

Внеклеточный матрикс кожи: роль в развитии дерматологических заболеваний

Т.Г. Рукша, М.Б. Аксененко, Г.М. Климина, Л.В. Новикова

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Внеклеточный матрикс представляет систему белков и полисахаридов, осуществляющих поддержание структурной целостности органа или ткани. В то же время компоненты межклеточного матрикса помимо своей «классической» функции осуществляют регуляцию многих важных процессов, включая участие в передаче сигнала, регуляцию деления и дифференцировки клеток, что делает молекулы межклеточного матрикса перспективным объектом для терапии многих заболеваний.

Ключевые слова: **межклеточный матрикс, коллаген, эластин, раневой процесс, синдром Марфана, синдром Элерса — Данлоса, старение кожи, злокачественные новообразования кожи.**

Контактная информация: tatyana_ruksha@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (6): 32—39.

Extracellular matrix of the skin: role in the development of dermatological diseases

T.G. Ruksha, M.B. Aksenenko, G.M. Klimina, L.V. Novikova

Krasnoyarsk State Medical University
Partizana Zheleznyaka street, 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Extracellular matrix is a system of proteins and polysaccharides maintaining the structural integrity of an organ or tissue. At the same time, in addition to its "classical" function extracellular matrix components regulate many important processes including participation in the signal transmission, regulation of cell division and differentiation, which makes extracellular matrix molecules a prospective target for treatment of a lot of diseases.

Key words: **extracellular matrix, collagen, elastin, wound process, Marfan's syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, skin aging, malignant skin neoplasms.**

Corresponding author: tatyana_ruksha@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 6: 32—39.

■ Внеклеточный матрикс — комплекс белков и полисахаридов, составляющих основу любой ткани [1]. Длительное время внеклеточный матрикс рассматривался исключительно с позиции его ведущей роли в поддержании структуры, «каркаса» ткани. Однако сравнительно новые данные об участии молекул внеклеточного матрикса в процессах передачи сигнала, регуляции роста клеток и дифференцировки, апоптоза изменили представление о функциональной значи-

мости его компонентов и позволяют расценивать его составляющие как возможные терапевтические мишени для коррекции различных патологических процессов и состояний.

Состав компонентов внеклеточного матрикса специфичен в отдельной ткани. В коже он представлен гликозаминогликанами, а также белками коллагеном, эластином, фибронектином, ламинином [2]. Все компоненты внеклеточного матрикса разделяют на

две большие группы: образующие волокна (коллаген и эластин) и не формирующие волокон (протеогликаны и гликопротеины) [3].

Основные компоненты межклеточного матрикса

Одним из основных компонентов межклеточного матрикса является коллаген. В настоящее время выделяют 27 типов коллагенов, из которых в коже обнаружено 9 типов [4]. Наиболее распространенным является коллаген I типа. Данный тип коллагена представлен плотно упакованными толстыми волокнами, основной его функцией является препятствие растяжению. Коллаген II типа образует рыхлую сеть коллагеновых волокон, его основная функция — сохранение устойчивости кожи к перепадам давления. Коллаген III типа образует рыхлую сеть тонких волокон, функция которых — поддержка структуры крупных органов. Кроме того, данный тип коллагена вносит свой вклад в стабильность сосудистой стенки, поскольку мутации генов, кодирующих эти молекулы, приводят к разрывам сосудов в процессе эмбрионального развития [2]. Коллаген IV типа составляет основную часть базальной мембраны эпидермодермальной зоны, сосудов и придатков кожи. Ингибирование синтеза коллагена при нарушениях сборки его фибрилл тормозит развитие микрососудов [3]. Коллаген V типа располагается преимущественно в сосочковом слое дермы и вокруг базальных мембран сосудов, нервов и придаточных образований кожи, а также в пограничной эпидермодермальной зоне. Коллаген VI типа пронизывает всю дерму в виде сети [4]. Коллаген VII типа формирует прикрепляющие фибриллы сосочкового слоя дермы. Коллаген VIII типа является главным компонентом десцеметовых мембран эндотелия роговицы. Коллагены IX и XII типов являются фибрилл-связывающими коллагенами, эти коллагены прикрепляются к поверхности фибрилл на определенном расстоянии друг от друга и взаимодействуют как с фибриллами, так и с другими компонентами межклеточного матрикса; эти соединения делают структуру коллагена более прочной.

Помимо коллагена в межклеточном матриксе располагаются и другие белковые молекулы (см. таблицу).

Наиболее многочисленную популяцию клеток дермы представляют фибробласты. Они контролируют массу и целостность внеклеточного матрикса путем регулируемого по принципу обратной связи синтеза коллагена и эластина, синтеза основного вещества, а также путем участия в разрушении вышеуказанных элементов [5].

Ультраструктурные изменения компонентов внеклеточного матрикса интенсивно происходят на этапе формирования тканей во время эмбриогенеза, при раннем процессе, в ответ на воздействие инфекционных агентов, а также при различных патологических состояниях. Данный процесс во внеклеточном матриксе осуществляется опосредованно через белки инте-

грины, а также синдеканы — протеогликаны внеклеточного матрикса или же посредством белков-ферментов, обладающих способностью модифицировать ферменты внеклеточного матрикса — матриксные металлопротеиназы [1].

Внеклеточный матрикс принимает участие в формировании так называемых ниш для стволовых клеток — пространства со специфичным микроокружением, поддерживаемым для сохранения пула стволовых клеток [6]. На сегодняшний день известно, что подобные «ниши» есть во всех органах у взрослых людей. Одним из компонентов этих образований является гликозаминогликан гепарансульфат, а молекулы интегринов играют важную роль в передаче сигналов к стволовым клеткам, регулируя их пролиферацию и способность мигрировать из «ниши» [7].

Известно, что молекулы внеклеточного матрикса взаимодействуют с ростовыми факторами. В частности, фактор роста фибробластов и фактор роста сосудистого эндотелия связываются с гепарансульфатом, который, таким образом, выступает в качестве «резервуара» для данных молекул и посредника в процессах передачи сигнала. Взаимодействие фактора роста сосудистого эндотелия с белками межклеточного матрикса играет важную роль в процессе «ангиогенного переключения» при опухолевом росте [8]. В целом можно отметить, что факторы роста вместе с матриксными металлопротеиназами регулируют состояние внеклеточного матрикса: факторы роста индуцируют локальную продукцию компонентов внеклеточного матрикса, в то время как матриксные металлопротеиназы осуществляют их деградацию и изменение его структуры, обеспечивая существование внеклеточного матрикса в качестве динамичной среды для существования и передвижения клеток [9].

Изменения межклеточного матрикса при старении

Процесс старения представляет собой динамичное явление, влияющее на все системы. В коже признаки старения проявляются в виде морщин и птоза в результате структурных изменений на молекулярном уровне, в первую очередь касающихся состояния межклеточного матрикса [10]. Старение кожи связано с изменением коллагеновых и эластических волокон. В частности, с возрастом уменьшается коллагеновая сеть в коже, что является результатом повышенной активности коллагеназ. В это же время происходит снижение уровня синтеза коллагена, что, таким образом, резко ограничивает репаративные механизмы в отношении коллагеновых волокон, которые начинают также характеризоваться неупорядоченностью. Изменения претерпевают эластические волокна, что приводит к снижению эластичности и упругости кожи.

Фибробласт, являясь основной коллагенообразующей клеткой, обеспечивает процесс обновления дермы. Ограничение пролиферативной способности

дермальных фибробластов при старении свидетельствует о нарушении их функциональных свойств: угнетении продукции углеводно-белковых комплексов основного вещества и волокон дермы, снижении синтеза многочисленных факторов роста клеток, а также преждевременной деградации компонентов внеклеточного матрикса. Все это неизбежно приводит к нарушению регенерации дермы и формированию признаков старения кожи [11].

Важно отметить, что старение кожи является результатом двух процессов — хроностарения, характеризующегося изменениями в коже, подобными тем, что происходят во внутренних органах, а также фотостарения, свойственного только коже. Два вышеуказанных процесса изменяют эластические свойства кожи различными путями. Возрастное старение кожи связано с потерей эластических волокон в результате протеолитической деградации, ассоциированной со снижением синтеза эластина в увядающей коже. При фотостарении в средних отделах дермы определяются массивные депозиты эластина, потерявшего свои функциональные характеристики. Таким образом, на участках кожи, подверженной в большей степени воздействию УФ-излучения, признаки старения являются выражением как «эндогенного», так и «экзогенного» механизмов увядания кожи [12]. На основании данных фактов сформированы современные концепции коррекции возрастных изменений кожи: стимуляция продукции коллагена ретиноевой и аскорбиновой кислотами. Предпринимались попытки вводить в кожу ингибиторы эластазы, разрушающей эластин, но их клиническая эффективность оказалась незначительной [13]. Столь же дискуссионными являются эффекты внутридермального введения гиалуроновой кислоты — компонента межклеточного матрикса, регулирующего гидратирование дермы посредством способности данного соединения связываться с водой [12].

При патологических процессах, происходящих в коже, компоненты межклеточного матрикса претерпевают существенные изменения, которые захватывают как волокнистые структуры, так и основное вещество.

Раневой процесс и межклеточный матрикс

У здоровых людей процесс заживления раны начинается сразу же после действия повреждающего фактора: тромбоциты из периферического кровотока мигрируют в зону раневого дефекта и начинают активно взаимодействовать с коллагеном и другими компонентами внеклеточного матрикса. Это приводит к повышению функциональной активности тромбоцитов, продукции и выделению тромбогенных и ростовых факторов, а также цитокинов, что вызывает формирование временного фибринового тромба, миграцию нейтрофилов, фагоцитирующих чужеродные микроорганизмы, фрагменты поврежденных и мертвых клеток. Позднее в очаге раны появляются макрофаги, которые также обладают фагоцитарной активностью,

но помимо этого они продуцируют медиаторы воспаления, индуцирующие процессы пролиферации посредством активации фибробластов, синтезирующих компоненты внеклеточного матрикса [14].

Фактором, индуцирующим развитие «респираторного взрыва» в коже при ее повреждении, является повреждение коллагена I типа, вследствие чего увеличивается продукция цитокинов лейкоцитами, что обеспечивает хемотаксис необходимых типов клеток в очаг поражения. Фибронектин посредством интегринов связывает клетки, обеспечивая их депонирование в области раны. Помимо этого молекулы фибронектина, полимеризуясь, меняют свою конформацию, что сопряжено с потерей экспрессии интегринов, а также других молекул, опосредующих регуляторную активность фибронектина в отношении формирования клеточно-матриксных адгезионных контактов, передачи сигнала клеткам [15]. Ламинин участвует в неоангиогенезе, ламинин-5 восстанавливает целостность базальной мембраны в области дермо-эпидермального соединения [16]. Гиалуроновая кислота способствует удержанию воды во внеклеточном матриксе, а также вместе с другими гликозаминогликанами функционирует как сигнальная молекула, регулируя синтез и секрецию фибробластами и эндотелиальными клетками необходимых для дальнейшего восстановления ткани факторов роста и цитокинов [17].

Ростовые факторы, депонируемые во внеклеточном матриксе, функционируют в качестве постоянного источника цитокинов, которые регулируют начальные стадии воспаления и процесса заживления раны, индуцируют миграцию клеток — участников воспаления и обеспечивают их направленную активность. Длительно незаживающие раны характеризуются высоким уровнем ферментов, вызывающих деградацию внеклеточного матрикса, нарушениями синтеза цитокинов и наличием стареющих фибробластов со сниженной функциональной активностью [18]. Помимо этого фибробласты в таких раневых дефектах не экспрессируют на своей поверхности рецепторы к молекулам интегринов, что необходимо для их связывания с фибронектином и обеспечения процесса перемещения кератиноцитов от базального слоя эпидермиса в его вышележащие слои [19]. С учетом особенностей функционирования внеклеточного матрикса при хронических ранах терапевтические подходы в данном случае должны включать: локальное использование факторов роста, которые могут стимулировать заживление раны; применение компонентов внеклеточного матрикса, полученных биотехнологическим путем для закрытия раневого дефекта и восстановления архитектоники ткани в пораженной области, а также для индукции синтеза собственных факторов роста; нанесение синтетических материалов, богатых коллагеном, для абсорбции матриксных металлопротеиназ, в избытке присутствующих в ране [14].

Внеклеточный матрикс и формирование рубцовой ткани

Неразрывно связан с нарушением соотношения компонентов межклеточного матрикса, и в первую очередь коллагена, процесс формирования патологических рубцов. Считается, что ведущую роль в патологическом образовании соединительной ткани играют нарушения во взаимоотношениях между фибробластами и макрофагами [20]. Патологические рубцы являются примером заболевания, в основе которого лежит повышенная пролиферативная активность фибробластов, индуцируемая такими цитокинами, как трансформирующий фактор роста- β , инсулиноподобный фактор роста 1, интерлейкин (ИЛ)-1 [21]. Сами же фибробласты синтезируют протеазы (коллагеназу, гиалуронидазу, эластазу), тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, коллаген, эластин. Повышение уровня функционально активных фибробластов в месте патологического процесса, а также недостаток макрофагов, активно синтезирующих коллагеназу, обуславливают предпосылки для накопления коллагена, что и определяет характер дальнейших изменений рубцовой ткани. В гипертрофических и келоидных рубцах образование коллагена преобладает над его распадом из-за недостатка коллагеназы — фермента, расщепляющего коллаген, вследствие чего развивается мощный фиброз. Предполагается, что размер рубца, который остается на коже после заживления раны, зависит главным образом от активности коллагеназы [22].

В настоящее время уже достаточно хорошо установлены основные причины спонтанного регресса рубцов. Одной из причин регресса рубца является уменьшение количества в рубцах так называемых раневых фибробластов (миофибробластов), которые оказались в данной зоне в ходе репарации поврежденной ткани. Именно эта популяция клеток «короткоживущих фибробластов» играет основную роль в репаративных процессах. Она же отвечает за отложение в зоне повреждения избыточного количества компонентов внеклеточного матрикса. Другой причиной регресса рубцов является включение в процесс деструкции избыточного матрикса (прежде всего коллагена) матриксных металлопротеиназ, которые секретируются макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и самими фибробластами [6]. Уменьшение количества миофибробластов и активность матриксных металлопротеиназ являются причиной перехода рубца из категории «гипертрофических» в «гипо- и атрофические». Отмечено, что трансформирующий фактор роста- β_3 , широко представленный в эмбриональной коже, обладает способностью к восстановлению раневых дефектов без формирования рубцов. В связи с этим проводятся испытания рекомбинантного трансфор-

мирующего фактора роста- β_3 для терапии рубцов у взрослых людей.

Воспалительные заболевания кожи и внеклеточный матрикс

Патологические изменения межклеточного матрикса наблюдаются практически при всех воспалительных и невоспалительных процессах, происходящих в коже, а также при ряде дерматозов, таких как дискоидная красная волчанка, дерматомиозит, склерозирующий лишай, кольцевидная эритема. В частности, при ограниченной склеродермии из-за неизвестных на сегодняшний день причин развивается инфильтрация дермы моноцитами, которые продуцируют ряд провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-4, -6, усиливающих пролиферативную активность фибробластов [23]. Это приводит к повышению уровня синтеза коллагена в дерме. Помимо этого ИЛ-4 регулирует уровень трансформирующего фактора роста- β , который, в свою очередь, вызывает снижение уровня коллагеназы и повышает помимо коллагена содержание в коже других молекул межклеточного матрикса — фибронектина, тенасцина [24]. С другой стороны, ИЛ-4, -6, а также фактор некроза опухоли- α обуславливают снижение секреции активированными Т-лимфоцитами интерферона- γ , который является ингибитором синтеза проколлагена фибробластами [24]. Именно повышенное содержание коллагена в дерме, а также избыточная пролиферация других белков — компонентов межклеточного матрикса обеспечивают развитие характерных для данного заболевания плотных бляшек. Новые подходы к терапии ограниченной склеродермии включают применение агентов, вызывающих репрессию процессов фиброобразования кожи. В частности, с этой целью в эксперименте был применен иммуноглобулин G, который индуцировал активность матриксных металлопротеиназ и экспрессию хемокинов, вызывающих деструкцию избыточно синтезируемых компонентов межклеточного матрикса [25].

При инъекциях плазмиды, содержащей фактор роста гепатоцитов, отмечалось повышение уровня трансформирующего фактора роста- β , что также препятствовало развитию фиброза [26].

При воспалительных заболеваниях кожи изменения со стороны межклеточного матрикса наблюдаются преимущественно при процессах пролиферации, происходящих в коже. Фибробласты принимают участие в синтезе гликозаминогликанов, а также синтезируют волокнистые структуры, такие как коллаген, эластин, ретикулин. При хронических воспалительных заболеваниях в коже отмечается скопление большого числа активированных макрофагов в одном участке кожи. Макрофаги усиливают привлечение фибробластов в очаг воспаления, стимулируют пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, формирование базальной мембраны и, таким образом, образование микрососудов.

Наследственная патология, связанная с изменениями межклеточного матрикса

Синдром Элерса — Данлоса — наследственное заболевание, характеризующееся гиперэластичностью кожи, при котором различают шесть подтипов [27]. При I, «классическом», подтипе синдрома синтезируется патологический коллаген V типа, что приводит к повышенной растяжимости кожи, склонности к образованию рубцов, гиперподвижности суставов. При синдроме Элерса — Данлоса VI типа наблюдается дефицит фермента лизилоксидазы. При этом не происходит гидроксирования лизина, нарушается процесс сшивки между полипептидными цепями, и молекула коллагена характеризуется необычно высокой растворимостью. Кроме того, у таких пациентов резко повышается содержание гиалуроновой кислоты, уменьшается количество коллагеновых волокон и относительно увеличивается число эластических волокон. Все эти патоморфологические изменения обеспечивают клинические проявления данного подтипа синдрома: повышенную подвижность суставов, мышечную гипотонию в детском возрасте, сколиоз.

Синдром Марфана — наследственное заболевание с полиорганными патологическими изменениями. Изменения кожи характеризуются ее легкой растяжимостью и образованием стрий растяжения, повышенной ранимостью, недоразвитием подкожной жировой клетчатки. В основе развития синдрома лежит мутация гена, кодирующего фибриллин-1, который является обязательной составляющей микрофибрилл — основного структурного и регуляторного компонента внеклеточного матрикса. Фибриллин-1, взаимодействуя с интегринами, принимает участие в осуществлении межклеточной адгезии. Дефектный фибриллин, синтезируемый в результате мутации гена, приводит к функциональной несостоятельности внеклеточного матрикса, что обеспечивает появление клинических признаков заболевания, в частности дилатации аорты. Более того, на сегодняшний день известно, что фибриллин-1 регулирует активацию фактора трансформирующего роста- β , который принимает участие в развитии реакций воспаления, фиброза, а также активации матриксных металлопротеиназ [28].

При *cutis laxa* (синдром вялой кожи) изменения внеклеточного матрикса связаны с потерей эластических волокон в коже. Вследствие потери эластичности кожа становится вялой, появляется складчатость, легко растягивается с замедленным возвращением к исходному состоянию, становится избыточной, что способствует образованию крупных провисающих складок.

При синдроме *Гренблад — Страндберга* изменения внеклеточного матрикса связаны с увеличением содержания в коже гиалуроновой кислоты, а также хондроитинсульфатов. Развитию данного процесса способствует недостаток нескольких ферментов лизо-сом. В результате гликозаминогликаны накапливаются

в клетке. Одним из проявлений заболевания служит повышенная ломкость и разрушение кровеносных сосудов, которое связано с поражением эластических волокон сосудов. У таких пациентов в дерме обнаруживают скопление измененных эластических волокон, уменьшение количества коллагеновых волокон, их утолщение и расщепление.

Атрофии кожи и межклеточный матрикс

Достаточно выраженные изменения со стороны внеклеточного матрикса наблюдаются при атрофиях кожи: при старческой, пятнистой, червеобразной, идиопатической атрофодермии Пазини — Пьерини, стероидной, полосовидной атрофии. При всех видах данных нарушений изменения со стороны внеклеточного матрикса связаны главным образом с дистрофическими изменениями коллагеновых волокон, дегенерацией эластических волокон. При стероидной атрофии наблюдается резорбция основного вещества, при этом расстояние между коллагеновыми волокнами увеличивается, наблюдаются их перераспределение и изменения в фиброзной сети. Полосовидная атрофия кожи характеризуется значительными изменениями микроциркуляторного русла и волокнистого каркаса межклеточного вещества. Отмечается снижение количества фибробластов [11].

Изменение межклеточного матрикса при некоторых инфекционных заболеваниях

Нарушения компонентных составляющих межклеточного матрикса наблюдаются и при таких инфекционных заболеваниях, как лепра, боррелиоз, имеющих дерматологические проявления. Патогномичным для боррелиоза является генерализованное поражение кожи в виде хронического атрофического акродерматита Герксгеймера [29]. При этом кожа становится сухой, морщинистой, теряет эластичность и истончается, напоминая по внешнему виду папиросную бумагу (или печеное яблоко) — симптом Пospelова. Сквозь истонченную кожу просвечивают сосуды [29]. При боррелиозе в коже происходит отек сосочкового слоя дермы, пучки коллагеновых волокон ориентированы параллельно эпидермису и варьируют от нескольких пучков до большого скопления. Внутри инфильтрата наблюдаются фрагменты коллагеновых волокон и отсутствие эластических волокон под инфильтратом, наблюдается дезорганизация и деструкция коллагеновых волокон. На поздних стадиях заболевания происходит полное разрушение коллагеновых и эластических волокон.

Выраженные морфологические изменения компонентов межклеточного матрикса сопровождают развитие *лепроматозного процесса*. В пораженной коже наблюдаются изменения структуры коллагеновых волокон и резкое уменьшение количества эластических волокон [30]. На молекулярном уровне при лепре определяются матриксные металлопротеиназы в центральных отделах гранулем, где также преобладают

Таблица

Белки межклеточного матрикса и их функциональная роль

Белок межклеточного матрикса	Функциональная роль
Эластин	Белок из группы склеропротеинов, составляет основную массу эластических волокон соединительной ткани, определяет способность кожи к обратимой деформации под влиянием механического воздействия, способствует поддержанию тургора кожи, защищает от растягивания и обвисания
Фибронектин	Регулирует процесс ультраструктурной перестройки компонентов внеклеточного матрикса, а также участвует в формировании адгезивных контактов между клетками, связывании клеток с различными субстратами
Ламинин	Гликопротеид, наиболее широко представленный в базальных мембранах, выполняющий стабилизирующую роль. Увеличивает подвижность клеток и играет роль адгезивного субстрата для эпителиальных и мезенхимальных клеток [4]
Матриксные металлопротеиназы	Деградация или модификация компонентов внеклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами способствует формированию пространства в ткани для клеточной миграции, а также обеспечивает появление новых молекул со специфическими биологическими функциями. Протеолиз, осуществляемый данными ферментами, индуцирует высвобождение некоторых факторов роста, например, инсулиноподобного фактора роста, фактора роста фибробластов [22]
Катепсины	Цистеиновые протеазы, индуцирующие деградацию коллагена IV типа, ламинина и фибронектина. Внеклеточный матрикс принимает участие в формировании так называемых ниш для стволовых клеток — пространства со специфичным микроокружением, поддерживаемым для сохранения пула стволовых клеток [11]

макрофаги и эпителиоидные клетки. При этом сравнительно редко выявляемые признаки некроза в пораженной ткани свидетельствуют о балансе между продукцией матриксных металлопротеиназ при данном заболевании и регуляцией их активности. Напротив, при туберкулезном поражении кожи повышенный уровень матриксных металлопротеиназ коррелирует со степенью деструктивных изменений в очаге поражения [31]. Помимо этого показано, что *M. leprae* обладают способностью связываться с ламинином-2, что позволяет микроорганизму инфицировать шванновские клетки, обуславливая в дальнейшем появление неврологической симптоматики у больных лепрой. Известно, что неврологические изменения, возникающие при данном заболевании, не поддаются обратному развитию или коррекции. Поэтому блокирование взаимодействия между белками межклеточного матрикса и патогенным микроорганизмом может являться новым терапевтическим подходом для предотвращения поражения нервной системы при лепре [30].

Изменение внеклеточного матрикса при развитии опухолевого процесса

Формирование злокачественных новообразований и опухолевая прогрессия неразрывно связаны с процессом ремоделирования ткани, при котором нормальная ткань замещается малигнизированной. При этом большое значение имеет протеолитическая деградация внеклеточного матрикса [32]. Изменение структуры внеклеточного матрикса необходимо для выживания опухолевых клеток, роста опухолевого узла, экстра- и интравазии и формирования вторичных очагов опухолевого роста. Изменения в продукции и деградации компонентов внеклеточного матрикса на-

блюдаются при широком спектре опухолей различной локализации [33]. Продукция и секреция протеиназ, участвующих в деградации компонентов внеклеточного матрикса, осуществляется как самими опухолевыми клетками, так и стромальными клетками микроокружения. Многие протеолитические ферменты, такие как катепсины, сериновые протеазы, способны лизировать отдельные компоненты внеклеточного матрикса *in vitro*, однако разрушать все структуры внеклеточного матрикса могут только матриксные металлопротеиназы [34]. Многие опухоли демонстрируют локальное увеличение уровня матриксных металлопротеиназ — ферментов, способных разрушать любой белок матрикса, что позволяет связывать их с инвазивным фенотипом опухоли.

Коллаген играет существенную роль в развитии злокачественных новообразований кожи. Именно коллаген служит главным препятствием инвазивному росту, и для распространения опухолевых клеток он должен быть разрушен. Матриксные металлопротеиназы являются представителями семейства протеаз, данные ферменты способны разрушать коллагены различного типа. Они инициируют инвазивные процессы, так как базальные мембраны состоят из коллагена IV, а внеклеточный матрикс представлен в основном фибриллярными коллагенами I—III типа. Кроме того, матриксные металлопротеиназы играют критическую роль в процессе неоангиогенеза и инициируют образование сосудов в начальной стадии васкуляризации опухоли [35].

В процессе внеклеточного протеолиза происходит высвобождение ангиогенных ростовых факторов, формируются проангиогенные центры связывания ин-

тегрин и активные факторы клеточной миграции, что играет ведущую роль в неоангиогенезе растущей опухоли [36]. Опухоли, достигая размера 2—3 мм, далее не могут расти без кровоснабжения растущей ткани. По вновь образованным сосудам доставляется кислород, питательные вещества и удаляются продукты обмена. Рост опухолей строго зависит от неоангиогенеза, а блокирование образования новых сосудов может его подавлять [37]. Опухоли, для которых характерна одновременная продукция различных ангиогенных факторов, чаще метастазируют. Неоангиогенез является одним из определяющих факторов опухолевой прогрессии и играет ключевую роль в поддержании роста злокачественных новообразований и их метастатического потенциала. Охарактеризован ряд эндогенных антиангиогенных факторов, которые являются фрагментами внеклеточного матрикса и протеинов базальной мембраны или ферментов, участвующих в их протеолизе. Наиболее распространенные из них ангиостатин, эндостатин, арестин и тумстатин. Ангиостатин может индуцировать апоптоз или остановку митотического цикла эндотелиальных клеток и ингибировать их миграцию.

Опухоль претерпевает постоянные процессы изменения: происходит прогрессия, как правило, в сторону повышения ее злокачественности, которая проявляется как инвазивный рост и развитие метастазов. Стадия инвазивной опухоли характеризуется возникновением инфильтрирующего роста. В опухоли появляется развитая сосудистая сеть и формируется строма, выраженная в различной степени. Границы с прилегающей неопухоловой тканью отсутствуют из-за прорастания в нее опухолевых клеток.

Инвазия опухоли протекает в три фазы и обеспечивается определенными генетическими перестройками. Первая фаза инвазии опухоли характеризуется ослаблением контактов между клетками эндотелия и межклеточного матрикса, о чем свидетельствуют уменьшение количества межклеточных контактов, снижение экспрессии некоторых адгезивных молекул из семейства CD44 на поверхности клеток и других и, наоборот, усиление экспрессии прочих адгезивных молекул, обеспечивающих мобильность опухолевых клеток и их контакт с внеклеточным матриксом. На клеточной поверхности снижается концентрация ионов кальция, что приводит к повышению отрицательного заряда опухолевых клеток. Усиливается экспрессия интегриновых рецепторов, обеспечивающих прикрепление клетки к компонентам внеклеточного матрикса — ламинину, фибронектину, коллагенам. Во второй фазе опухолевая клетка секретирует протеолитические ферменты и их активаторы, которые обеспечивают деградацию внеклеточного матрикса, освобождая тем самым путь для инвазии. В то же время продукты деградации фибронектина и ламинина являются хемоаттрактантами для опухолевых клеток, которые мигрируют в зону де-

градации в ходе третьей фазы инвазии, затем процесс повторяется в новой области.

Способность к метастазированию является отличительной особенностью злокачественных опухолей и основным способом их распространения. Процесс метастазирования связан с распространением опухолевых клеток из первичной опухоли в другие органы по лимфатическим и кровеносным сосудам, периневрально, имплантационно, что стало основой выделения видов метастазирования. Процесс метастазирования начинается с возникновения метастатического субклона опухолевых клеток с измененной плазмолеммой, в результате чего теряются межклеточные контакты и появляется способность к передвижению. Затем опухолевые клетки мигрируют через внеклеточный матрикс, прикрепляясь интегринами к ламинину, фибронектину, коллагеновым молекулам базальной мембраны сосуда, осуществляют ее протеолиз за счет выделения коллагеназы, катепсина, эластазы, гликозаминогидролазы, плазмина и др. Это позволяет опухолевым клеткам проникать через базальную мембрану сосуда и прикрепляться к его эндотелию. Затем клетка изменяет свои адгезивные свойства посредством супрессии адгезивных молекул семейства и отделяется как от опухолевого пласта, так и от эндотелия сосуда. На следующем этапе формируются опухолевые эмболы, которые могут состоять только из опухолевых клеток или же из опухолевых клеток в сочетании с тромбоцитами и лимфоцитами. Фибриновое покрытие таких эмболов может защищать опухолевые клетки от элиминации клетками иммунной системы и действия неспецифических факторов защиты.

Предпринимаются попытки использовать молекулы внеклеточного матрикса в противоопухолевой терапии. В частности, существуют данные, указывающие, что олигомеры гиалуроновой кислоты посредством связывания с CD44 индуцируют активацию внутриклеточных механизмов передачи сигнала, в конечном итоге приводя к индукции апоптоза опухолевых клеток [30]. В качестве другой мишени для противоопухолевой терапии, в том числе метастазирующей меланомы кожи, рассматривается $\alpha_5\beta_1$ интегрин, который связывается с фибронектином, экспрессируемым на эндотелиальных клетках. Таким образом, предполагается, что антитела к $\alpha_5\beta_1$ интегринам могут служить ингибиторами неоангиогенеза, необходимого для прогрессирования опухоли.

Заключение

Развитие многих заболеваний кожи связано с изменениями межклеточного матрикса, заключающимися в его аномальном синтезе или распаде. Это может проявляться накоплением его компонентов в дерме, а также множественными морфофункциональными изменениями.

Внеклеточный матрикс является динамичной средой для существования и передвижения клеток. Функциональная роль внеклеточного матрикса выходит далеко за рамки только осуществления механической поддержки ткани. Является доказанной роль межклеточного матрикса в создании «ниш» для стволовых клеток, передаче сигнала, а также в развитии злокачественных новообразований и ряда заболеваний соединительной ткани. Лечение последних с воздействием на компоненты внеклеточного матрикса

на сегодняшний день представляет большую проблему в условиях отсутствия адекватной терапии генных заболеваний, а также из-за проблем с использованием стволовых клеток. Однако регуляция функциональной активности некоторых молекул внеклеточного матрикса, например, посредством влияния на ростовые факторы, может иметь прикладной характер и быть эффективным направлением терапии заболеваний, ассоциированных с патологией внеклеточного матрикса. ■

Литература

- Watt F.M., Fujiwara H. Cell-extracellular matrix interactions in normal and diseased skin. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3 (4): a005124.
- Faller D.M., Shields D. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. М: БИНОМ-Пресс; 2003; 272 стр. [Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. М: БИНОМ-Пресс 2003; 272.]
- Järveläinen H., Sainio A., Koulu M. et al. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2009; 61 (2): 198—223.
- Pataridis S., Eckhardt A., Mikulikova K. et al. Identification of collagen types in tissues using HPLC-MS/MS. *J Sep Sci* 2008; 31: 3483—3488.
- Sorrell J.M., Caplan A.I. Fibroblast heterogeneity: more than skin deep. *J Cell Sci* 2004; 117: 667—675.
- Singer A.J., Clark R.A.N. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341: 738—746.
- Stupack D.G., Cheresh D.A. Get a ligand, get a life: integrins, signaling and cell survival. *J Cell Sci* 2002; 115 (Pt 19): 3729—3738.
- Chen T.T., Luque A., Lee S. et al. Anchorage of VEGF to the extracellular matrix conveys differential signaling responses to endothelial cells. *J Cell Biol* 2010; 188: 595—609.
- Poltorak Z., Cohen T., Sivan R. et al. VEGF₁₄₅, a secreted vascular endothelial growth factor isoform that binds to extracellular matrix. *J Biol Chem* 1997; 272: 7151—7158.
- Röck K., Fischer J.W. Role of the extracellular matrix in extrinsic skin aging. *Hautarzt* 2011; 62 (8): 591—597.
- Lever's Histopathology of the skin. Ed.D.Elder.-9th Ed.-Philadelphia, 2005: 597—600.
- Fisher G.J., Kang S., Varani J. et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol Res* 2002; 138: 1462—1470.
- Muto J., Kuroda K., Wachi H. et al. Accumulation of elastin in actinic elastosis of sun-damaged skin: elastin binds to elastin and prevents electrolytic degradation. *J Invest Dermatol* 2007; 127 (6): 1286—1287.
- Scadden D.T. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature* 2006; 441: 1075—1079.
- Sottile J., Hocking D.C. Fibronectin polymerization regulates the composition and stability of extracellular matrix fibrils and cell-matrix adhesions. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 3546—3559.
- Hodde P., Johnson C.E. Extracellular matrix as a strategy for treating chronic wounds. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8 (2): 61—66.
- Brown M.B., Jones S.A. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 308—318.
- Sephel G.C., Kennedy R., Kudravi S. Expression of capillary basement membrane components during sequential phases of wound angiogenesis. *Matrix Biol* 1996; 15 (4): 263—279.
- Hodde J. P., Johnson C.E. Extracellular matrix as a strategy for treating chronic wounds. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8 (2): 61—66.
- Vande Berg J.S., Robson M.C. Arresting cell cycles and the effect on wound healing. *Surg Clin North Am* 2003; 83 (3): 509—520.
- Satish L., Kathju S. Cellular and molecular characteristics of scarless versus fibrotic wound healing. *Dermatol Res Pract* 2010; 14: 1—11.
- Page-McCaw A.P., Ewald A.J., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 221—233.
- Fertin C., Nicolas J.F., Gillery P. et al. IL-4 stimulate collagen synthesis by normal and scleroderma fibroblasts in dermal equivalents. *Cell Mol Biol* 1991; 37: 823—829.
- Badea I., Taylor B.M., Rosenberg A. Foldvari M. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 213—221.
- Amital E., Rewald Y., Levy Y. et al. Fibrosis regression induced by intravenous gammaglobin treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 175—177.
- Yokozeki H., Takagawa S., Yamamoto T. et al. Hepatocyte growth factor both prevents and ameliorates the symptoms of dermal sclerosis in a mouse model of scleroderma. *Gene Ther* 2004; 11 (2): 170—180.
- Bravo J.F. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III, llamado también Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA): Epidemiología y manifestaciones clínicas. *Rev Chil Reumatol* 2010; 26 (2): 194—202.
- Keane M., Pyeritz R. Medical management of Marfan syndrome. *Curr Probl Cardiol* 1982; 7: 1—48.
- Lyubeznova O.N., Bondarenko A.L. Lyme borreliosis: expectations and prognosis. *Palliative Medicine and Rehabilitation* 2012; 4: 47—50. [Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л. Лайм-боррелиоз: ожидания и прогнозы. Паллиативная медицина и реабилитация 2012; 4: 47—50.]
- Antunes S.L., Gallo M.E. Dermal extracellular matrix in cutaneous leprosy lesions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1999; 67 (1): 24—35.
- Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *J Clin Invest* 2011; 121(5): 1686—1688.
- Klishko E.V., Kondakova I.V., Choyznzonov E.L. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. *Siberian Journal of Oncology* 2003; (2): 62—70. [Клишко Е.В., Кондакова И.В., Чойзнонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. Сибирский онкологический журнал 2003; (2): 62—70.]
- Cockett M.I., Murphy G., Birch M.L. et al. Matrix metalloproteinases and metastatic cancer. *Biochem Soc Symp* 1998; 63: 295—313.
- Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 267—285.
- Johansson N., Ahonen M., Kähäri V. Matrix metalloproteinases in tumor invasion. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 5—15.
- Kalluri R. Basement membranes: Structure, assembly and role in tumor angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 422—433.
- Folkman J. Angiogenesis and apoptosis. *Semin Cancer Biol* 2003; 13: 159—167.

об авторах:

Т.Г. Рукша — зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
М.Б. Аксененко — ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Г.М. Климина — старший преподаватель кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Л.В. Новикова — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России