

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ДЕСТРУКЦИИ СУСТАВОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Р.Ю. Кашеваров

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – большая группа протеолитических ферментов, играющих главную роль во внеклеточном матриксном обмене из-а способности разрушать все компоненты внеклеточного матрикса [1, 2]. В первую очередь, они вызывают деструкцию суставов за счет повреждения хряща и субхондральной кости, а также участвуют в формировании новых кровеносных сосудов, способствуя развитию ангиогенеза [3, 4]. В норме действие ММП связано с различными процессами, такими как метаболизм соединительной ткани, овуляция, развитие скелета, инволюция грудной железы и заживление ран.

ММП секретируются клетками хряща и лейкоцитами [5], находясь в организме в латентной форме в виде проферментов и активируясь другими протеиназами [6, 7], выработка и активация которых регулируются провоспалительными цитокинами – интерлейкином (ИЛ) -1 и фактором некроза опухоли (ФНО)- α [8-9].

Семейство ММП состоит из 25 цинк- и кальцийзависимых протеаз, участвующих в реконструировании тканей в физиологических и патологических ситуациях [10-12]. Согласно субстратной специфике, первичной структуре и клеточной локализации, а также различиям в механизмах действия, ММП подразделены на пять основных групп, а именно: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины и ММП мембранного типа (MT-ММП). Однако есть ряд ММП, не входящих ни в одну из этих групп; к ним относятся эластаза макрофага (ММП-12), стромелизин 3 (ММП-11), ММП-19, энамелизин (ММП-20), ММП-23 и эпиплисин (ММП-28). Кроме того, некоторые ферменты, типа MT1-ММП (ММП-14), обладающие коллагенолитической активностью и ассоциированные с мембраной, могут быть отнесены в различные группы.

Коллагеназы-1 (ММП-1), -2 (ММП-8) и -3 (ММП-13) способны расщеплять трехвинтовую структуру фибриллярных коллагенов (1, 2 и 3 типа) на отдельные части. Это касается как интактных молекул коллагена, являющихся главными компонентами суставного хряща [13], так и патологически измененных, что подтверждено в работе Д.Е. Wooley с соавт. [14], выявивших наличие ММП-1 в участках эрозий при ревматоидном артрите (РА). Имеется четкая зависимость уровня сывороточной ММП-1 (коллагеназы-1) от степени активности воспалительного процесса в синови [13] и числа эрозий в суставах [15]. Аналогичная зависимость установлена для ММП-8 (коллагеназы-2) [16].

Стромелизин-1 (ММП-3) и -2 (ММП-10) имеют широкий спектр действия. Они не только активизируют другие ММП, но и разрушают большинство компонентов внеклеточного матрикса, таких как желатин, фибронектин, ламинин и агрекан, но не влияют на трехвинтовую структуру коллагена. Они экспрессируются в суставе измененными синовиальными фибробластами. Стромелизин-3 (ММП-11) отличается от вышеуказанных слабой протеолитической активностью, которая увеличивается под влиянием фуриноподобной конвертазы [17].

Желатиназа-А (ММП-2) и -В (ММП-9) участвуют в суставном разрушении и формировании ангиогенеза, отвечая за распад желатина и мембранных коллагеназ. Желатиназы

вместе с коллагеназами повреждают фибриллярные коллагены, основные мембранные компоненты и стромальные молекулы внеклеточного матрикса [17], участвуют в развитии эрозий суставов при РА [18]. Желатиназа-А производится в латентной форме и для повреждения матрицы должна быть активирована на поверхности клетки MT-ММП [4]. Желатиназа-В активируется опухолевыми клетками и клетками соединительной ткани, а вырабатывается макрофагами и мононуклеарными клетками периферической крови.

Матрилизины подразделены на: матрилизин-1 (ММП-7) и матрилизин-2 (ММП-26). Первый экспрессирует клетки доброкачественных и злокачественных опухолей. Недавно в матке, плаценте и эндометриальных опухолях был обнаружен и клонирован матрилизин-2, механизм действия которого еще не изучен [17].

При РА основную роль играют 3 вида ММП: коллагеназы, стромелизины и желатиназы. Основная роль отводится ММП-3 (стромелизин-1), ММП-1 (фибробластная коллагеназа), ММП-8 (нейтрофильная коллагеназа), ММП-9 (желатиназа-2) и ММП-13 (коллагеназа-3). Среди них главенствующая роль в разрушении суставного хряща принадлежит ММП-3 [19-21]. Она вырабатывается синовиальными клетками [22], находится в синовиальных тканях в виде профермента и активируется плазмином [23], после чего сама активирует проферменты других ММП [20,21].

При РА уровень ММП-3 в сыворотке повышается в 7-8 раз. Так, Y. Ichikawa с соавт. [3], исследуя концентрацию ММП-3 у 60 пациентов с РА и у 21 с системной красной волчанкой (СКВ), отметили значительное увеличение уровня ММП-3 ($436,8 \pm 474,2$ нг/мл) в исследуемой группе по сравнению с контрольной ($43,9 \pm 15,2$ нг/мл, $p < 0,0001$).

ММП-3 и плазмин могут влиять на воспаленные синовиальные ткани и способствовать суставному разрушению [3]. При этом, чем выше уровень сывороточной ММП-3, тем больше деструкция сустава, что нашло подтверждение в работе I. Chetverikov с соавт. [24], обследовавших пациентов РА с умеренной и выраженной суставной деструкцией. Оказалось, что у последних уровень ММП-3 был значительно выше. Это позволило сделать заключение о том, что ММП-3 сыворотки является прогностическим фактором суставного повреждения на ранних стадиях заболевания.

Реализация действия ММП регулируется на различных этапах, включая активацию гена, транскрипцию, трансляцию и секрецию фермента с активацией его профермента. После того, как ММП произведены и активированы, их действие и последующая инактивация управляется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), вырабатываемыми в воспаленной синовиальной ткани.

ММП вырабатываются в ответ на действие провоспалительных цитокинов – ФНО- α и ИЛ-1 [25] и находятся в избытке в воспаленном суставе [26]. Деградация суставного хряща – одна из ранних особенностей болезни, связанных с увеличением активности протеолитических систем [27]. Дисрегуляция ММП проявляется при РА, остеоартрозе (ОА) и онкологических заболеваниях [7, 28].

Прогрессирующая деструкция внеклеточного матрикса, включающая суставной хрящ, кости, связки и сухожилия, является главной особенностью артрита, приводящей к нарушению функциональной способности больного [17].

Дисбаланс в виде чрезмерной выработки ММП и недо-

статочного уровня ТИМП способствует суставному разрушению [29]. Такая ситуация характерна для РА, при котором имеется избыток активированных ММП, приводящих к суставному повреждению [3, 9, 20, 21, 30, 31].

Деструктивное влияние ММП проявляется как прямым воздействием на хрящ и костные структуры, так и опосредованно - через ангиогенез [32, 33].

Имеется ряд исследований, в которых изучена связь уровня сывороточной ММП-3 с показателями активности РА, как лабораторными, так и клиническими. Так, M.D. Posthumus и соавт. [34] проанализировали уровень ММП-3, маркеры активности болезни (СОЭ, СРБ) и рентгенологическую стадию у 33 пациентов с ранним РА на протяжении 3 лет, отметив прямую корреляцию этих показателей при динамическом изучении, а также их связь с величинами DAS в период между 6 и 30 месяцами наблюдения. При этом, однако, не было обнаружено корреляционной зависимости сывороточной ММП-3, количеством болезненных суставов и индексом Ричи.

По данным Y. Ichikawa и соавт. [3], уровни ММП-3 и Д-димера у больных РА и СКВ коррелировали не только с СОЭ и индексом активности Лансбури, но и с количеством болезненных и припухших суставов.

S. Sasaki и соавт. [19] изучали уровень ММП-3 при различных ревматических заболеваниях: у 31 больного РА и 13 - ОА в синовиальной жидкости, а также в сыворотке при РА (81 чел), ОА (12 чел), подагре (12 чел), остеопорозе (8 чел). Наиболее высокие значения ММП-3 были отмечены при РА, далее, в порядке убывания, при подагре, ОА и остеопорозе. При этом существенная корреляция обнаружена между уровнем ММП-3 сыворотки, числом припухших суставов, индексом Лансбури, СОЭ и СРБ.

Y. Yoshihara и соавт. [20] изучали как уровень ММП-3, так и ее ингибитора - ТИМП-1 при РА (109 больных) и ОА (47 чел.). Сывороточный уровень ММП-3 и ТИМП-1 был существенно выше у больных РА и коррелировал с показателями активности процесса. В синовиальной жидкости ситуация оказалась неоднозначной: если ММП-3 коррелировала с активностью РА, то с уровнем ТИМП-1 такой корреляции не было выявлено.

N. Ishiguro и соавт. [21] исследовали содержание ММП-3, ММП-2 и ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке и синовиальной жидкости у 55 пациентов РА, была отмечена существенная прямая корреляция между концентрациями сывороточных уровней ММП-3 и ММП-9, и отрицательная корреляция между ТИМП-2 и ММП-2, 3, и 9. Этими же авторами обнаружена также выраженная корреляция между уровнями ММП-3 в сыворотке и синовиальной жидкости.

Сходные результаты получены G. Keyszer и соавт. [35], которые определяли уровни ММП-3, ММП-1 и ТИМП-1 плазмы у 115 пациентов РА, 20 - ОА, 28 - псориатическим артритом (ПсА), 24 - анкилозирующим спондилоартритом, 26 - СКВ и 30 здоровых лиц. Уровень ММП-3 был заметен увеличен при РА в сравнении с группой контроля и ОА,

но был выше нормы и при других воспалительных заболеваниях. Уровень ММП-1 значительно повышался как при РА, так и менее выражено при ОА, ПсА и СКВ. Содержание СРБ, ММП-3, и СОЭ отражали клиническую активность РА. Этот факт подтвержден и другими исследователями [34, 36, 37].

Работы, в которых исследовалась взаимосвязь уровня ММП-3 с рентгенологическими признаками прогрессирования РА, противоречивы по своим результатам. Так, в работе M.D. Posthumus и соавт. [34] сообщается о корреляции между уровнем ММП-3 с рентгенологическими изменениями. За 3-летний период проспективного изучения 33 пациентов ранним РА отмечена взаимосвязь маркеров активности болезни и рентгенологической прогрессии суставов с количественной оценкой эрозий по методу Шарпа. В первые 12 месяцев наблюдения была выявлена корреляция только между ММП-3 сыворотки и сужением суставной щели, а через 18 месяцев отмечена полная корреляция с оценкой состояния суставов по Шарпу.

Напротив, в ряде других работ не установлено взаимосвязи ММП-3 с рентгенологическими признаками РА.

Так, A. So и соавт. [38], изучая взаимосвязь уровня ММП-3 с эрозиями у 53 пациентов РА с длительностью болезни более 5 лет, не выявили никаких различий уровней сывороточной ММП-3 в зависимости от числа эрозий. Статистически значимая корреляция наблюдалась только между величинами ММП-3, СОЭ и СРБ. N. Ishiguro и соавт. [21,39] также не получили корреляционной зависимости сывороточных ММП -2, -3, и -9 с рентгенографическими изменениями по Ларсену у 52 больных РА. Никаких значительных корреляций между рентгенологическими изменениями с концентрациями металлопротеиназ и ТИМП в синовиальной жидкости найдено не было.

Одногодичное исследование 24 пациентов с ранним РА, проведенное P. Roux-Lombard и соавт. [40], также не выявило корреляции между содержанием ММП-3 и прогрессированием эрозивного процесса в суставах по Ларсену.

Что касается динамики ММП на фоне терапии РА, то нам встретилась лишь одна работа, в которой в течение 2 лет наблюдали 109 больных ранним РА, леченых сульфасалазином [24]. Клинические, лабораторные и рентгенологические изменения оценивали через 12 и 24 месяца. В течение 2 лет отмечен устойчивый уровень про-ММП-3 и существенное уменьшение уровней про-ММП-8 и -9. К концу наблюдения снизился DAS от 3,4 до 2,5 ($p < 0,001$). Авторы отмечают, что уровень про-ММП-3 был значительно выше при более выраженном прогрессировании РА. Различий в уровнях про-ММП-8 и -9 в зависимости от рентгенологической прогрессии РА выявлено не было. Авторы считают, что про-ММП-3 может быть отнесена к факторам риска деструкции суставов.

Приведенные данные свидетельствуют о важной роли ММП в прогнозе РА и необходимости их дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Birkedal-hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J. Periodontol.*, 1993, 64, 474-484
2. Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *COCB*, 1995, 7, 728-735
3. Ichikawa Y., Yamada C., Horiki T. et al. Serum matrix metalloproteinase-3 and fibrin degradation product levels correlate with clinical disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin. Exper. Rheumat.*, 1998, 16, 533-540
4. Jackson C., Nguyen M., Arkell J., Sambrook P. Selective matrix metalloproteinase (MMP) inhibition in rheumatoid arthritis - Targeting gelatinase A activation. *Inflam. Res.*, 2001, 50, 183-186
5. Dreier R., Wallace S., Fuchs S. et al. Paracrine interactions of chondrocytes and macrophages in cartilage degradation: articular chondrocytes provide factors that activate macrophage-derived pro-gelatinase B (pro-MMP-9). *J. Cell Sci.*, 2001, 114, 3813-3822
6. Obata K., Iwata K., Okada Y. et al. A one-step sandwich enzyme immunoassay for human matrix metalloproteinase 3 (stromelysin-1) using monoclonal antibodies. *Clin. Chim. Acta*, 1992, 15, 211, 59-72
7. Cawston T.E. Metalloproteinase inhibitors and the prevention of connective tissue breakdown. *Pharmacol. Therap.*, 1996, 70, 163-182
8. Arend W.P., Dayer J.P. Cytokines and cytokine inhibitors in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1990, 33, 305-315
9. Brennan F.M., Browne K.A., Green P.A. et al. Reduction

- of serum matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 3 in rheumatoid arthritis patients following anti-tumor necrosis factor therapy. *Br. J. Rheum.*, 1997, 36, 643-650
10. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 21491-21494
11. Clark I.M., Rowan A.D., Cawston T.E. Matrix metalloproteinase inhibitors in the treatment of arthritis. *Curr. Opin. Anti-Inflamm. Immun. Invest. Drugs*, 2000, 2, 16-25.
12. Vu T.H., Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes. Dev.*, 2000, 14, 2123-2133
13. Maeda S., Sawai T., Uzuki M. et al. Determination of interstitial collagenase (MMP-1) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 970-975
14. Wooley D.E., Crossley M.J., Evanson J.M. Collagenase at sites of cartilage erosion in the rheumatoid joint. *Arthr. Rheum.*, 1977, 20, 5625-5628
15. Cunnane G., Fitzgerald O., Beeton C. et al. Early joint erosions and serum levels of matrix metalloproteinase 1, matrix metalloproteinase 3, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 2263-2274
16. Grinnell F., Zhu M., Parks W.C. Collagenase-1 complexes with alpha2-macroglobulin in the acute and chronic wound environments. *J. Invest. Dermatol.*, 1998, 110, 771-776
17. Murphy G., Knauper V., Atkinson S. et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthr. Res.*, 2002, 4, suppl. 3, 39-49
18. Goldbach-Mansky R., Lee J.M., Hoxworth J.M. et al. Active synovial matrix metalloproteinase-2 is associated with radiographic erosions in patients with early synovitis. *Arthr. Res.*, 2000, 2, 145-53
19. Sasaki S., Iwata H., Ishiguro N. et al. Detection of stromelysin in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.*, 1994, 13(2), 228-333
20. Yoshihara Y., Obata K., Fujimoto N. et al. Increased levels of stromelysin-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in sera from patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38(7), 969-975
21. Ishiguro N., Ito T., Obata K. et al. Determination of stromelysin-1, 72 and 92 kDa type IV collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), and TIMP-2 in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1996, 23(9), 1599-1604
22. Okada Y., Takeuchi N., Tomita K. et al. Immunolocalization of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) in rheumatoid synovioblasts (B cells): correlation with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1989, 48, 645-653
23. Ronday H.K., Smits H.H., Van Muijen G.N. et al. Difference in expression of the plasminogen activation system in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35(5), 416-423
24. Tchetverikov I., Lard L.R., DeGroot J. et al. Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62(11), 1094-1099
25. Krane S.M., Amento E.P., Goldring M.B. et al. Research monographs in cell and tissue physiology. Amsterdam, Elsevier, 1988, 15, 179-195
26. Brinckerhoff C.E. Joint destruction in arthritis: metalloproteinase in the spotlight. *Arthr. Rheum.*, 1991, 34, 1073-1075
27. Werb Z., Alexander C. Proteinases and matrix degradation. In: Kelley WN Harris ED Ruddy S Sledge CB, eds. *Textbook of rheumatology*. 4th ed. Vol 14. Philadelphia: Saunders, 1993, 248-268
28. Stevens R. Presentation; ACR 2000: State of the art review of matrix metalloproteinase inhibitors (oral presentation).
29. Martel-Pelletier J., Fujimoto N., Obata K., Cloutier et al. The imbalance between the synthesis level of metalloproteinases and TIMPs in osteoarthritic and rheumatoid arthritis cartilage can be enhanced by interleukin-1 [abstract]. *Arthr. Rheum.*, 1993, 36, 191
30. Martel-Pelletier J., McCollum R., Fujimoto N. et al. Excess of metalloproteinases over tissue inhibitor of metalloproteinase may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Lab. Invest.*, 1994, 70, 807-815
31. Close D.R. Matrix metalloproteinase inhibitors in rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60 (suppl 3), 11162-11167
32. Walsh D.A. Angiogenesis and arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38, 103-112
33. Murphy G., Crabbe T. Gelatinase A and B. *Methods in Enzymol.*, 1995, 248, 470-484
34. Posthumus M.D., Limburg P.C., Westra J. et al. Serum matrix metalloproteinase 3 in early rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and radiological progression. *J. Rheumatol.*, 2000, 12, 27, 2761-2768
35. Keyszer G., Lambiri I., Nagel R. et al. Circulating levels of matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), and MMP-1/TIMP-1 complex in rheumatic disease. Correlation with clinical activity of rheumatoid arthritis versus other surrogate markers. *J. Rheumatol.*, 1999, 26(2), 251-258
36. Yamanaka H., Matsuda Y., Tanaka M. et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 852-855
37. Posthumus M.D., Limburg P.C., Westra J. et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-3 in relation to the development of radiological damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38, 1081-1087
38. So A., Chamot A.M., Peclat V., Gerster J.C. Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis: correlation with systemic inflammation but not with erosive status. *Rheumatol.*, 38, 407-410
39. Ishiguro N., Ito T., Miyazaki K., Iwata H. Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, and glycosaminoglycans in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1999, 26(1), 34-40
40. Roux-Lombard P., Eberhardt K., Saxne T. et al. Cytokines, metalloproteinases, their inhibitors and cartilage oligomeric matrix protein: relationship to radiological progression and inflammation in early rheumatoid arthritis. A prospective 5-year study. *J. Rheumatol.*, 2001, 40, 544-551

Поступила 5.05.04