и соавт. [8] сообщалось об определении концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в плазме крови 12 новорожденных с асфиксией и 15 здоровых новорожденных при рождении и в первый день жизни. Обнаружено, что при рождении концентрация ММП-9 у новорожденных с асфиксией с неврологическими нарушениями ($n = 5$) была значительно выше, чем у новорожденных с асфиксией без неврологических нарушений ($n = 7$, $p = 0,003$) и у здоровых новорожденных ($p < 0,001$). Отношение ММП-9/ТИМП-1 при рождении у новорожденных с асфиксией и неврологическими нарушениями было значительно выше, чем у новорожденных с асфиксией и без неврологических нарушений ($p = 0,048$). Таким образом, уровни ММП-9 в плазме крови при рождении и отношение ММП-9/ТИМП-1 могут быть предикторами неврологических нарушений у новорожденных с асфиксией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Матриксные металлопротеиназы играют ключевую роль в патогенезе повреждения ЦНС, в частности, повреждения гемато-энцефалического барьера, которое в свою очередь обуславливает развитие воспаления и увеличение объема повреждения нервной ткани. В настоящее время доказана вовлеченность ММП и ТИМП в развитие повреждения ЦНС на модели животных и у пациентов с геморрагическим инсультом. Подобного рода исследования у новорожденных малочисленны, поэтому представляется необходимым и перспективным дальнейшее изучение матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов как потенциальных маркеров поражения ЦНС и предикторов их исходов у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Соболева, Г.М. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль /Г.М. Соболева, Г.Т. Сухих //Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 5-8.

Сведения об авторах:

КОРЕНОВСКИЙ Юрий Владимирович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра биохимии и клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, г. Барнаул, Россия. E-mail: timidin@gmail.com

ЕЛЬЧАНИНОВА Светлана Александровна, доктор биол. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, г. Барнаул, Россия. E-mail: saelch@mail.ru

ШАБАЛИНА Юлия Вадимовна, ассистент, кафедра биохимии и клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, г. Барнаул, Россия.

Information about authors:

KORENOVSKY Yuri Vladimirovich, candidate of medical sciences, assistente, department of biochemistry and clinical laboratory diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: timidin@gmail.com

EL'CHANINOVA Svetlana Alexandrovna, doctor of biological sciences, professor, head of department of biochemistry and clinical laboratory diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: saelch@mail.ru

SHABALINA Yulia Vadimovna, assistente, department of biochemistry and clinical laboratory diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

2. Факторы риска преждевременных родов и значение ключевых антиоксидантных ферментов и матричной металлопротеиназы-9 в прогнозе состояния новорожденных /Н.И. Фадеева, Н.М. Ховалыг, О.В. Ремнева и др. //Вопросы гинекол., акуш. и перинатол. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 53-55.
3. Cunningham, L.A. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia /L.A. Cunningham, M. Wetzel, G.A. Rosenberg //Glia. – 2005. – V. 50. – P. 329-339.
4. Cuzner, M.L. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases, mediators of extracellular proteolysis in inflammatory demyelination of the central nervous system /M.L. Cuzner, G. Opendakker //J. Neuroimmunol. – 1999. – V. 94. – P. 1-14.
5. Dexamethasone regulation of matrix metalloproteinase expression in CNS vascular endothelium /K.A. Harkness, P. Adamson, J.D. Sussman et al. //Brain. – 2000. – V. 123. – P. 698-709.
6. Early appearance of activated MMP-9 after focal cerebral ischemia in mice /Y. Gasche, Y. Fujimura, J. Copin et al. //J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1999. – V. 19. – P. 1020-1028.
7. Expression and modulation of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitors of metalloproteinases in human embryonic CNS stem cells /P. Frolichsthal-Schoeller, A.L. Vescovi, C.A. Krekoski et al. //Neuro Report. – 1999. – V. 10. – P. 345-351.
8. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia /S. Sunagawa, T. Ichiyama, R. Honda et al. //Brain & Development. – 2009. – V. 31. – P. 588-593.
9. MMP2 and MMP9 and their tissue inhibitors in the plasma of preterm and term neonates /C.G. Schulz, G. Sawicki, R.P. Lemke et al. //Pediatr. Res. – 2004. – V. 55. – P. 794-801.
10. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke /M. Castellanos, R. Leira, J. Serena et al. //Stroke. – 2003. – V. 34. – P. 40-46.
11. du Plessis, A.J. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn /A.J. du Plessis, J.J. Volpe //Current Opinion in Neurology. – 2002. – V. 15. – P. 151-157.
12. Role of matrix metalloproteinase 9 in focal cerebral ischemia: effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94 /M. Asahi, K. Asahi, J.C. Jung et al. //J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2000. – V. 20. – P. 1681-1690.
13. Rosenberg, G.A. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation /G.A. Rosenberg //Glia. – 2002. – V. 39. – P. 279-291.
14. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients /C. Boichot, P.M. Walker, C. Durand et al. //Radiology. – 2006. – V. 239. – P. 839-848.
15. Visse, R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry /R. Visse, H. Nagase //Circ. Res Vol. – 2003. – V. 92. – P. 827-839.

* * *