

## ГЛАДКИЕ МИОЦИТЫ В ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Тодоров С.С.

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

За последние годы представление о роли гладких миоцитов (ГМ) в патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) резко расширилось. Появились фундаментальные работы, основанные на характеристике эмбриологических, молекулярно-генетических, морфологических, функциональных особенностей ГМ в норме и при врожденных, приобретенных заболеваниях аорты и сердца. Считается, что возникновение ремоделирования, рестенозных, атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей возникает при изменении фенотипа ГМ, что, в свою очередь, ведет к активации цитокинов, факторов роста клеток [14]. Изучение морфо-функциональной структуры ГМ на основе современных экспериментальных и клинических исследований позволит уточнить генез врожденных и приобретенных заболеваний ССС, а, значит, выработать оптимальную тактику лечения [29,30].

Особое значение в настоящее время приобретают нехирургические методы лечения, направленные на восстановление проходимости сосудов, снижение митотической активности ГМ после повреждения стенок артерий [30].

Прежде чем остановиться на морфо-функциональной характеристике ГМ, необходимо выяснить развитие их в эмбриогенезе. Известно, что ГМ локализуется в мышечной или средней оболочке артерий и могут иметь различное эмбриологическое происхождение. Доказано, что ГМ в одном отрезке артериального русла могут по-разному реагировать на повреждающие факторы [22,27]. Это объясняется разной природой происхождения ГМ в эмбриогенезе.

### I. Источники развития ГМ в эмбриогенезе.

1) **Нервный гребешок.** В экспериментах на птицах показано, что ГМ данного происхождения локализуется в восходящем отделе и дуге аорты, ductus arteriosus, ветвях аорты (правой и левой сонной артериях) [17,19,26].

2) **Проэпикард.** Из данного тканевого источника в эмбриогенезе развиваются ГМ коронарных артерий [15,21]. Проэпикард имеет сложное происхождение и возникает из septum transversum мезенхимы в области синоатриального соединения [23]. В экспериментах на мышах и куриных эмбрионах показано, что проэпикард появляется в Iоор-стадии сердца [32]. Некоторые клетки эпикарда трансформируются в эпителиальные и мезенхимальные клеточные элементы, образуют предшественники ГМ коронарных артерий [18]. На один и тот же стимул возникают разные реакции коронарных артерий и крупных артерий

организма. Так, например, баллонная ангиопластика коронарных артерий у свиней вызывает образование тромбоцитарного тромба, утолщение интимы и формирование неоинтимы по сравнению с аналогичной операцией на сонных артериях [1].

3) **Мезотелий.** Этот источник необходим для развития ГМ в мышечном слое артерий желудочно-кишечного тракта, брюшины, эпикарда, плевры [37].

4) **“Вторичное поле сердца”.** Этот источник описан группой исследователей как участок сердца, содержащий популяцию клеток-предшественников, расположенных в артериальном полюсе сердечной трубки [35]. Эти клетки-предшественники участвуют в формировании ГМ основания аорты и легочной артерии [20]. ГМ этого происхождения экспрессируют  $\alpha$ -актин, SM-22 $\alpha$ , SM-миозин, легкие цепи киназы [34]. Показано, что абляция “вторичного поля сердца” вызывает развитие пороков в виде атрезии легочной артерии, транспозиции аорты, аномалий коронарных артерий [36]. Сегментарное строение сердца и сосудов в эмбриогенезе может являться основой развития расщепления аорты при синдроме Марфана [34].

5) **Сомиты.** Из данного источника в эмбриогенезе развиваются ГМ, расположенные в дорсальной аорте (нисходящая грудная аорта) [5].

6) **Мезоангиобласты.** Данные клетки получили свое название из-за способности к экспрессии миогенных и эндотелиальных клеточных маркеров [7]. Необходимо дифференцировать эти клетки с гемангиобластами, которые трансформируются в гемопоэтические и эндотелиальные элементы [33]. Мезоангиобласты могут дифференцироваться в ГМ среднего слоя артерий с экспрессией десмина,  $\alpha$ -актина [20].

7) **Стволовые клетки.** Эта популяция клеток локализуется между интимой и средним слоем артерий, не представлена в адвентициальном слое сосудов [31]. Отдельные стволовые клетки, расположенные в адвентициальном слое сосудов, могут быть источником образования перицитов [20].

### II. Молекулярный контроль дифференцировки ГМ

Во всех случаях дифференцировка ГМ осуществляется при помощи молекулярного контроля. Известно, что для большинства ГМ маркеров требуется сывороточный фактор ответа (SRF-фактор), необходимый для транскрипции гена (cis). На активность гена транскрипции влияют активаторы и репрессоры, меняющие структуру SRF [24].

Выделены два типа ГМ в стенке аорты, которые по-разному проявляют рост и транскрипцию в ответ

на TGF-β1. В экспериментах было показано, что в ГМ из нервного гребешка (эктодермального происхождения) повышался синтез ДНК и пролиферация, а в ГМ мезодермального происхождения отмечалось снижение пролиферативных потенциалов [16]. Имеются работы, в которых показано, что ГМ эктодермального происхождения индуцируют экспрессию TGF-β гена, транскрипцию PAI-промотора в ответ на повышение TGF-β1. ГМ мезодермального происхождения, напротив, не проявляют клеточной индукции [16].

Гетерогенное эмбриологическое и генетическое происхождение ГМ сосудов хорошо видно на примере экспериментального атеросклероза. Показано, что трансплантация атерорезистентного участка грудной аорты в брюшной отдел у собак через 1 год липидной диеты не вызывает развитие атеросклеротического повреждения стенок [11]. Ряд исследователей объясняют этот феномен разным эмбриологическим происхождением ГМ в развитии бляшки, а не гемодинамическими расстройствами в просвете аорты [11, 16].

### III. Морфо-функциональные типы ГМ сосудов

Зрелые ГМ сосудов имеют мультифункциональные возможности, что проявляется сокращением, миграцией, пролиферацией, синтезом компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), секрецией факторов роста и цитокинов [13]. До настоящего времени существуют противоположные точки зрения, касающиеся реакции ГМ стенок сосудов в ответ на повреждение, атеросклероз [4]. Одни авторы полагают, что все ГМ мышечной оболочки артерий подвергаются фенотипической модуляции [12]. Другие, напротив, считают, что ГМ артерий выступают в роли клеток, синтезирующих факторы роста, вызывают пролиферацию клеток, участвуют в образовании неоинтимы [13]. Доказано, что все ГМ сосудов являются гетерогенными клетками. В настоящее время ГМ артерий различают по фенотипической, механической, морфологической, функциональной характеристикам [8].

#### III а. Фенотипические варианты ГМ сосудов

ГМ сосудов могут быть контрактильного и синтетического типов. Переход ГМ синтетического типа в контрактильный фенотип называется созреванием клеток. Этот процесс сопровождается увеличением содержания миофиламентов, контрактильного аппарата, уменьшением синтетических органелл ГМ [25].

Переход ГМ контрактильного типа в синтетический фенотип называется модуляцией и является специфическим ответом ГМ на повреждение во всех сосудистых бассейнах организма [13]. В этом случае ГМ приобретают свойства миофибробластов, что может быть причиной избыточной пролиферации клеток интимы, образования атеросклеротических бляшек. Кроме процесса модуляции ГМ, синтетичес-

кие ГМ могут развиваться из незрелых стволовых ГМ стенки сосудов [2].

Наличие ГМ, гетерогенных по фенотипу и пластичности при различных заболеваниях, указывает на необходимость изучения молекулярных механизмов регуляции транскрипции и посттранскрипции экспрессируемого специфического гена (SRF-гена) [13].

В настоящее время предполагается, что центральную роль в появлении различных фенотипических типов ГМ, механической пластичности играет RhoA-ген, необходимый для “переключения” ГМ между фенотипическими вариантами ГМ и активной сборкой актиновых филаментов (“механическая пластичность ГМ”) [9, 13]. При активации Rho-киназы активизируется SRF-ген (ГМ-специфический ген транскрипции), возникает “фенотипическая пластичность ГМ”. В то же время Rho-киназа подавляет активность миозин-фосфатазы (MLC), снижает возможность полимеризации актин-миозиновых комплексов. Важно отметить, что RhoA-ген также активизирует Dial/profiling, который активизирует полимеризацию актина, актин-миозиновых филаментов, т. е. вызывает “механическую пластичность ГМ” [13].

#### III б. Морфологические типы ГМ артерий

В настоящее время установлены морфологические варианты ГМ артерий: эпителиоидные (ромбоидные) и веретенновидные [2, 25, 14]. Эпителиоидные ГМ обладают высокой синтетической, пролиферативной активностью, постоянно находятся в состоянии митоза. Кроме того, они могут мигрировать в разные слои стенок артерий, выделяют протеолитические вещества, поддаются апоптозу.

Веретенновидные, контрактильные ГМ не пролиферируют, не мигрируют в разные слои стенок артерий, содержат актин-миозиновые комплексы [14].

Такое многообразие популяций ГМ в стенках артерий объясняется их различным эмбриологическим происхождением. В отдельных экспериментальных работах показана возможность дифференцировки миофибробластов в эндотелиальные клетки и синтетические ГМ артерий [2].

Таким образом, гетерогенность ГМ артерий зависит от целого ряда факторов: 1) эмбриогенеза, гистогенеза клеточных популяций; 2) изменения скорости и плотности кровотока при избыточном содержании в крови белково-липидных комплексов; 3) активности факторов роста экстрацеллюлярного матрикса и его компонентов (фибронектин, ламинин, эластин); 4) морфо-функциональных особенностей ткани и окружающих ее сосудов [9, 14].

### IV. Молекулярная биология ГМ сосудов

Известно, что основными функциями ГМ сосудов является поддержание сосудистого тонуса и сопротивления [25]. Дифференцированные (контрактиль-

ные, веретеновидные) ГМ сосудов экспрессируют специфические контракильные и цитоскелетные протеины, необходимые для адгезии к экстрацеллюлярному матриксу (ЭЦМ). Контракильные ГМ содержат интегрин, синдеканы, специфический мышечный дистрофин-гликопротеиновый комплекс (DGPC), связывающий актиновые филаменты с ЭЦМ.

При повреждении сосудистой стенки происходит модуляция ГМ, появляются синтетические ГМ (дифференцированные ГМ). Эти клетки содержат поврежденный набор адгезивных рецепторов. Так, например, модуляция фенотипа ГМ наблюдается при атеросклерозе, рестенозе после ангиопластики или шунтирования коронарных артерий сердца [10,28].

Важно отметить, что среди других факторов важную роль в дифференцировке ГМ играют компоненты ЭЦМ, в том числе базальная мембрана, ламинин. Ламинин способствует образованию контракильных ГМ *in vitro* [27,28].

#### Адгезивные рецепторы ГМ сосудов

К адгезивным рецепторам ГМ сосудов относятся интегрин, дистрофин-гликопротеиновый комплекс, синдеканы, молекулы клеточной адгезии, кадгерин [25].

Интегриновые рецепторы обеспечивают трансмембранную связь между ЭЦМ и актиновым цитоскелетом. Интегрин представлен внутриклеточным белковым комплексом, состоящим из белков цитоскелета талина, винкулина,  $\alpha$ -актинина, филламина. Интегрин состоит из  $\alpha$  и  $\beta$  типов. Показано, что экспрессия активированных  $\beta 1$ -интегринов способствует образованию ГМ контракильного фенотипа, деактивация  $\beta 1$ -интегринов коррелирует с повышением пролиферативной активности ГМ [10]. Работами многих авторов [2,10,25] показано значение адгезивных рецепторов в интегративных взаимодействиях ГМ с компонентами ЭЦМ.

#### Литература

1. Badimon J., Ortiz A. // *Atherosclerosis*.-1998.-Vol.140.-P.307-314.
2. Bradford C. // *Physiol. Rev.*-2006.-Vol.81.-P.999-1030.
3. Bunton Tracie B., Biery N.J. // *Circ. Res.*-2001.-Vol.88.-P.37-43.
4. Campbell G.R., Campbell J.H. // *Exp.Mol.Pathol.*-1985.-Vol.42.-P.139-162.
5. Christ B., Huang R., Scaal M. // *Anat. Embryol.*-2004.-Vol.208.-P.333-350.
6. Coleman K.R., Braden G.A. // *Cir. Res.*-1999.-Vol.84.- P.1268-1276.
7. De Angelis L., Berghalla L. // *J. Cell Biol.*-1999.-Vol.147.- P.869-877.
8. Eddinger T.J., Korwek A.A. // *Am. J. Physiol.Cell Physiol.*-2000.-Vol.278.- P.1133-1142.
9. Gerthoffer W.T. // *Circ.Res.*-2007.-Vol.100.-P.607-621.
10. Gorenne I., Kavurma M. // *Cardiovasc. Res.*-2006.-Vol.72.-P.9-17.
11. Haimovici H. // *Texas Heart Inst. J.*-1991.-Vol.18.-P.81-83.
12. Halayko A.J., Camoretti-Mercado B. et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*-1999.-Vol.276.-P.197-206.
13. Halayko A.J., Solway J. // *J. Appl. Physiol.*-2001.-Vol.90.-P.358-368.
14. Hirooyuki Hao // *Arterioscler.Thromb. Vasc. Biol.*-2003.-Vol.23.-P.1510-1520.
15. Iomanek R. // *Angiogenesis*.-2005.-Vol.8.-P.273-284.
16. Ioponzis S., Majesky M. // *Dev.Biol.*-1996.-Vol.178.-P.430-445.
17. Jiang X., Rowiteh D. // *Development*.-2000.-Vol.127.-P.1607-1616.
18. Landerholm T., Dong X.R. // *Development*.-1999.-Vol.126.-P.2053-2062.
19. Le Lievre C., Le Dowarin N. // *J. Embryol. Exp. Morpholog.*-1975.-Vol.34.-P.125-154.
20. Majesky M. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*-2007.-Vol.27.-P.1248-1258.
21. Majesky M. // *Curr. Top. Dev. Biol.*-2004.-Vol.62.-P.225-259.
22. Majesky M. // *Curr. Atheroscl. Repts.*-2003.-Vol.5.-P.208-213.
23. Manner J., Perez-Romares J. // *Cells Tissues Organs*.-2001.-Vol.169.-P.89-103.
24. Miano J., Long X. // *Am. J.Physiol: Cell Phys.*-2007.-Vol.292.-P.70-81.
25. Moiseeva E.P. // *Cardiovascular Research*.-2001.-Vol.52.-P.372-386.
26. Nakamura T., Colbert M. // *Circ. Res.*-2006.-Vol.98.-P.1547-1554.
27. Owens G., Kumar M. // *Physiol. Rev.*-2004.-Vol.84.-P.767-801.
28. Owens G.K. // *Physiol. Rev.*-1995.-Vol.75.-P.485-517.
29. Robinson P.N., Arteaga-Solis // *J. Med. Genet.*-2006.-Vol.43.-P.769-787.

30. Ross R // N. Engl. J. Med.-1999.-Vol.340.-P.115-126.  
31. Satinz J., Aihajzen A. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2006.-Vol.26.-P.281-286.  
32. Senbusch J., He W. // J. Cell Biol.-2002.-Vol.157.-P.873-882.  
33. Vogelli K., Jin S., Martin G. // Nature.-2006.-Vol.443.-P.337-339.  
34. Waldo K., Hutson M., Ward C. // Dev. Biol.-2005.-Vol.281.-P.78-90.  
35. Waldo K., Kumiski D., Wallis K. // Development.-2001.-Vol.128.-P.3179-3188.  
36. Ward C., Stadt H., Hutson M. // Dev. Biol.-2005.-Vol.284.-P.72-83.  
37. Wilm B., Ipenberg A. // Development.-2005.-Vol.132.-P.5317-5328.

Поступила 15/07-2009

© Тодоров С.С., 2009

Тел.: 863-2321840

E-mail: s.todorov@rniiap.ru

[Тодоров С.С. – зав. патологоанатомическим отделением, ассистент кафедры патологической анатомии].

## CARDIO.MEDI.RU – Интернет-сайт для врачей-кардиологов

Российский кардиологический журнал - Windows Internet Explorer  
http://cardio.medi.ru/66.htm

Информация для профессионалов здравоохранения! [Соглашение об использовании](#)

Российский кардиологический журнал

**РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**  
Научно-практический медицинский журнал

2008: [№1](#) | [№2](#) | [№3](#) | [№4](#) | [№5](#) |

2007: [№1](#) | [№2](#) | [№3](#) | [№4](#) | [№5](#) | [№6](#) |

2006: [№1](#) | [№2](#) | [№3](#) | [№4](#) | [№5](#) | [№6](#) |

2005: [№1](#) | [№2](#) | [№3](#) | [№4](#) | [№5](#) | [№6](#) |

2004: [№1](#) | [№2](#) | [№3](#) | [№4](#) | [№5](#) | [№6](#) |

2003: [№1](#) | [№2](#) | [№3](#) | [№4](#) | [№5](#) | [№6](#) |

2002: [№1](#) | [№2](#) | [№3](#) | [№4](#) | [№5](#) | [№6](#) |

**МEDI.RU**  
ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ

**ВНОК**  
Всероссийское научное общество кардиологов

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**  
Главный редактор Люсов В.А.  
Зам. гл. редактора Евсиков Е.М.  
Отв. редактор Некрасова Л.И.  
Отв. секретарь Гордеев И.Г.

Белоусов Ю.Б.  
Бригов А.Н.  
Гуревич М.А.  
Джанания П.Х.  
Задонченко В.С.  
Иванов Е.В.

Адрес Редакции:  
111539, Москва,  
Вешняковская ул., 23, ГКБ №15  
главный корпус, 4-й этаж,  
2-е кардиологическое отделение,  
отв. секретарю –  
Гордееву Илану Геннадьевичу,  
тел. 818-7284;  
e-mail: cardio-15@yandex.ru

Информация о подписке  
Зарубежная подписка  
К сведению авторов

Кардиология на MEDI.RU

Темы MEDI.RU  
• Кардиология  
• Аритмология