

- E. V. Buchman, A. Dhokalia [et al.] // J. Clin. Laser. Med. Surg. 2003. № 21. R. 67–74.
36. Weiss R.A., Weiss M.A., Beasley K.L., Munavalli G. Our approach to non-ablative treatment of photoaging // Lasers. Surg. Med. 2005. № 37. R. 2–8.
37. Weiss R.A., McDaniel D. H., Geronemus R.G., Weiss M.A. Clinical trial of a novel non-thermal LED array for reversal of photoaging: Clinical, histologic, and surface profilometric results // Lasers. Surg. Med. 2005. № 36. R. 85–91.
38. Clinical experience with lightemitting diode (LED) photomodulation / R.A. Weiss, D.H. McDaniel, R.G. Geronemus [et al.] // Lasers. Surg. Med. 2005. № 31. R. 1199–1205.
39. Weiss R.A., Weiss M.A., Geronemus R.G., McDaniel D. H. A novel non-thermal non-ablative full panel LED photomodulation device for reversal of photoaging: Digital microscopic and clinical results in various skin types // J. Drugs. Dermatol. 2004. № 3. R. 605–610.
40. Russell B.A., Kellett N., Reilly L.R. A study to determine the efficacy of combination LED light therapy (633 nm and 830 nm) in facial skin rejuvenation // J. Cosmet. Laser. Ther. 2005. № 7. R. 196–200.
41. Webster G. F. Inflammation in acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 1995. № 33. R. 247–253.
42. Polymorphonuclear leukocyte lysosomal release in response to Propionibacterium acnes in vitro and its enhancement by sera from inflammatory acne patients / G.F. Webster, J. J. Leyden, C. C. Tsai [et al.] // J. Invest. Dermatol. 1980. № 74. R. 398–401.
43. Macrophage responsiveness to light therapy / S. Young, P. Bolton, M. Dyson [et al.] // Lasers. Surg. Med. 1989. № 9. R. 497–505.
44. Kjeldstad B. Different photoinactivation mechanisms in Propionibacterium acnes for near-ultraviolet and visible light // Photochem. Photobiol. 1987. № 46. R. 363–366.
45. Paithankar D.Y., Ross E.V., Saleh B.A., Blair M., Graham B.S. Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling // Lasers. Surg. Med. 2002. R. 31. R. 106–114.
46. Acne phototherapy using u.v.-free high intensity narrow band blue light: 3 centers clinical study / A.A. Shalita, Y. Harth, M. Elman [et al.] // Proc. SPIE. 2001. № 4244. R. 6173.

УДК 616.517

Обзор

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В РАЗВИТИИ ПСОРИАЗА И АССОЦИИРОВАННОЙ С НИМ КОМОРИДНОСТИ (ОБЗОР)

А. А. Хотко — ГБУЗ Клинический кожно-венерологический диспансер министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий стационарным отделением.

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN DEVELOPMENT OF PSORIASIS AND ASSOCIATED COMORBIDITY (REVIEW)

A. A. Khotko — Clinical dermatovenerologic dispensary of Ministry of Public Health of Krasnodarskiy krai, Chief of a Hospital Department.

Дата поступления — 1.10.2013 г.

Дата принятия в печать — 17.10.2013 г.

Хотко А. А. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии псориаза и ассоциированной с ним коморбидности (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 3. С. 582–584.

На основании литературных данных показана роль матриксных металлопротеиназ при многих патогенетических процессах. Определяется значение различных типов и подтипов матриксинов в патогенезе псориаза. Дается анализ коморбидности. Рассматриваются состояние интерстициального обмена у пациентов, больных псориазом с сердечно-сосудистыми осложнениями, метаболическим синдромом, онкологическими заболеваниями, влияние ММП (подсемейства желатиназ) на процессы ангиогенеза при псориазе.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы (ММП), псориаз, ангиогенез.

Khotko A.A. The role of matrix metalloproteinases in development of psoriasis and associated comorbidity (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 3. P. 582–584.

On the basis of literary data the role of matrix metalloproteinases in many pathogenetic processes was showed. It was estimated the importance of the different types and subtypes of matrixes in the pathogenesis of psoriasis. Analysis of comorbidity was given. The status of the interstitial metabolism in patients with psoriasis with cardiovascular complications metabolic syndrome cancer, the impact of MMP on angiogenesis in psoriasis.

Key words: matrix metalloproteinases (MMP), psoriasis, angiogenesis.

Псориаз — аутоиммунный генетически детерминированный дерматоз мультифакторной природы, характеризующийся повышенной пролиферативной активностью кератиноцитов. В результате аутоиммунных процессов в эпидермис мигрируют макрофаги, дендритные клетки и Т-лимфоциты. Иммунокомпетентные клетки выделяют цитокины, которые усиливают пролиферацию кератиноцитов и стимулируют ангиогенез. Суть процессов ангиогенеза заключается в том, что после расширения сосудов и повышения их проницаемости происходит констрик-

ция эндотелиальных клеток и уменьшение плотности межклеточных контактов. В результате базальная мембрана разрушается некоторыми протеазами, включая ММП, затем пул эндотелиальных клеток через разрушенную базальную мембрану мигрирует в паренхиму под действием ангиогенных факторов, в результате формируются новые незрелые капиллярные петли. В норме в организме образование новых кровеносных сосудов в тканях органов развивается умеренно. При патологических процессах, таких, как псориаз, ангиогенез усиливается. Под действием определенных факторов (ФНО- α , ИЛ-1) усиливается продукция ММП-1, ММП-3, ММП-9, способствующих миграции эндотелиальных клеток, являющихся стимуляторами ангиогенеза [1].

Ответственный автор — Хотко А. А.
Адрес: г. Краснодар, ул. Рашиповская, 179.
Тел.: +79898030001
E-mail: Alkes@inbox.ru

Ангиогенез может быть индуцирован процессами повышения концентрации стимуляторов и снижением содержания ингибиторов или комбинацией того и другого процессов [2]. Это свойственно для псориазического процесса, когда повышен уровень стимуляторов ангиогенеза, тогда как уровень эндогенных ингибиторов (тромбоспондин 1, ангиостатин, эндостатин и др.) снижен [3].

Особенность течения псориаза в последнее время связана не только с неуклонным ростом заболеваемости, но и со снижением эффективности лечения, отмечаемой многими исследователями [4], уменьшением сроков ремиссии, переходом его в тяжелой, резистентный к терапии характер, ростом тяжелых, инвалидизирующих форм заболевания. Проблемы подбора терапии у пациентов, больных псориазом, возникают в случае наличия коморбидных состояний, характерных для этого недуга: кардиоваскулярных осложнений, метаболического синдрома, онкологических заболеваний.

Метаболический синдром при псориазе представляет собой сочетание обменных нарушений, включая ожирение, атерогенную дислипидемию, повышенное кровяное давление, инсулиновую резистентность или отсутствие толерантности к глюкозе, изменение показателей протромбина и пр. По данным литературы, диабет при псориазе встречается в 2,48 раза чаще, гипертония в 3,27 раза, гиперлипидемия в 2,9 раза и коронарная сердечная недостаточность в 1,45 раза чаще, чем в популяции. Как следствие, больные с этим синдромом обладают повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [5]. У больных псориазом инфаркт миокарда наблюдается на 23% чаще, чем у здоровых людей.

Так, по данным Американской академии дерматологии в Майами, уровень онкологических больных, не болеющих псориазом, был более 23%, в то время как риск развития онкологических заболеваний среди тех, у кого уже есть псориаз, выше на 56%. В зависимости от вида злокачественной опухоли псориаз увеличивает риск заболевания раком кожи на 75%, лимфомой на 87% и раком предстательной железы на 22% [6].

Анализ литературных источников последнего времени показывает внимание исследователей к изучению роли матричных металлопротеиназ при различных патологических процессах. Роль металлопротеиназ в патогенезе псориаза освещена лишь в единичных работах, а их патогенетическая значимость требует дальнейшего изучения и научного осмысления.

Выбор в качестве мишени исследования матричных металлопротеиназ не случаен в связи с имеющимися знаниями в аспекте выясненных биологических эффектов этих энзимных систем.

Матричные металлопротеиназы (ММП) — семейство внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. ММП играют важную роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухоли [7]. ММП задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, таких, как FAS, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [8]. ММП синтезируются в виде неактивных проферментов и активируются после отщепления пропептида. Активность ММП в клетке регулируется на разных уровнях, включая транскрипцию, активацию белка и

взаимодействие с эндогенными ингибиторами, такими, как тканевые ингибиторы металлопротеиназ [9].

К настоящему времени описано около 30 ММП. Традиционно ММП классифицируются по субстратной специфичности:

ММП секреторного типа (классические, свободные, растворимые): коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13); желатиназы (ММП-2, ММП-9, ММП-14); стромелизины (ММП-3, ММП-10, ММП-15); матрилизин (ММП-7). ММП, связанные с клеточными мембранами (мембранный тип МТ-ММП-14, -15, -16, -17);

ММП неклассифицированные, не относящиеся к известным подсемействам (ММП-7, -12, -19, -20) [10].

Деятельность металлопротеиназ при псориазе связана с ремоделированием эпидермиса (повышенной пролиферацией, измененной дифференцировкой кератиноцитов, ускоренным ангиогенезом, привлечением макрофагов и лейкоцитов в зону псориазической бляшки). Кроме того, металлопротеазы участвуют в развитии и регуляции воспалительной реакции, активируя антимикробные белки — продефензины, регулируя миграцию макрофагов и лимфоцитов, проницаемость сосудов, а также регулируя активность воспалительных медиаторов — цитокинов и хемокинов.

В связи с изложенным, на наш взгляд, определение активности ММП является полезным для понимания их роли в инициации активности процесса, колебание их концентрации происходит в зависимости от конституциональных особенностей, возраста, тяжести и распространенности процесса, что в конечном итоге даст возможность подбора адекватной патогенетической терапии. Изучение роли семейства ММП в кардиологической практике существенно расширяет представления о патогенетических механизмах развития сердечно-сосудистой патологии и демонстрирует активную деятельность различных подсемейств ММП: стромелизинов — ММП-3, коллагеназ — ММП-8, желатиназ — ММП-9. Предполагается, что при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, реабилитации после инфаркта миокарда, ремоделировании левого вентрикулярного отверстия специфическая роль принадлежит активности ММП-3 и ММП-9. Достаточно интересным является факт полиморфизма генов ММП-3, ММП-9, связанных с восприимчивостью к сердечно-сосудистым заболеваниям, атеросклерозу артерий, инфаркту миокарда, аневризме аорты. Активность ММП-2 и ММП-7 предшественников подсемейств желатиназ и неклассифицированных ММП при кардиологической патологии остается противоречивой и до конца не изученной [11]. Среди большой группы потенциальных молекулярных прогностических факторов особое место занимает система матричных металлопротеиназ, так как известно, что ключевую роль в развитии опухоли играют протеолитические процессы, которые могут наделять опухолевые клетки способностью к инвазии и метастазированию. Система матричных металлопротеиназ включает матричные металлопротеиназы (ММП), их тканевые ингибиторы (ТИМП) и индуктор продукции матричных металлопротеиназ — ЕМММРIN.

Помимо псориаза, система ММП активно участвует в развитии многих других патологических состояний человеческого организма. Накопленные знания об интерстициальных процессах, контролируемых ММП, во многом объясняет частую ассоциированную с псориазом коморбидность, о которой упоминалось выше. Так, активность системы ММП имеет

колоссальное значение при опухолевом росте. Эти протеазы гидролизуют основные структурные белки экстраклеточного матрикса (ЭКМ) и базальной мембраны, чем способствуют инвазивному росту и метастазированию злокачественных новообразований. Кроме участия в протеолитических процессах, молекулы системы ММП являются частью регуляторных механизмов, определяющих взаимоотношения экстраклеточного микроокружения и опухолевых клеток. Эти взаимоотношения влияют, в частности, на миграцию, пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток, образование в опухоли новых кровеносных сосудов и реакцию иммунной системой. Кроме того, по данным последних лет, одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе индуцированной химио- и радиорезистентности, является продукция опухолью ряда металлопротеиназ и их ингибиторов. Также матриксные металлопротеиназы принимают участие в образовании атеросклеротической бляшки. Из всех ММП в нормальном участке сосудистой стенки можно обнаружить только ММП-2, тогда как в атероме определяется не менее пяти ферментов, которые экспрессируются макрофагами: ММП-1, -2, -7, -9, -12. Имеются данные о различиях в экспрессии ММП эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Показано, что под влиянием IL-1 β и TNF- α гладкомышечные клетки сохраняют способность активно образовывать различные ММП. В наибольшей степени нестабильность атером определяется высвобождением ММП-1, -3, -9 [12]. Этим объясняются также нарушение интерстициального обмена и повышенная активность матриксных металлопротеиназ у пациентов с метаболическим синдромом, кардиоваскулярными болезнями и сахарным диабетом. Изучение матриксинов дает ответы на вопросы об ассоциированной с псориазом коморбидности [12].

Таким образом, учитывая колоссальную пораженность населения планеты псориазом, агрессивность его течения, неясность этиологии и сложность патогенеза, изучение псориаза остается одной из самых актуальных проблем современной дерматологии. Конечная цель всех исследований — выявление новых патогенетически значимых процессов для таргетного медикаментозного воздействия. Вполне возможно, что в скором будущем появятся препараты, регулирующие нарушения обмена матричных металлопротеиназ.

Библиографический список

1. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis // *J. Cell Mol.* 2005. Vol. 9. P. 267–285.
2. Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases in angiogenesis: a moving target for therapeutic intervention // *J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 103, № 9. P. 1237–1241.

3. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview / S. Chakraborti, M. Mandal, S. Das [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* 2003. № 11. P. 253–269.

4. Kim W.Y., Kaelin W.G. Role of VHL gene mutation in human cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 4991–5004.

5. Смирнова Л.М., Билалова У.Г. Метаболический синдром и псориаз. М., 2010.

6. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling / A.P. McCaw, A.J. Ewald, Z. Werb // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007. Vol. 8, № 3. P. 221–233.

7. Sternlicht and Werb, 2001; Lynch and Matrisian, 2002; Kessenbrock et al., 2010.

8. Van Lint P., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation // *J. Biol.* 2007. № 82 (6). P. 1375–1381. DOI:10.1189/jlb.0607338.

9. Brown D.L. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial / D.L. Brown [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 733–738.

10. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). М., 2010.

11. Турна А.А., Тогузов Р.Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания. М., 2008.

12. Маркеры сердечно-сосудистой недостаточности. URL: www.biochemmak.ru

Translit

1. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis // *J. Cell Mol.* 2005. Vol. 9. P. 267–285.

2. Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases in angiogenesis: a moving target for therapeutic intervention // *J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 103, № 9. P. 1237–1241.

3. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview / S. Chakraborti, M. Mandal, S. Das [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* 2003. № 11. P. 253–269.

4. Kim W.Y., Kaelin W.G. Role of VHL gene mutation in human cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 4991–5004.

5. Smirnova L.M., Bilalova U.G. *Metabolicheskij sindrom i psoriasis*. М., 2010.

6. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling / A.P. McCaw, A.J. Ewald, Z. Werb // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007. Vol. 8, № 3. P. 221–233.

7. Sternlicht and Werb, 2001; Lynch and Matrisian, 2002; Kessenbrock et al., 2010.

8. Van Lint P., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation // *J. Biol.* 2007. № 82 (6). P. 1375–1381. DOI:10.1189/jlb.0607338.

9. Brown D.L. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial / D.L. Brown [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 733–738.

10. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). М., 2010.

11. Турна А.А., Тогузов Р.Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания. М., 2008.

12. Маркеры сердечно-сосудистой недостаточности. URL: www.biochemmak.ru