

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 577.15:621.8.031.2

doi:10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108

1.5.22 – клеточная биология



Матриксные металлопротеиназы в ремоделировании внеклеточного матрикса: молекулярные, клеточные и тканевые аспекты

В. В. Шишкина¹, Л. Н. Антакова¹, С. Н. Золотарева¹, Д. А. Атякшин^{1, 2}✉¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Аннотация. Матриксные металлопротеиназы являются неотъемлемым компонентом органоспецифичного тканевого микроокружения, принимая непосредственное участие как в физиологических механизмах регуляции состояния интегративно-буферной метаболической среды, ремоделирования тканей, морфогенеза и иммуногенеза, так и генезе многих патологических состояний. Данным обстоятельством определяется высокий уровень актуальности для космической биомедицины вопросов регуляции активности матриксных металлопротеиназ в условиях измененной гравитации. Исследования, включенные в текущий систематический обзор, были получены из независимого поиска литературы, выполненного в базах данных PubMed и Cochrane, а также из других источников, таких как Google Scholar и Сервер технических отчетов НАСА. Разнообразные факторы стресса, связанные с космическими полетами, в частности, воздействие радиации, усиливают экспрессию трансформирующего фактора роста бета и матриксной металлопротеиназы-2. Экспериментальные данные, полученные в ходе нескольких полетов, показывают, что микрогравитация влияет на архитектуру клеток и увеличивает экспрессию матриксной металлопротеиназы-1 и интерлейкин-6. Микрогравитация снижает экспрессию коллагена I и снижает уровень фибриллярного коллагена, что отражается на механических свойствах внутриклеточного матрикса. Матриксные металлопротеиназы-1; -3; -10 показали увеличение активности в образцах полета 16-недельных самок мышей C57BL/6J в течение 15 дней во время на борту космического шаттла Discovery во время миссии STS-131 по сравнению с наземным контролем, в то время как ингибиторы матриксной металлопротеиназы – тканевые ингибиторы металлопротеиназ-1; 2, и 3, не проявили статистически значимых изменений в экспрессии генов. Были определены достоверные различия в профилях экспрессии генов в легких между группами космического полета и наземного контроля. Среди генов, экспрессия которых была повышена более чем в два раза, были CTGF, MMP-2, NACM1, SPARC, SPOCK1 и TIMP-3, в то время как в списке генов с наибольшим снижением экспрессии оказались LAMA1, MMP-3, MMP-7, MMP-13, VCAM-1 и SELE.

Ключевые слова: микрогравитация, гравитация, космический полет, фиброз, фибриллогенез, внеклеточный матрикс, матриксные металлопротеиназы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шишкина В.В., Антакова Л.Н., Золотарева С.Н., Атякшин Д.А. Матриксные металлопротеиназы в ремоделировании внеклеточного матрикса: молекулярные, клеточные и тканевые аспекты // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11, №3. С. 93–108. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108>

REVIEW ARTICLES

Review article

Matrix metalloproteinases in extracellular matrix remodeling: molecular, cellular and tissue aspects

V. V. Shishkina¹✉, L. N. Antakova¹, S. N. Zolotareva¹, D. A. Atiakshin^{1, 2}¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract. Matrix metalloproteinases are an integral component of the organ-specific tissue microenvironment, primarily participating in the regulation of the state of the integrative-buffer metabolic environment, tissue remodeling, morphogenesis and immunogenesis, and the genesis of pathological vascular diseases. Therefore, issues related to regulation of matrix metalloproteinase activity under altered gravity are a matter of high urgency for space biomedicine. The review highlights aspects of regulation of matrix metalloproteinase activity under altered gravity. The study results included in the current systematic review were searched for in independent literature sources in the PubMed and Cochrane databases, Google Scholar and the NASA Technical Reports Server. A variety of stress factors associated with space flights, in particular, exposure to radiation, enhances the expression of transforming growth factor beta and matrix metalloproteinases-2. Experimental data obtained during several flights demonstrate that microgravity affects the architecture of cells and increases the expression of matrix metalloproteinases-1 and interleukin-6. Microgravity reduces the expression of collagen I, and the level of

fibrillar collagen, which affects the mechanical properties of the intracellular matrix. Matrix metalloproteinases -1, -3, -10 demonstrated an increased activity in flight samples of 16-week-old female C57BL/6J mice ($n = 8$) during 15 days aboard the Space Shuttle Discovery, the STS-131 mission, compared to ground control (12.94; 2.98 and 16.85 times, respectively, $P < 0.05$), while matrix metalloproteinases inhibitors – tissue metalloproteinase inhibitors-1, -2, and -3, demonstrated no statistically significant changes in gene expression. There were determined significant differences in the gene expression profiles in the lungs of animals of the space flight and ground control groups. The genes that revealed more than doubled expression were CTGF, MMP-2, NACM1, SPARC, SPOCK1 and TIMP-3, while the genes with the greatest decrease in expression were LAMA1, MMP-3, MMP-7, MMP-13, VCAM-1, and SELE.

Key words: microgravity, gravity, spaceflight, fibrosis, fibrillogenesis, extracellular matrix, matrix metalloproteinases

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Shishkina V.V., Antakova L.N., Zolotareva S.N., Atyakshin D.A. Matrix metalloproteinases in extracellular matrix remodeling: molecular, cellular and tissue aspects. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2022. V. 11, №3. P. 93–108. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108>

Исследования, включенные в текущий систематический обзор, были получены из независимого поиска литературы, выполненного в базах данных PubMed и Cochrane, а также из других источников, таких как Google Scholar и Сервер технических отчетов НАСА. Независимые ключевые слова вместе с их комбинациями были применены к базам данных. Ключевыми словами были следующие: «микрогравитация», «гравитация», «космический полет», «фиброз», «брыжейка», «кожа», «фибриллогенез», «внеклеточный матрикс», «матриксная металлопротеиназа (ММП)», «орбитальный полет», «гравитационный стимул». Критерии отбора статей для формирования литературного обзора подразумевали, что исследование должно было предоставить данные об изменении уровня активности ММП в условиях измененной гравитации и/или наличие данных о регуляции ММП при фиброзе. Наш поиск в базах данных дал 108 результатов. После детального изучения 59 исследований были приняты к качественному обобщению в текущем систематическом обзоре.

Одной из распространенных проблем, с которыми сталкиваются космонавты во время космического полета, является перераспределение жидкостей в сторону верхней части тела [40]. По мере увеличения времени, проведенного в полете, в течение 1 недели наблюдается уменьшение объема плазмы на 22% из-за увеличения венозного возврата. После недельного пребывания в космосе сердечный выброс увеличивается на 22%, в то время как периферическое сопротивление уменьшается на 14% [19]. Нарушение регуляции иммунной системы человека происходит сразу после космического полета [13]. Было показано, что в дерме состав и соотношение коллагена и эластина изменяются после шестимесячного космического полета астронавтов Международной космической станции (МКС), что снижает общую эластичность кожи [8]. Поскольку нормальное восстановление и регенерация тканей зависят от способности стволовых клеток размножаться и дифференцироваться, полагают, что во время длительного космического полета снижение гравитационной механи-

муляции может снизить регенеративную пролиферацию и дифференцировку тканеспецифичных взрослых стволовых клеток [7].

Разнообразные факторы стресса, связанные с космическими полетами, в частности, воздействие радиации, усиливают экспрессию трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1) и ММП-2 в тканях легкого [51]. Показано, что ММП-2 и ММП-9 индуцируются ионизирующим излучением [51]. Исследования также показали, что ионизирующее излучение может вызвать острое воспаление, за которым следует легочный фиброз [51]. Клеточный ответ на стресс, индуцированный микрогравитацией (МКГ), приводит к изменениям в экспрессии апоптотических и анти-апоптотических генов [11]. Показано, что МКГ напрямую не индуцирует апоптоз [11].

Матриксные металлопротеиназы экспрессируются в низких концентрациях в нормальных тканях взрослого человека [15] и их участие играет важную роль в развитии ряда патологических процессов [28], таких как нарушение регуляции артериального давления, болезнь Крона, ревматоидный артрит и др. [1], включая фиброз [15, 42]. ММП могут регулироваться эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), и соотношение ММП/ТИМП часто определяет степень деградации белка внеклеточного матрикса (ВКМ) и ремоделирования тканей [15].

Наша исследовательская группа занимается изучением закономерностей молекулярно-клеточных механизмов адаптивного ремоделирования соединительной ткани под влиянием факторов космического полета. Так в эксперименте «Rodent Research-4», выполненном в 2017 году на мышах линии C57BL/6J, полученных из лаборатории Джексона (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME), в возрасте 9-12 недель на начало эксперимента изучена кожа латеральной поверхности бедра [3]. Условия МКГ приводили к изменению гистопографической локализации тучных клеток, выступающих в роли регуляторов клеточного микроокружения и экстрацеллюлярного матрикса, возрастанию дегрануляции, снижению кооперации с клетками фибробластического дифферона и интенсивности

фибриллогенеза, уменьшению солокализации с ретикулярными волокнами внеклеточного матрикса кожи, а также к модификации внутрипопуляционного взаимодействия [3]. На основании этого мы делаем вывод о происходящем в космическом полете моделировании межклеточного сигналинга тучных клеток с другими представителями специфического тканевого микроокружения, их разобщении с локусами накопления коллагеновых белков [3].

В связи с этим, мы считаем, что, исследования, посвященные изучению регуляции активности ММП и их участие в ремоделировании соединительной ткани при измененной гравитации (в условиях орбитального полета и смоделированной микрогравитации) является актуальной задачей для космической биомедицины.

Матриксные металлопротеиназы: общие представления

ММП образуют большое и гетерогенное семейство цинкзависимых эндопептидаз, которые разрушают белки ВКМ, такие как коллаген и эластин, путем расщепления внутренних пептидных связей [33, 40, 42]. По данным Е. В. Маркеловой с соавт. (2016) «металлопротеиназы являются гомологичными белками, которые могут быть классифицированы в шесть подсемейств согласно субстратной специфичности: коллагеназы, стромелизины, матрилизины, желатиназы, мембраносвязанные и неклассифицированные ММП» [2] (табл.). ММП, как правило, участвуют в различных биологических процессах, включая миграцию клеток, рост и дифференцировку, а также ремоделирование тканей [40], регенерацию и восстановление тканей [33]. ММП могут влиять на функцию эндотелиальных клеток, на миграцию и пролиферацию клеток, Са²⁺-сигнальный путь и механизм сокращения [15]. Некоторые ММП проявляют антифибротические свойства, в то время как другие могут выполнять профибротические функции [15]. Так, при облитерирующем бронхолите, сопровождающем пневмонию, преобладающие ММП, в основном ММП-2, могут включаться в механизмы обратимости фиброзных изменений [15]. И наоборот, увеличение ТИМП-2 при идиопатическом легочном фиброзе может способствовать стабильному формированию ВКМ и необратимому структурному ремоделированию легких [15].

ММП-1 (коллагеназа-1) расщепляет коллагены I, II, III, VII и X; ММП-3 (стромелизин-1) лизирует различные компоненты внеклеточного матрикса, включая некоторые протеогликаны, коллагены и проколлагены [34]. ММП-9 относится к желатиназам (ММП-2, -9), нацеленным на коллаген IV типа в базальной мембране [34]. Исследования показали, что ММП-9 и ММП-13 участвуют в ми-

грации кератиноцитов, ангиогенезе и сокращении при заживлении ран на мышинных моделях [10].

ММП участвуют в активации иммунных реакций, таких как передача сигналов протеинкиназы, активируемой митогеном (МАРК), и активация передачи сигналов ядерным фактором активированных В-клеток (NF-κB) [28]. Ангиогенные факторы, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF), секретируемые воспалительными или опухолевыми клетками, связываются с их соответствующими рецепторами (Y-образными рецепторами) на поверхности эндотелиальных клеток [28]. Это активирует эндотелиальные клетки для секреции ММП, изменения экспрессии интегринов (рецепторы, от работы которых зависит форма клетки и ее подвижность) и пролиферации [28]. ММП регулируют рост опухоли, способствуя высвобождению факторов пролиферации клеток, таких как инсулиноподобный фактор роста [28].

Желатиназы ММП-2, ММП-9 и матрилизин ММП-7 играют ключевую роль в метаболизме ММП и гомеостазе базальной мембраны [51]. На протяжении всего морфогенеза ММП-1, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 и ТИМП-3 обнаруживаются в эпителии плода, в то время как ММП-1, ММП-2, ТИМП-2 и ТИМП-3 экспрессируются только в эндотелии легочных сосудов и сердца [10]. ММП-9 участвует в разрушении атеросклеротических бляшек, которые образованы коллагеном типов I, III, IV, V, XI и XVI [10]. В данном случае макрофаги являются основным источником ММП-9 [10].

ММП секретируются многими клетками, включая фибробласты, гладкие миоциты, лейкоциты, макрофаги, а также тучные клетки [6, 15, 33, 58]. ММП регулируются на уровне экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и активацией их скрытой формы зимогена [15]. ММП часто секретируются в виде неактивной формы (про-ММП), которая расщепляется до активной формы различными протеиназами, включая другие ММП [15, 42]. Активация про-ММП в локальном микроокружении может привести к дискретным изменениям в архитектуре ткани [42]. В физиологических условиях активность ММП регулируется на четырех уровнях: 1) транскрипция, 2) активация предшественников зимогена, 3) взаимодействие со специфическими компонентами ВКМ и 4) ингибирование ТИМП [10]. ТИМП обратнo ингибирует активность ММП [10].

Регуляция активности матриксных металлопротеиназ

На экспрессию / активность ММП могут влиять гормоны, факторы роста и цитокины [15]. Например, половые гормоны яичников могут влиять на экспрессию / активность

Таблица 1

Члены семейства матриксных металлопротеиназ, распределение в тканях и их субстраты (по Cui N. et al., 2017 в авторской модификации*)

ММП, (альтернативные названия), хромо-сома	Локализация и участие в патологических процессах	Коллагеновые субстраты	Неколлагеновые ВКМ-субстраты	Другие субстраты	*Изменение активности (условия гравитации)
Коллагеназы					
ММП-1 (коллагеназа-1) 11q22.3	Эндотелий, интима, фибробласты, адвентиция сосудов, тромбоциты. Варикозное расширение вен (интерстициальная коллагеназа / коллагеназа фибробластов)	I, II, III, VII, VIII, X, желатин	Агтрекан, нидоген, перлекан, протеогликановый связующий белок, серпины, тенасцин-С, версикан	Казеин, α1-антихимотрипсин, α1-антитрипсин, ингибитор α1-протеиназы, IGF-BP-3 и -5, ИЛ-1β, L-селектин, ово-статин, про-ФНО-α, SDF-1	↑ (полет) [38, 7]; = (не изменяется) (иммобилизация, человек) [34]
ММП-8 (коллагеназа-2) 11q22.3	Макрофаги, нейтрофилы (PMNL или коллагеназа нейтрофилов)	I, II, III, V, VII, VIII, X, желатин	Агтрекан, эластин, фибронектин, ламинин, нидоген	α2-антиплазмин, проММП-8	↓ (компрессия, человек) [33, 34]
ММП-13 (коллагеназа-3) 11q22.3	Гладкие миоциты, макрофаги. Варикозное расширение вен, преэклампсия, рак молочной железы	I, II, III, IV, желатин	Агтрекан, фибронектин, ламинин, перлекан, тенасцин	Казеин, активатор пламиногена 2, про-ММП-9 и -13, SDF-1	↓ (полет) [51]; ↓ (компрессия, человек) [33, 34]
ММП-18 (коллагеназа-4) 12q14	Ксенопус (амфибия, коллагеназа ксенопуса) сердце, легкие, толстая кишка	I, II, III, желатин		α1-антитрипсин	
Желатиназы					
ММП-2 (желатиназа-А, коллагеназа IV типа) 16q13-q21	Эндотелий, гладкие миоциты сосудов, адвентиция, тромбоциты, лейкоциты. Аневризма аорты, варикозное расширение вен	I, II, III, IV, V, VII, X, XI, желатин	Агтрекан, эластин, фибронектин, ламинин, нидоген, протеогликановый белок, версикан	Активные ММП-9 и -13, FGF-R1, IGF-BP-3 и -5, ИЛ-1β, про-ФНО-α, TGF-β	↑ (полет) [51]; ↑ (сМКГ) [8]; ↓ (физическая активность, человек) [40]; ↓ (компрессия, человек) [33, 34]
ММП-9 (желатиназа-В, коллагеназа IV типа) 20q11.2-q13.1	Эндотелий, гладкие миоциты сосудов, адвентиция, капилляры, макрофаги. Аневризма аорты, варикозное расширение вен	IV, V, VII, X, XIV, желатин	Агтрекан, эластин, фибронектин, ламинин, нидоген, протеогликановый белок, версикан	CXCL5, ИЛ-1β, ИЛ2-R, пламиноген, про-ФНО-α, SDF-1, TGF-β	↓ (полет) [51]; ↑ (сМКГ) [8]; = (не изменяется) (иммобилизация, человек) [34]; ↑ (физическая активность, человек) [40]; ↓ (компрессия, человек) [33, 34]

Продолжение таблицы 1

Стромелизины					
ММП-3 (стромелизин-1) 11q22.3	Эндотелий, интима, гладкие миоциты сосудов, тромбоциты. Ишемическая болезнь сердца, гипертония, варикозное расширение вен, синовиальные фибробласты, опухолевая инвазия	II, III, IV, IX, X, XI, желатин	Агрекан, декорин, эластин, фибронектин, ламинин, нидоген, перлекан, протеогликан, протеогликановый связующий белок, версикан	Казеин, α 1-антихимотрипсин, ингибитор α 1-протеиназы, антитромбин III, Е-кадгерин, фибриноген, IGF-BP-3, L-селектин, овостатин, рг-НВ-EGF, про-ИЛ-1 β , PROMP-1, -8 и -9, про-ФНО- α , SDF-1	↑ (полет) [7]; ↓ (полет) [51]; ↓ (иммобилизация, человек) [34]; ↑ (иммобилизация, крысы) [34]; ↓ (компрессия, человек) [33, 34]
ММП-10 (стромелизин-2) 11q22.3	Атеросклероз, матка, преэклампсия, артрит, клетки карциномы	III, IV, V, желатин	Агрекан, эластин, фибронектин, ламинин, нидоген	Казеин, проММП-1, -8 и -10	↑ (полет) [7]
ММП-11 (стромелизин-3) 22q11.23	Мозг, матка. Ангиогенез	Не расщепляется	Агрекан, фибронектин, ламинин	α 1-антитрипсин, ингибитор α 1-протеиназы, IGF-BP-1	
Матрилизины					
ММП-7 (матрилизин-1) 11q21-q22	Эндотелий, интима, гладкие миоциты сосудов, матка. Варикозное расширение вен	IV, X, желатин	Агрекан, эластин, энактин, фибронектин, ламинин, протеогликановый белок	Казеин, β 4 интегрин, декор, дефензин, Е-кадгерин, Fas-лиганд, плазминоген, проММП-2, -7 и -8, про-ФНО- α , синдекан, трансферрин	↓ (полет) [51]
ММП-26 (матрилизин-2, эндометаза) 11p15	Рак молочной железы, опухоли эндометрия	IV, желатин	Фибриноген, фибронектин, витронектин	Казеин, ингибитор β 1-протеиназы, фибрин, фибронектин, про-ММП-2	
Мембранный тип					
ММП-14 (MT1-ММП) 14q11-q12	Гладкие миоциты сосудов, фибробласты, тромбоциты, головной мозг, матка. Ангиогенез	I, II, III, желатин	Агрекан, эластин, фибрин, фибронектин, ламинин, нидоген, перлекан, протеогликан, тенасцин, витронектин	α v β 3 интегрин, CD44, про-ММП-2 и -13, про-ФНО- α , SDF-1, ингибитор α 1-протеиназы, тканевая транслутаминаза	
ММП-15 (MT2-ММП) 16q13	Фибробласты, лейкоциты. Преэклампсия	I, желатин	Агрекан, фибронектин, ламинин, нидоген, перлекан, тенасцин, витронектин	Про-ММП-2 и -13, тканевая транслутаминаза	
ММП-16 (MT3-ММП) 8q21.3	Лейкоциты. Ангиогенез	I	Агрекан, фибронектин, ламинин, перлекан, витронектин	Казеин, про-ММП-2 и -13	
ММП-17 (MT4-ММП) 12q24.3	Мозг, рак молочной железы	Желатин	Фибрин		

Продолжение таблицы 1

ММП-24 (MT5-ММП) 20q11.2	Лейкоциты, легкие, поджелудочная железа, почки, мозг. Астроциты, глиобластома	Желатин	Сульфат хондроитина, сульфат дерматина, фибрин, фибронектин, N-кадгерин	Про-ММП-2 и -13	
ММП-25 (MT6-ММП) 16p13.3	Лейкоциты (лейколизин). Анапластические астроциты, глиобластома	IV, желатин		Фибрин, фибронектин, про-ММП-2, ингибитор α1-протеиназы	
Другие ММП					
ММП-12 (металлоэластаза) 11q22.3	Гладкие миоциты, фибробласты, макрофаги, большая подкожная вена	IV, желатин	Эластин, фибронектин, ламинин	Казеин, плазминоген	
ММП-19 (RASI-1) 12k14	Печень	I, IV, желатин	Аггрекан, фибронектин, ламинин, нидоген, тенасцин	Казеин	
ММП-20 (Эмалированный раствор) 11q22.3	Зубная эмаль	V	Аггрекан, олигомерный белок хряща, амелогенин		
ММП-21 (Хенорус-ММП) 10q26.13	Фибробласты, макрофаги, плацента			α1-антитрипсин	
ММП-22 (Курица-ММП) 1p36.3	Фибробласты курицы	Желатин			
ММП-23 (СА-ММП) 1p36.3	Яичники, яички, предстательная железа Другое (тип II) МТ-ММП	Желатин			
ММП-27 (гомолог ММП-22 человека) 11q24	Сердце, лейкоциты, макрофаги, почки, эндометрий, менструация, кости, остеоартрит, рак молочной железы				
ММП-28 (Эпилизин) 17q21.1	Кожа, кератиноциты			Казеин	

различных ММП, которые, в свою очередь, могут участвовать в циклическом ремоделировании и отторжении тканей эндометрия во время овариально-маточного цикла [15].

Сами ММП также могут являться активаторами [1]. Например, по данным Е.В. Маркеловой и соавт. (2016), «активация про-ММП-2 осуществляется с помощью комплекса, включающего ММП-14 и ТИМП-2, в котором ММП-14 служит одновременно рецепто-

ром и активатором про-ММП-2» [2]. В активации проММП-9, находящейся в неактивном состоянии в составе комплекса с ТИМП-1, принимает участие ММП-3. В процессе активации может принимать участие эластаза лейкоцитов, которая избирательно расщепляет ТИМП-1 и тем самым дает возможность ММП-3 активировать про-ММП-9 [2]. Как показано in vitro, активаторами ММП могут быть триптаза и химаза тучных клеток [2].

Триптаза способна активировать ММП-3, а химаза – ММП-3 и ММП-13 [2].

Воспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-1 β и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) могут индуцировать активацию сигнальных путей, таких как NF- κ B, фосфоинозитид 3-киназа/протеинкиназа B (PI3K/AKT), MAPK и AP-1 [10].

Биогенез матриксных металлопротеиназ

Учитывая многочисленные индивидуальные изоформы ММП и их соответствующую субстратную специфичность, а также постоянно изменяющуюся среду, с которой сталкиваются клетки в процессе миграции, точная настройка пространственно-временной активности ММП имеет решающее значение. Регуляция внутриклеточного транспорта ММП, их локализованное высвобождение на поверхности клетки, а также рециркуляция позволяют клеткам гибко перенаправлять эту часть протеолитического механизма в ответ на изменение окружающей среды.

ММП синтезируются в эндоплазматическом ретикулеуме в виде зимогенов, которые содержат их ингибирующие продомены и в дальнейшем транспортируются в комплекс Гольджи, где происходит их созревание методом гликозилирования [46]. Регуляция механизмов внутриклеточного транспорта ММП в комплекс Гольджи сложна и остается не до конца раскрытой. Однако, известно, что белок нуклеобиндин-1 (NUCB1) участвует в регуляции транспорта ММП-2 и МТ1-ММП (мембранный тип 1 матричной металлопротеиназы) в клетках рака молочной железы, а истощение данного белка приводит к уменьшению деградации внеклеточного матрикса опухолевого участка [46]. Интересно, что деполяризация NUCB1 только задерживает, но не полностью прерывает транспорт ММП-2 к комплексу Гольджи, указывая на то, что другие резидентные белки комплекса, вероятно, играют компенсаторную роль в этом процессе [46].

Этапы внутриклеточного транспорта ММП также могут быть связаны и с ядром. Известно, что ММП-зависимая трансдукция может в конечном итоге влиять на транскрипцию генов [19]. Например, Р.А. Eisenach и соавт., 2010 показали, что экспрессия VEGF-A в клеточной линии MCF-7 индуцируется активными МТ1-ММП, ММП-7 или ММП-2, в то время как МТ1-ММП может регулировать экспрессию гена инфламмосомы в клетках фибросаркомы HT1080 [19]. Что интересно, ММП перемещаясь к ядру, могут сами становиться факторами транскрипции. Например, как ММП-12, продуцируемая макрофагами у инфицированных вирусом мышей поглощается окружающими инфицированными клетками и переносится в ядро, где действует как фактор транскрипции для I κ B α , что приводит

к повышению секреции INF- α [36]. ММП-3 ядерной локализации также может регулировать процессы апоптоза и индуцировать экспрессию факторов роста соединительной ткани [18].

Важный вопрос касается статуса активации ММП во время их транспортировки экзо-, эндоцитарным или рециркуляционным путями. Стадии активации ММП включают протеолитическое удаление продомена с помощью конвертаз, таких, как фурин, олигомеризацию и диссоциацию ТИМП [10]. Активация ММП может происходить как на поверхности клетки через поверхностно-ассоциированный комплекс, например, как ММП-2, так и внутриклеточно по общему механизму Гольджи-ассоциированной активации для ММП [43]. В клетках меланомы A375 активация МТ1-ММП происходит внутриклеточно, до попадания на плазматическую мембрану при помощи фурина, а активация проММП-2 происходит на поверхности клетки путем диссоциации ТИМП или другим альтернативным способом [6].

Внутриклеточное перемещение ММП, как и большинства клеточных продуктов, основано на везикулярном транспорте вдоль микротрубочек и актиновых нитей (F-актин). Микротрубочки формируют транспортную систему клетки, позволяющую «экспортировать» продукты биогенеза на большие расстояния и соединяющую внутреннюю часть клетки с периферией, в то время как актин-ассоциированный транспорт в основном связан с периферической частью клетки и высвобождением везикул [44]. Согласно литературным данным, микротрубочки и моторные белки на основе микротрубочек, такие как кинезины, наряду с регуляторными везикулами, такими как белки SNARE или RabGTPases, являются базисными регуляторами внутриклеточного транспорта ММП [24]. Важность цитоскелета микротрубочек для транспортировки МТ1-ММП была также показана в первичных макрофагах человека. Визуализация живых клеток показала, что везикулы, ассоциированные с МТ1-ММП, перемещаются исключительно по микротрубочкам от Гольджи к периферии клетки. Следует отметить, что этот транспорт происходит двунаправленным образом, что предполагает наличие как двигателей, направленных на плюс, так и на минус конец микротрубочки, на одних и тех же везикулах [23].

Подосомы и инвадоподии составляют подгруппу инвадосомных клеточных адгезий, которые характеризуются двойной способностью не только «склеивать» компоненты внеклеточного матрикса, но также и разрушать его, являясь местами высвобождения или поверхностного накопления некоторых протеаз, включая ММП [11].

Одними из известных на данный момент регуляторов переноса ММП в

инвадоподии являются SNAREs (растворимые рецепторы белка прикрепления NSF), опосредующие слияние мембран, которое включает образование комплекса между v-SNAREs, локализованными в везикулах, и t-SNAREs, локализованными в мембранах-мишенях [56]. Например, перенос MT1-ММП из эндоплазматического ретикула в инвадоподию в клетках рака молочной железы MDA-MB-231 осуществляется при помощи v-SNARE Bet1-подобного белка и t-SNARE синтаксина-4 [37]. Высвобождение ММП в окружающую среду является решающим шагом, который влияет на способность клетки к деградации внеклеточного матрикса и межклеточной коммуникации. Особое значение в этом процессе имеют внеклеточные пузырьки размером от 30 до 100 нм, содержащие различное наполнение, начиная от РНК и цитокинов и заканчивая протеолитически активными ММП [48]. Стоит обратить внимание, что существует синергическая взаимосвязь между внеклеточными пузырьками, содержащими ММП, и инвадоподиями раковых клеток, что было показано в клетках плоскоклеточного рака головы и шеи. Стыковка и высвобождение экзосом, положительных для MT1-ММП и Rab27a, на плазматической мембране клеток плоскоклеточного рака головы и шеи стимулировали биогенез, обеспечивали стабильность и активность инвадоподий, тем самым поддерживая инвазию клеток [27]. ММП-содержащие внеклеточные пузырьки могут регулировать клеточную инвазию путем деградации внеклеточного матрикса, а также путем расщепления других факторов, участвующих в передаче сигналов, связанных с инвазией клеток. Так известно, что MT1-ММП-содержащие экзосомы, высвобождаемые из фибробластов роговицы регулируют расщепление фактора роста эндотелия сосудов 1 [22]. Некоторые цитоскелетные белки, такие как кортактин, фасцин и коронин 1С могут регулировать эндосомальный транспорт, являющийся ключевым этапом в регуляции высвобождения внеклеточных пузырьков, вероятно, как с помощью актин-, так и микротрубочек-зависимых механизмов, например, в клетках меланомы [49].

ММП могут быть поверхностно ассоциированы с клеточной мембраной в виде цитогенов, либо в их активных формах [24]. Связь растворимых изоформ ММП с клеточной мембраной обеспечивается белками, встроенными в плазматическую мембрану, такими как ТИМП, CD44 или интегрины. Также существуют дополнительные механизмы привязки к поверхности клетки посредством связывания с гликозаминогликанами и протеогликанами гепарансульфата, секретируемыми ММП, такими как ММП-1, -2, -7 или -13 [50, 52]. Мембранное прикрепление ММП-7 и -12 может происходить через воздействие положительных зарядов и гидрофобных групп на липидный бислой клеточной мем-

браны [53]. Анализируя имеющуюся информацию, можно предположить, что растворимые ММП не обязательно должны диффундировать в клетку, как только достигают ее поверхности, они могут оставаться там с помощью различных молекулярных механизмов связывания, а также могут повторно проникать в клетки путем эндоцитоза [53]. Кроме того, локальная концентрация растворимых ММП на поверхности клеток, вероятно, увеличивает их относительное сродство к связывающим частицам и субстратам и, следовательно, может локально регулировать активность этих ферментов для обеспечения клеточных потребностей во время процессов миграции или инвазии [53].

Дальнейший путь ассоциированных с плазматической мембраной ММП реализуется путем эндоцитоза, с последующими вариантами хранения в эндолизосомальных везикулах, деградацией в зрелых лизосомах или рециркуляцией обратно на поверхность клетки [24]. Поглощение клеткой матриксных протеиназ может протекать по нескольким видам путей, наиболее изученным из которых является клатрин- или кавеолин-зависимый путь. Эндоцитоз MT1-ММП в клетках фибросаркомы протекает как по клатрин-зависимым, так и по независимым путям [24].

Семейство белков Rab GTPases являются центральными регуляторами путей мембранного транспорта в клетках, причем специфические изоформы определяют идентичность и регулируют подвижность определенных компартментов [41]. Rab5 является центральным регулятором эндоцитоза, в то время как другие изоформы, такие как Rab22 и Rab14, регулируют медленную и быструю рециркуляцию, соответственно, а Rab7 участвует в эндолизосомальном транспорте и лизосомальной деградации. E. Frittoli с соавт., 2006 показали, что активность Rab5 индуцирует образование инвадоподий, которые являются основными местами накопления MT1-ММП и деградации матрикса в раковых клетках, а флотиллины были идентифицированы как дополнительные регуляторы эндоцитоза, управляемого Rab5 в клетках карциномы или саркомы [41].

Исследование внутриклеточного транспорта ММП выявило разнообразие регуляторных механизмов, которые в конечном итоге, влияют на доступность и активность ММП в межклеточной среде, что необходимо учитывать в патогенезе заболеваний.

Ингибиторы матриксных металлопротеиназ

Равновесное состояние соединительной ткани в физиологических условиях поддерживается балансом между активацией и ингибированием активности ММП, где важнейшую роль играют тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП). Семейство ТИМП,

включающие 4 вида, состоит из белков молекулярной массой 21–28 кДа [10]. По данным Cabral-Pacheco G.A. с соавт., (2020) «экспрессия ТИМП наблюдается в большинстве тканей конститутивным или индуцибельным способом, регуляция которой происходит на транскрипционном уровне цитокинами» [10]. По данным Григорьевич О.С. с соавт. (2019) «ТИМП связываются с активным центром ММП в соотношении 1:1, блокируя доступ к субстрату» [1].

ТИМП также обладают функциями, независимыми от ингибирования ММП, в результате чего они непосредственно связываются с рецепторами на поверхности клеток [10]. ТИМП-1 секретируется большинством клеток организма, более ограничен в своем ингибирующем диапазоне, чем три других ТИМП [10]. Он ингибирует все типы ММП (особенно сильно связывается с ММП -9 и про- ММП-9), за исключением ММП-14, -15, -16, -18, -19, -24 [10]. ТИМП-2 конститутивно экспрессируется в большинстве тканей, но не индуцируется факторами роста. ТИМП-3 экспрессируется в тканях в виде матричного белка и в базальных мембранах глаз и почек, в то время как ТИМП-4 экспрессируется в сердце, яичниках, почках, поджелудочной железе, толстой кишке, семенниках, головном мозге и жировой ткани [10].

ММП в организме ингибируются $\alpha 2$ -макроглобулином [1]. TGF- $\beta 1$ может снижать регуляцию ММП через ингибирующий элемент TGF- $\beta 1$ в промоторе ММП. Интересно, что ММП-2 не содержит этого элемента и, следовательно, может не подвергаться влиянию [15]. TGF- β вызывает дифференцировку миофибробластов, индуцирует экспрессию фактора роста соединительной ткани (CTGF) и увеличивает синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген и фибронектин [51].

Снижение экспрессии ТИМП-2 может быть причиной аномального отложения экстрацеллюлярного матрикса, структурного ремоделирования и фиброза предсердий сердца. Уровни ТИМП-2 выше у женщин, у которых развивается гипертоническое расстройство [10].

Ингибирование ММП ослабляет другие сопутствующие заболевания, например, резистентность к инсулину или разрежение капилляров, путем ослабления расщепления рецептора инсулина и рецептора 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2), соответственно [17]. Таким образом, плейотропность эффектов ТИМП в патогенезе различных заболеваний представляет большой научный интерес с позиций использования данных молекул в качестве терапевтических мишеней, а также как биомаркеров и предикторов риска заболевания.

Взаимодействие ММП и иммунокомпетентных клеток

ВКМ содержит лиганды, такие как фибронектин и ламинин, которые обеспечивают структурные места прикрепления для мигрирующих иммунных клеток. Ламинин представляет собой волокнистый белок, образующий сложную сеть в области базальной мембраны эпителиальных тканей функционально необходимый для контакта с клетками и улучшения структурной целостности тканей. Иммунокомпетентные клетки экспрессируют различные ММП, которые взаимодействуют с компонентами ВКМ, такими как коллаген и протеогликаны, для ингибирования или стимулирования миграции иммунных клеток.

Нейтрофилы, как правило, являются первым типом клеток, которые реагируют на инфекцию, обладая мощным противовирусным и антибактериальными эффектами за счет секреции ряда провоспалительных молекул и иммунных медиаторов (например, активных форм кислорода, дефензинов и TNF- α) [9]. Показана корреляция между инфильтрацией нейтрофилов в легкие мышей, инфицированных адаптированным вирусом гриппа (A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1)) с повышенной экспрессией ММП-2 и ММП-9 [9]. Так, повышенная экспрессия данных металлопротеиназ приводит к патологическим изменениям в легких с ремоделированием стромальных элементов и деструкцией паренхимы за счет высокой степени инфильтрации нейтрофилами, которая поддерживается активностью ММП [9].

Индукцируемая макрофагами ферментативная активность ММП-2, ММП-9, ММП-12 и ММП-14 способствует инфильтрации иммунокомпетентными клетками воспалительного очага за счет деградации коллагена и ламинина базальной мембраны эпителиальных тканей и потери барьерной функции плотных эпителиальных контактов при ряде заболеваний, таких как фиброз, васкулит [57], дерматит [30], воспалительные заболевания кишечника [39]. Эти данные подчеркивают важность некоторых видов ММП в миграции и активации макрофагов.

Тучные клетки (ТК) представляют весьма гетерогенную популяцию клеток с различной морфологией, медиаторами и множеством поверхностных рецепторов. В связи с этим, ТК обладают способностью быстро воспринимать метаболические и иммунологические нарушения и инициировать различные биохимические программы гомеостаза или воспаления. Протуморогенная роль ТК при раке желудка раскрывается путем высвобождения ангиогенных факторов, одним из которых является ММП-9 [45].

Эффективная миграция дендритных клеток (ДК) имеет решающее значение для

инициации и контроля протекания адаптивных иммунных клеточных реакций. Роль металлопротеиназ в миграции ДК в настоящее время недостаточно изучена. В отсутствие ММП-9 воспалительная миграция ДК в просвет дыхательных путей может быть ограничена, предотвращая развитие аллергического воспаления дыхательных путей [55]. Чрезмерная зрелость ДК показана в некоторых осложнениях беременности, таких как преэклампсия и ограничение роста плода. Предполагаемая роль ДК в нарушении инвазии трофобласта в начале беременности подтверждается через ось регуляции чрезмерной экспрессии длинной некодирующей РНК, экспрессирующейся в дендритных клетках Inc-DC – повышены уровни p-STAT3-опосредованной экспрессии ТИМП/ММП-2, 9 [59].

Эффекторные Т-клетки обычно не находятся в очаге заболевания. Они активируются ДК в лимфатических узлах и мигрируют в места, где они необходимы для выполнения своей функции. Для осуществления нормального процесса миграции Т-клеткам необходимы ММП-2 и -9 [26]. Таким образом, в ряде работ показана важная роль некоторых металлопротеиназ как в стимулировании и контроле миграции, так и в процессе созревания иммунокомпетентных клеток.

Участие матриксных металлопротеиназ при фиброзе и воспалении

Фиброз характеризуется избыточным накоплением компонентов ВКМ, включая коллагены и фибронектин, что нарушает нормальную функцию тканей, приводя к недостаточности органов [26]. Существует убедительное количество данных, показывающих, что секретируемый протеом кислый и богатый цистеином (SPARC), также называемый остеоонектином или белком базальной мембраны 40 (BM-40), является важным фактором для фиброгенеза [26]. Несколько исследований показали, что SPARC связывает различные коллагены (коллаген типа I, II, III, IV и V) в ВКМ и важен для правильного осаждения и сборки коллагена [26]. SPARC способен препятствовать деградации фибриллярных коллагенов ММП-9, но не ММП-13 [26].

Известно, что макрофаги М1 эффективны в уничтожении бактерий и выделяют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β , ИЛ-12 и ФНО- α [21]. Напротив, фенотип М2 индуцируется цитокинами ТН2 ИЛ-4 и ИЛ-13 и другими факторами. Макрофаги М2 высвобождают противовоспалительные факторы, такие как ИЛ-10 и TGF β 1, обладают слабой микробицидностью и способствуют репарации [21]. Следовательно, макрофаги ранней фазы, которые преимущественно смещены к М1, способствуют отложению фибриллярных компонентов ВКМ, вероятно, продуцируя профибротические цитокины, обладающие

инициирующим действием в отношении трансформации резидентных фибробластов и перититов в миофибробласты, активно продуцирующие компоненты ВКМ [21]. ММП-10, -12 и -28 могут как увеличивать, так и ограничивать приток макрофагов в легкие, а ММП-8, -10, -13 и -28 влияют на активацию макрофагов [21].

ММП-1, ММП-8 и ММП-13 могут быть в числе антифибротических ферментов, поскольку их экспрессия связана со значительно уменьшающимся фиброзом печени и усиленной пролиферацией гепатоцитов [15]. Также сообщалось, что фибронектин индуцирует продукцию ММП-2 и ММП-9 в линиях Т-клеток, опосредованную взаимодействием рецепторов фибронектина (таких как α 4, α 5 и α v) [47].

Известно, что формирование коллагеновых фибрилл усиливается за счет добавления рекомбинантного люмикана [31]. Из ММП-2, -9, -13 только ММП-13 значительно увеличивался у животных без люмикана [31].

В тонком кишечнике ММП-7 отвечает за активацию α -дефенсинов, которые могут проявлять провоспалительную активность посредством инициации макрофагов и усиления местного воспалительного ответа в кишечнике [54]. Липополисахарид (ЛПС) индуцировал повышающую регуляцию и активацию ММП-7 в тонком кишечнике, дегрануляцию клеток Панета и индукцию кишечной проницаемости у мышей ММП-7 + / +. В ММП-7-/- у мышей снижалась как ЛПС-индуцированная кишечная проницаемость, так и последующая бактериальная транслокация в брыжеечные лимфатические узлы [54].

Криптины, активируемые ММП-7, действуют как локальные усилители, стимулируя продукцию медиаторов воспаления [54]. Действительно, как Ccr1, так и Ccr4 были способны индуцировать TLR4-независимую продукцию ИЛ-6 макрофагами [54]. Это дополнительно усиливает местную воспалительную реакцию кишечника, которая связана с повышенной экспрессией воспалительных генов, повреждением кишечника и уменьшением количества бокаловидных клеток, содержащих муцин [54].

Участие в регуляции транскрипции ММП-9, например, в сердце, предполагает, что активация ММП-9 является частью сердечного клеточного ответа в форме ремоделирования желудочков. Медиаторами экспрессии ММП-9 являются факторы транскрипции, такие как ядерный фактор каппа В (NF- κ B), c-fos и рецепторы ретиноевой кислоты- α (RAR- α) с сайтами связывания с промотором ММП-9. Сверх экспрессия наблюдалась у спонтанно гипертензивных крыс в процессе, который регулируется свободными кислородными радикалами [17]. На сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что

окислительный стресс (супероксид-анион) увеличивает экспрессию NF-κB и, следовательно, активность экспрессии ММП-9 [17].

Матриксные металлопротеиназы и онкогенез

Нарушение регуляции сигнальных путей при раке влияет на метаболизм, рост, образование кровеносных сосудов и иммунную регуляцию [25]. Было продемонстрировано, что ММП участвуют в большинстве, нерегулируемых процессах при раке [40]. Имеется накопленный блок информации о роли ММП в контексте прогрессирования рака, главным образом из-за их способности ремоделировать базальную мембрану и запускать программу клеточной инвазии, приводящую к увеличению метастазирования [6]. Первоначальная концепция участия ММП в развитии злокачественных образований заключалась в том, что ингибирование их протеолитической активности уменьшает ремоделирование ВКМ и предотвращает клеточную инвазию и метастазирование рака [6]. На данный момент известно, что увеличение активности ММП не обязательно означает стимулирование роста опухоли или метастазирования, к тому же было продемонстрировано, что некоторые ММП играют защитную роль при раке [6]. Важно отметить, что ВКМ сильно нарушается в опухолях и может быть как проопухолевым, так и противоопухолевым. Например, повышенная экспрессия и активность ММП-8 связаны с хорошими исходами при плоскоклеточном раке полости рта и раке кожи, но плохой исход отмечается при раке яичников, пищевода, тракта и гепатоцеллюлярного рака [16]. Поэтому каждая ММП должна быть тщательно изучена, поскольку, вероятно, обладает специфическими для клеток, тканей или опухолей функциями [6]. Имеются доказательства того, что ММП-1, -3, -7, -9, -14, -16, и -19 могут расщеплять и регулировать биодоступность VEGF и васкуляризацию при раке [6]. Воздействие на компоненты ВКМ, такие как коллаген IV, XVIII и перлкан, различными ММП (ММП-1, -2, -3, -9 или -13) может инициировать выработку антиангиогенных продуктов, таких как тумстатин, эндостатин, ангиостатин и эндорепеллин [6]. Было продемонстрировано, что ММП-9 высвобождает растворимый лиганд Kit, что приводит к переносу эндотелиальных и гемопоэтических стволовых клеток из состояния покоя в фазу пролиферации, и позволяет клеткам, репопулирующим костный мозг, перемещаться в дифференцирующуюся сосудистую нишу [6]. В клетках В-CLL (хронический лимфолейкоз) обнаружено повышение активности ММП-9 хемокином CXCL12, усиливающее клеточную инвазию и трансэндотелиальную миграцию посредством взаимодействия с α4β1 интегрином [6].

Безусловно, сложный ансамбль веществ, ремоделирующих ВКМ, управляет жизненно важными процессами жизни раковых клеток, такими как пролиферация, миграция, эпителио-мезенхимальный переход, инвазия, аутофагия и ангиогенез, способствуя агрессивности опухоли и метастатическому потенциалу нескольких злокачественных новообразований. Учитывая установленную роль матриксных металлопротеиназ в развитии и метастазировании рака, разумно рассматривать их как потенциальные терапевтические мишени для разработки методов лечения рака. Роль протеаз в ремоделировании матрикса в настоящее время изучается в ходе продолжающихся клинических испытаний как у взрослых, так и у детей при таких типах рака, как лейкемия и лимфома, где лежащие в основе механизмы могут предложить новые инструменты для лечения заболевания. Новые стратегии высокоселективного фармакологического воздействия на ключевые ферментативные партнеры ВКМ могут предложить новые перспективы для изучения сложных процессов реорганизации матрикса и будут способствовать разработке эффективных, персонализированных терапевтических подходов к лечению рака у взрослых и детей.

Особенности регуляции активности матриксных металлопротеиназ в условиях измененной гравитации

В условиях микрогравитации смещение ядра (чувствительного к гравитационной постоянной) передает механический стимул, клетка адаптируется к пониженному напряжению за счет снижения напряжения ВКМ (прерывание фибрилlogenеза и выработки ММП) в соответствии с принципами тенсегрити (равновесие внутреннего и внешнего напряжения) [35]. Структуры цитоскелета, ядер и интегринов могут в той или иной степени претендовать на выполнение роли грависенсоров [35]. Внеклеточные сигналы и изменения в гравитационной среде воспринимаются механочувствительными белками цитоскелета и преобразуются во внутриклеточные сигналы через сигнальный путь MAPK [11]. За этим следуют изменения в экспрессии ядерных факторов транскрипции семейства белков-активаторов-1 (AP-1) и NF-κB [11]. Реакцию клеток можно наблюдать через несколько секунд после гравитационных изменений, например, в экспериментах по параболическому полету [35]. МКГ снижает экспрессию коллагена I и снижает уровень фибриллярного коллагена, что отражается на механических свойствах ВКМ (жесткости) [35]. Повышенные уровни Е-кадгерина наблюдались в 3D опухолевых конструкциях, культивируемых в условиях моделируемой микрогравитации [35].

Уровень ММП-3 у здоровых людей снижался в течение первых 24 часов постельного

режима, при этом уровни ММП-1, ММП-9 и ФНО- α не были изменены [34]. При этом есть противоречивые данные, свидетельствующие об увеличении экспрессии мРНК ММП-3 уже через 6 часов после иммобилизации с использованием разгрузки задних конечностей у крыс с последующим повышением активности ферментов, начиная с 1-го дня иммобилизации и продолжаясь до 21-го дня иммобилизации [34]. Авторы делают заключение, что иммобилизация может вызвать катаболическую экспрессию генов и реакцию активности ферментов на ранних стадиях после иммобилизации, снижение нагрузки и перегрузка могут привести к общему прогрессированию дегенерации хряща [34]. Показано значительное увеличение ММП-1; -2; -3; -8, -9; -12 и -13 в области язвы кожи и значительное уменьшение ММП-3; -8 и -9 после лечения (4-недельной перевязки с высокой компрессией ног с венозными язвами) [33]. Быстрое заживление язв было связано со снижением ММП-1, -2 и -3 [33]. Все медианные значения ММП снизились у пациентов в ответ на компрессионное лечение и восстановление в положении лежа по сравнению с положением стоя в течение 1 часа [33]. При сжатии наблюдалось значительное снижение ММП-2 и -13, с тенденциями к снижению в остальных [33].

Заметное увеличение ММП-9 наблюдается после упражнения на мышечную выносливость (жим ногами) [40]. Было показано, что езда на велосипеде активирует ММП-9 в скелетных мышцах, не влияя на эндостатин или ММП-2 [40]. Сывороточный ММП-2 временно снижается сразу после 60 минут езды на велосипеде с субмаксимальной интенсивностью и восстанавливается только через 2 часа после тренировки [40].

Исследования изменений в морфологии ювенильных фибробластов кожи человека, выращенных в условиях сМКГ в системе RPM (3D clinostat, Shamhantech Inc., Бухон, Корея), цитоскелета, ВКМ, ММП, фокальной адгезии и факторах роста выявило незначительные структурные изменения в компонентах цитоскелета [8]. Так, ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 клеток аденокарциномы A549 имели более высокую экспрессию при сМКГ (непрерывное вращение при 5 об/мин в системе моделирования МКГ RPM), чем клетки, подвергнутые наземным условиям (НУ) через 24 ч [5]. Через 48 ч уровни экспрессии ММП-2 и ММП-9 в условиях сМКГ были выше, чем в НУ [5]. ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 в МКГ в клетках плоскоклеточного рака H1703 через 24 ч RPM, показали более высокую экспрессию, чем при НУ [5]. Уровни экспрессии всех генов в МКГ все еще были выше, чем при НУ, через 48 ч, хотя различия были уменьшены [5]. Интересно, что экспрессия гена ТИМП-1 в МКГ была в 37 раз выше, чем при НУ через 24 ч [5]. Разница в экспрессии ТИМП-1 между клетками A549 и H1703 в од-

них и тех же условиях микрогравитации объясняется тем, что эти клетки обладают различными потенциалами миграции и метастазирования даже при одном и том же раке [5].

Экспериментальные данные, полученные в ходе нескольких полетов, показывают, что микрогравитация влияет на морфологию клеток и увеличивает экспрессию ММП-1 и ИЛ-6 [38]. ММП-1, -3, -10 показали увеличение активности в остеобластах и остеоцитах 16-недельных самок мышей C57BL/6J (n=8) в течение 15 дней полета на борту космического шаттла Discovery во время миссии STS-131 по сравнению с наземным контролем, в то время ТИМП-1, 2, и 3, не проявили статистически значимые изменения в экспрессии генов [7].

По данным Tian J. с соавт. (2010) «образцы легких самок мышей C57BL/6NTac (возраст 7 недель, n=24, фермы Таконик, Джермантаун, Нью-Йорк), пребывавшие на борту космического челнока "Индевор" (STS-118) в течение 13 дней, имели статистически значимые изменения транскрипции в 1,5 раза у 25 из 84 исследованных генов (p<0,05); экспрессия 15 генов была повышена, а 10 – понижена. Гены, которые были активированы более чем два раза: CTGF, MMP2, NCAM1, SPARC, SPOCK1 и TIMP3, тогда как наиболее супрессированными генами были LAMA1, MMP3, MMP7, VCAM-1 и SELE [51]. Гистологические исследования показали, что в условиях космического полета произошли изменения в легких, подобные профиброзу с более обильным накоплением коллагена вокруг кровеносных сосудов и формированием утолщенных стенок по сравнению с образцами легких мышей наземного контроля [51]. Снижение экспрессии ММП-9 и ММП-13 у мышей, находящихся в условиях космического полета предполагает, что может произойти чрезмерное накопление фибронектина из-за снижения его дегенерации» [51].

Заключение

Соединительная ткань представляет собой единую структурно-функциональную систему, содержащую комплекс клеточных элементов, фибриллярных структур и интегративно-буферной метаболической среды, активно участвующих в регуляторной, защитной, трофической, биомеханической, морфогенетической, интегрирующей и др. функциях организма. Создаваемая уникальная органная интегративно-буферная среда является площадкой для реализации как регуляторных, так и гомеостатических сигнальных механизмов. Организм человека на протяжении жизни постоянно подвергается различным внешним воздействиям, порою приводящим к нарушению структурной и метаболической организации ткани. Тонкая настройка процессов ремоделирования компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани предполагает взаимную уравновешенность анаболиче-

ских и катаболических процессов. Динамичное участие ферментов семейства ММП и ТИМП не вызывает сомнения в важной роли поддержания гомеостатического состояния соединительной ткани. Однако, в условиях развивающегося патологического процесса роль ММП и ТИМП гетерогенна и представляет интерес для продолжения фундаментальных исследований механизмов действия данных биологически активных веществ. В условиях измененной гравитации, помимо изменения гравитационной силы, происходят гемодинамические изменения, меняется уровень pH в межклеточном матриксе соединительной ткани, содержание белков аморфной фазы матрикса, воды и др. компонентов, неизменно приводящие к изменению условий функционирования компонентов соединительной ткани. Так, смещение ядра клетки в условиях измененной гравитации передает механический стимул, в результате которого клетка адаптируется к пониженному напряжению за счет снижения напряжения ВКМ в соответствии с принципами тенсенситивности. Внеклеточные сигналы и изменения в гравитационной среде воспринимаются механочувствительными белками цитоскелета и преобразуются во внутриклеточные сигналы через MAPK. За этим следуют изменения в экспрессии ядерных факторов транскрипции AP-1 и NF-κB. Микрогравитация снижает экспрессию коллагена I и снижает уровень фибриллярного коллагена, что отражается на жесткости ВКМ. Экспериментальные данные показывают, что микрогравитация влияет на морфологию клеток и увеличивает экспрессию ММП-1; -2; -3; -10, ИЛ -6, TGF-β1 и снижает ММП-7; -9; -13, в то время как ТИМП-1; -2 и -3 не проявляют статистически значимые изменения в экспрессии генов. В тоже время есть сведения, что экспрессия ММП-7 и ММП-9 в группах космического полета и наземного контроля не отличается. Необходимо отметить, что разница в экспрессии ММП-3 при иммобилизации и ММП-7 и -9 в условиях космического полета может быть обусловлена различными потенциалами клеток к межклеточному взаимодействию и, вероятно, зависит от вида организма, времени воздействия и других факторов.

Наличие противоречивых и немногочисленных данных не вызывает сомнений в актуальности дальнейших исследований активности ММП и ТИМП в процессе адаптивного ремоделирования соединительной ткани в условиях измененной гравитации, что позволит предиктивно воздействовать на неблагоприятное влияние факторов космического полета на уровне органной соединительной ткани.

Список литературы / References

1. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и Фармакодинамика. 2019;(2):3-16 [Grigorkevich OS, Mokrov GV, Kosova LYu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2019;(2):3-16] (in Russian). EDN: BPRQTK. doi: 10.24411/2587-7836-2019-10040
2. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016;2:11–22 [Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. Immunopathology, Allergology, Infectology. 2016 Apr 1;2:11–22] (in Russian). EDN: WEATPT doi: 10.14427/jipai.2016.2.11
3. Шишкина В.В., Атякшин Д.А. Участие тучных клеток кожи в механизмах фибриллогенеза под влиянием невесомости. Морфология. 2019;155(2):328 [Shishkina VV, Atiakshin DA. Participation of skin mast cells in the mechanisms of fibrillogenesis under the influence of weightlessness. Morphology. 2019;155(2):328] (in Russian). EDN: NLRQLL
4. Ågren MS, auf dem Keller U. Matrix Metalloproteinases: How Much Can They Do? International Journal of Molecular Sciences. 2020 Apr 12;21(8):2678. doi: 10.3390/ijms21082678
5. Ahn CB, Lee J-H, Han DG, Kang H-W, Lee S-H, Lee J-I, et al. Simulated microgravity with floating environment promotes migration of non-small cell lung cancers. Scientific Reports. 2019 Oct 10;9(1):1–10. doi: 10.1038/s41598-019-50736-6
6. de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, Chopra S, Young D, Gill S, et al. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. Schulte G, editor. Pharmacological Reviews. 2022 Jun 23;74(3):712–68. doi: 10.1124/pharmrev.121.000349
7. Blaber EA, Dvorochkin N, Lee C, Alwood JS, Yousuf R, Pianetta P, et al. Microgravity Induces Pelvic Bone Loss through Osteoclastic Activity, Osteocytic Osteolysis, and Osteoblastic Cell Cycle Inhibition by CDKN1a/p21. PLoS ONE. 2013 Apr 18;8(4):e61372. doi: 10.1371/journal.pone.0061372
8. Buken C, Sahana J, Corydon TJ, Melnik D, Bauer J, Wehland M, et al. Morphological and Molecular Changes in Juvenile Normal Human Fibroblasts Exposed to Simulated Microgravity. Scientific Reports. 2019 Aug 15;9(1):11882. doi: 10.1038/s41598-019-48378-9
9. Burn GL, Foti A, Marsman G, Patel DF, Zychlinsky A. The Neutrophil. Immunity. 2021 Jul;54(7):1377–91. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.006
10. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2020 Dec 20;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739
11. Cambi A, Chavrier P. Tissue remodeling by invadosomes. Faculty Reviews. 2021 Apr 16;10:39. doi: 10.12703/r/10-39
12. Chatziravdeli V, Katsaras GN, Lambrou GI. Gene Expression in Osteoblasts and Osteoclasts Under

- Microgravity Conditions: A Systematic Review. *Current Genomics*. 2019 Jul 22;20(3):184–98. doi: 10.2174/1389202920666190422142053
13. Crucian B, Babiak-Vazquez A, Johnston S, Pierson D, Ott CM, Sams C. Incidence of clinical symptoms during long-duration orbital spaceflight. *International Journal of General Medicine*. 2016 Nov;9:383–91. doi: 10.2147/IJGM.S114188
14. Cuccarolo P, Barbieri F, Sancandi M, Viaggi S, Degan P. Differential behaviour of normal, transformed and Fanconi's anemia lymphoblastoid cells to modeled microgravity. *Journal of Biomedical Science*. 2010 Jul 28;17(1):63. doi: 10.1186/1423-0127-17-63
15. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;147:1–73. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
16. Cox TR. The matrix in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2021;21(4):217–38.
17. Duansak N, Schmid-Schönbein GW. The oxygen free radicals control MMP-9 and transcription factors expression in the spontaneously hypertensive rat. *Microvascular Research*. 2013 Nov;90:154–61. doi: 10.1016/j.mvr.2013.09.003
18. Eguchi T, Kubota S, Kawata K, Mukudai Y, Uehara J, Ohgawara T, et al. Novel Transcription Factor-Like Function of Human Matrix Metalloproteinase 3 Regulating the CTGF/CCN2 Gene. *Molecular and Cellular Biology*. 2008 Apr;28(7):2391–413. doi: 10.1128/MCB.01288-07
19. Eisenach PA, Roghi C, Fogarasi M, Murphy G, English WR. MT1-MMP regulates VEGF-A expression through a complex with VEGFR-2 and Src. *Journal of Cell Science*. 2010 Dec 1;123(23):4182–93. doi: 10.1242/jcs.062711
20. Ercan E. Effects of aerospace environments on the cardiovascular system. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2021 Aug 25;25(Suppl):S3–6. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.S103
21. Gharib SA, Manicone AM, Parks WC. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix Biology*. 2018 Nov;73:34–51. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.018
22. Han K-Y, Chang J-H, Azar DT. MMP14-Containing Exosomes Cleave VEGFR1 and Promote VEGFA-Induced Migration and Proliferation of Vascular Endothelial Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019 May 22;60(6):2321–9. doi: 10.1167/iovs.18-26277
23. Hanania R, Song Sun H, Xu K, Pustynnik S, Jeganathan S, Harrison RE. Classically Activated Macrophages Use Stable Microtubules for Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Secretion. *Journal of Biological Chemistry*. 2012 Mar;287(11):8468–83. doi: 10.1074/jbc.M111.290676
24. Hey S, Ratt A, Linder S. There and back again: Intracellular trafficking, release and recycling of matrix metalloproteinases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2022 Apr;1869(4):119189. doi: 10.1016/j.bbamcr.2021.119189
25. Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2021 Jun 1;21(6):345–59. doi: 10.1038/s41568-021-00347-z
26. Hou JY, Wang XN, Qiu G, Gao DL, Wang Y. Correlation between CT small airway parameters, T-lymphocyte subsets and MMP-9 level in patients with bronchial asthma. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Nov-Dec;34(6):2299–2304. doi: 10.23812/20-520-L
27. Hoshino D, Kirkbride Kellye C, Costello K, Clark Emily S, Sinha S, Grega-Larson N, et al. Exosome Secretion Is Enhanced by Invadopodia and Drives Invasive Behavior. *Cell Reports*. 2013 Dec;5(5):1159–68. doi: 10.1016/j.celrep.2013.10.050
28. Kapoor C, Vaidya S, Wadhwan V, Hitesh, Kaur G, Pathak A. Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs). *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2016;12(1):28–35. doi: 10.4103/0973-1482.157337
29. Kehlet SN, Manon-Jensen T, Sun S, Brix S, Leeming DJ, Karsdal MA, et al. A fragment of SPARC reflecting increased collagen affinity shows pathological relevance in lung cancer – implications of a new collagen chaperone function of SPARC. *Cancer Biology & Therapy*. 2018 Aug;19(10):904–12. doi: 10.1080/15384047.2018.1480887
30. Klose A, Zigrino P, Mauch C. Monocyte/Macrophage MMP-14 Modulates Cell Infiltration and T-Cell Attraction in Contact Dermatitis But Not in Murine Wound Healing. *The American Journal of Pathology*. 2013 Mar;182(3):755–64. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.11.028
31. Krishnan A, Li X, Kao W-Y, Viker K, Butters K, Masuoka H, et al. Lumican, an extracellular matrix proteoglycan, is a novel requisite for hepatic fibrosis. *Laboratory Investigation*. 2012 Sep 24;92(12):1712–25. doi: 10.1038/labinvest.2012.121
32. Lagoutte P, Bettler E, Vadon-Le Goff S, Moali C. Procollagen C-proteinase enhancer-1 (PCPE-1), a potential biomarker and therapeutic target for fibrosis. *Matrix Biology Plus*. 2021 Aug;11:100062. doi: 10.1016/j.mbplus.2021.100062
33. Lattimer CR, Fareed J, Hoppensteadt D, Maia P, Ligi D, Mannello F, et al. Validation of a Gravitational Model to Study Local Endogenous Biomarkers in Chronic Venous Insufficiency. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2018 Dec;56(6):865–73. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.08.004
34. Liphardt A, Mündermann A, Heer M, Achtzehn S, Niehoff A, Mester J. Locomotion replacement exercise cannot counteract cartilage biomarker response to 5 days of immobilization in healthy adults. *Journal of Orthopaedic Research*. 2020 Jul 23;38(11):2373–82. doi: 10.1002/jor.24753
35. Louis F, Deroanne C, Nusgens B, Vico L, Guignandon A. RhoGTPases as Key Players in Mammalian Cell Adaptation to Microgravity. *BioMed Research International*. 2015;2015:1–17. doi: 10.1155/2015/747693
36. Marchant DJ, Bellac CL, Moraes TJ, Wadsworth SJ, Dufour A, Butler GS, et al. A new transcriptional role for matrix metalloproteinase-12 in antiviral immunity. *Nature Medicine*. 2014 Apr 28;20(5):493–502. doi: 10.1038/nm.3508
37. Miyagawa T, Hasegawa K, Aoki Y, Watanabe T, Otagiri Y, Arasaki K, et al. MT1-MMP recruits the ER-Golgi SNARE Bet1 for efficient MT1-MMP transport to the plasma membrane. *Journal of Cell Biology*. 2019 Sep 13;218(10):3355–71. doi: 10.1083/jcb.201808149
38. Nusgens B, Chometon G, Guignandon A, Ho G, Lambert Ch, Mineur P, Servotte S, Zhang Z. et al.

- Role of the RhoGTPases in the cellular receptivity and reactivity to mechanical signals including microgravity. *ESA Special Publication*. 2005; 585: 57.
39. Nighot M, Ganapathy AS, Saha K, Suchanec E, Castillo EF, Gregory A, et al. Matrix Metalloproteinase MMP-12 Promotes Macrophage Transmigration Across Intestinal Epithelial Tight Junctions and Increases Severity of Experimental Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021 Apr 9;15(10):1751–65. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab064
 40. Parganlija D, Gehlert S, Herrera F, Rittweger J, Bloch W, Zange J. Enhanced Blood Supply Through Lower Body Negative Pressure During Slow-Paced, High Load Leg Press Exercise Alters the Response of Muscle AMPK and Circulating Angiogenic Factors. *Frontiers in Physiology*. 2020 Jul 30;11. doi: 10.3389/fphys.2020.00781
 41. Planchon D, Rios Morris E, Genest M, Comunale F, Vacher S, Bièche I, et al. MT1-MMP targeting to endolysosomes is mediated by flotillin upregulation. *Journal of Cell Science*. 2018 Jan 1;131(17). doi: 10.1242/jcs.218925
 42. Robert S, Gicquel T, Victoni T, Valença S, Barreto E, Bailly-Maitre B, et al. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Bioscience Reports*. 2016 Jul 15;36(4): e00360. doi: 10.1042/BSR20160107
 43. Roghi C, Jones L, Gratian M, English WR, Murphy G. Golgi reassembly stacking protein 55 interacts with membrane-type (MT) 1-matrix metalloproteinase (MMP) and furin and plays a role in the activation of the MT1-MMP zymogen. *FEBS Journal*. 2010 Jul 1;277(15):3158–75. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07723.x
 44. Rottner K, Faix J, Bogdan S, Linder S, Kerkhoff E. Actin assembly mechanisms at a glance. *Journal of Cell Science*. 2017 Oct 15;130(20):3427–35. doi: 10.1242/jcs.206433
 45. Sammarco G, Varricchi G, Ferraro V, Ammendola M, De Fazio M, Altomare DF, et al. Mast Cells, Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Human Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Apr 29;20(9):E2106. doi: 10.3390/ijms20092106
 46. Seiki M, Yana I. Roles of pericellular proteolysis by membrane type-1 matrix metalloproteinase in cancer invasion and angiogenesis. *Cancer Science*. 2003 Jul;94(7):569–74. doi: 10.1111/j.1349-7006.2003.tb01484.x
 47. Sharma M, Tiwari A, Sharma S, Bhorla P, Gupta V, Gupta A, et al. Fibrotic Remodeling of the Extracellular Matrix through a Novel (Engineered, Dual-Function) Antibody Reactive to a Cryptic Epitope on the N-Terminal 30 kDa Fragment of Fibronectin. *Nishimura SL, editor. PLoS ONE*. 2013 Jul 23;8(7):e69343. doi: 10.1371/journal.pone.0069343
 48. Shi J, Zhang Y, Yao B, Sun P, Hao Y, Piao H, et al. Role of Exosomes in the Progression, Diagnosis, and Treatment of Gliomas. *Medical Science Monitor*. 2020 Oct 1;26. doi: 10.12659/MSM.924023
 49. Tagliatela AC, Hempstead SC, Hibshman PS, Hockenberry MA, Brighton HE, Pecot CV, et al. Coronin 1C inhibits melanoma metastasis through regulation of MT1-MMP-containing extracellular vesicle secretion. *Scientific Reports*. 2020 Jul 20;10(1): 11958. doi: 10.1038/s41598-020-67465-w
 50. Theocharis AD, Gialeli C, Bouris P, Giannopoulou E, Skandalis SS, Aletras AJ, et al. Cell-matrix interactions: focus on proteoglycan-proteinase interplay and pharmacological targeting in cancer. *FEBS Journal*. 2014 Nov;281(22):5023–42. doi: 10.1111/febs.12927
 51. Tian J, Pecaut MJ, Slater JM, Gridley DS. Spaceflight modulates expression of extracellular matrix, adhesion, and profibrotic molecules in mouse lung. *Journal of Applied Physiology*. 2010 Jan;108(1):162–71. doi: 10.1152/japplphysiol.00730.2009
 52. Tocchi A, Parks WC. Functional interactions between matrix metalloproteinases and glycosaminoglycans. *FEBS Journal*. 2013 Mar 8;280(10):2332–41. doi: 10.1111/febs.12198
 53. Van Doren SR, Marcink TC, Koppiseti RK, Jurkevich A, Fulcher YG. Peripheral membrane associations of matrix metalloproteinases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2017 Nov;1864(11):1964–73. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.04.013
 54. Vandenbroucke RE, Vanlaere I, Van Hauwermeiren F, Van Wouterghem E, Wilson C, Libert C. Pro-inflammatory effects of matrix metalloproteinase 7 in acute inflammation. *Mucosal Immunology*. 2013 Oct 16;7(3):579–88. doi: 10.1038/mi.2013.76
 55. Vermaelen KY, Cataldo D, Tournoy K, Maes T, Dhulst A, Louis R, et al. Matrix Metalloproteinase-9-Mediated Dendritic Cell Recruitment into the Airways Is a Critical Step in a Mouse Model of Asthma. *The Journal of Immunology*. 2003 Jul 15;171(2):1016–22. doi: 10.4049/jimmunol.171.2.1016
 56. Wang T, Li L, Hong W. SNARE proteins in membrane trafficking. *Traffic*. 2017 Oct 10;18(12):767–75. doi: 10.1111/tra.12524
 57. Watanabe R, Maeda T, Zhang H, Berry GJ, Zeisbrich M, Brockett R, et al. MMP (Matrix Metalloproteinase)-9-Producing Monocytes Enable T Cells to Invade the Vessel Wall and Cause Vasculitis. *Circulation Research*. 2018 Aug 31;123(6):700–15. doi: 10.1161/circresaha.118.313206
 58. Xu L, Cai Z, Yang F, Chen M. Activation-induced upregulation of MMP9 in mast cells is a positive feedback mediator for mast cell activation. *Molecular Medicine Reports*. 2017 Feb 17;15(4):1759–64. doi: 10.3892/mmr.2017.6215
 59. Zhang W, Yang M, Yu L, Hu Y, Deng Y, Liu Y, et al. Long non-coding RNA Inc-DC in dendritic cells regulates trophoblast invasion via p-STAT3-mediated TIMP/MMP expression. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020 Apr 11;83(6):e13239. doi: 10.1111/aji.13239

Информация об авторах

✉ Шишкина Виктория Викторовна – канд. мед. наук, доцент, директор НИИ экспериментальной биологии и медицины Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. Ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036; 4128069@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>

Information about the authors

✉ Viktoriya V. Shishkina – Cand. Med. Sci., Assoc. Prof, head of the Research Institute of Experimental Biology and Medicine of the N.N. Burdenko Voronezh Orenburg State Medical University. Ul. Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036; 4128069@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>

Антакова Любовь Николаевна – канд. биол. наук, ст. научн. сотр.; tsvn@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5212-1005>
Золотарева Светлана Николаевна – канд. биол. наук, доцент; zol2009sn@yandex.ru
Атыкшин Дмитрий Андреевич – д-р мед. наук, доцент; researchgmu@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8347-4556>

Lyubov' N. Antakova – Cand. Biol. Sci., senior researcher; tsvn@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5212-1005>
Svetlana N. Zolotareva – Cand. Biol. Sci., Assoc. Prof.; zol2009sn@yandex.ru
Dmitrii A. Atyakshin – Doct. Med. Sci., Assoc. Prof.; researchgmu@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8347-4556>

Статья поступила в редакцию 19.08.2022; одобрена после рецензирования 21.09.2022; принята к публикации 26.09.2022.
The article was submitted 18.08.2022; approved after reviewing 21.09.2022; accepted for publication 26.09.2022.
