

ХИМОТРИПСИНОПОДОБНАЯ СЕРИНОВАЯ ПРОТЕИНАЗА — ХИМАЗА И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Э.Н. Сердобинская-Канивец, С.А. Серик, В.И. Волков

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: сердечная недостаточность, патогенез, химаза, тучные клетки, ингибиторы химазы.

Данные различных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что сердечная недостаточность (СН) по-прежнему остается одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Распространенность этой патологии составляет в среднем 2—3 % общей популяции [19]. Наиболее часто СН встречается у лиц пожилого возраста. Так, на 1000 мужчин европеоидной расы в возрасте от 65 до 74 лет ежегодно регистрируют 15,2 новых случая заболевания. В 75—84 года эта цифра уже составляет 31,7 новых случаев, в 85 лет и старше — 65,2; для женщин — 8,2; 18,8 и 45,6 соответственно [62].

Ожидается, что в ближайшие 20—30 лет распространенность хронической СН (ХСН) возрастет до 30—40 % [5], что станет еще более значительной медико-социальной и экономической проблемой. Уже сегодня затраты развитых стран, прямо связанные с ХСН, составляют приблизительно 2 % бюджета здравоохранения; расходы на лечение таких больных превышают затраты при инфаркте миокарда и всех онкологических заболеваний вместе взятых. Прогноз продолжительности жизни этих пациентов остается неудовлетворительным: 40 % больных, поступающих в стационар с СН, живут не дольше года, 50 % умирают в течение четырех лет [19].

Сегодня ХСН рассматривают как синдром, развивающийся в результате различных патологических изменений сердца, нарушений нейроэндокринной регуляции, и представляющий собой комплекс циркуляторных реакций вследствие систолической или диастолической кардиальной дисфункции [8]. Основными факторами риска СН являются дислипидемия, гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ожирение, курение, которые индуцируют развитие ишемической болезни сердца (ИБС). ИБС — это главный этиологический фактор этой патологии, на долю которого приходится 50—70 %. По значимости далее следуют гипертоническая болезнь (12—17 %), клапанные пороки сердца (6—12 %), сахарный диабет (10 %), систем-

ные заболевания (10 %), злоупотребление алкоголем (7—9 %), дилатационная кардиомиопатия (3,4 %), инфекции (3 %), легочное сердце (1—2 %) [10].

Если этиология ХСН относительно изучена, то концепции ее патогенеза остаются во многом неясными. До сих пор не создана унифицированная гипотеза, в полной мере объясняющая патофизиологию синдрома. Сегодня общепризнанной является нейрогуморальная теория, пришедшая на смену кардиоренальной и гемодинамической. Согласно этой теории, длительная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой систем (САС) приводит к нарастанию эндотелиальной дисфункции, стойкой вазоконстрикции, задержке натрия и жидкости, формированию отечного синдрома [8]. Блокада РААС и САС лежит в основе современных схем терапии пациентов с ХСН, базирующихся на положительных результатах различных многоцентровых исследований. Однако, высокая смертность, прогрессирующее течение заболевания, наличие его резистентных форм [46], даже на фоне постоянной сочетанной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и бета-блокаторами, дает основание полагать, что наряду с нейрогормональной активацией есть еще другие механизмы, причастные к возникновению и прогрессированию СН. Поэтому в последние годы широко изучают различные классы биологически активных веществ, принимающих участие в формировании этой патологии.

Активно исследуется семейство натрийуретических пептидов (НУП), составляющие основную систему, противостоящую эффектам САС и РААС [8]. Эlevation плазменной концентрации НУП, прежде всего мозговой изоформы (В-НУП), является диагностическим маркером СН [16], она признана независимым предиктором прогноза этого заболевания [24]. По данным многих авторов, определение активности В-НУП имеет большее прогностическое значение в оценке выживаемости больных, чем фракция выброса левого желудочка или пиковое потребление кислорода [7].

Истощение системы НУП и возрастающее доминирующее влияние САС и РААС реализуются нарастающей эндотелиальной дисфункцией, которая проявляется уменьшением дилатации сосудов, увеличением вазоконстрикции, нарушением тромборезистентности сосудистой стенки [64]. У больных с ХСН выделяют несколько механизмов возникновения эндотелиальной дисфункции: уменьшение высвобождения азота оксида (NO); дефицит L-аргинина (основной субстрат для синтеза NO); повышение инактивации NO свободнорадикальными соединениями; ускоренный распад брадикинина (стимулятор синтеза NO). На распад брадикинина влияет чрезмерная активация РААС и повышение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) [8]. ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором. Для него характерна ростковая и мутагенная активность в отношении гладкомышечных клеток и фибробластов. Как предполагают некоторые исследователи, он может существенно влиять на инициацию процессов ремоделирования сосудов и сердца [6]. Активацию системы эндотелина рассматривают как один из механизмов развития и прогрессирования ХСН [10]. Однако, известны и положительные свойства этого вещества: эндотелин стимулирует продукцию В-НУП [7], обладает апоптосупрессивными свойствами [6]. Поэтому его значение в развитии СН до конца не изучено.

Наряду с нейрогормональной активацией важную роль в патогенезе ХСН играет иммунновоспалительная активация [4, 5, 14], активно изучаемая в настоящее время. При иммунновоспалительной активации провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей α (ФНО- α), хемокины, интерлейкины-1, -6, -10) способствуют развитию центральных и периферических проявлений заболевания. Механизм патогенетического действия цитокинов многокомпонентный, о чем свидетельствуют результаты различных экспериментальных и клинических исследований. Установлено, что провоспалительные цитокины способствуют негативному инотропному действию, опосредованному повышением продукции NO индуцибельной NO-синтазой и образованием пероксинитритов [12]; вызывают ремоделирование сердца (разрушение межклеточного матрикса, дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов) [14, 51]; индуцируют апоптоз кардиомиоцитов, что приводит к утрате мышечной массы [14, 44, 51]. Повышение уровня цитокинов имеет важное значение в нарушении эндотелийзависимой вазодилатации периферических сосудов при ХСН [14]. Таким образом, сегодня имеется достаточная теоретическая основа применения специфической антицитокиновой и иммуномодулирующей терапии. Однако, убедительных клинических данных целесообразности применения этих лекарственных средств у больных с ХСН, к сожалению, пока еще нет. Предпринимаемые попытки применения препаратов, специфично ингибирующих активность ФНО- α — инфликсимаба АТТАСН (2003) и этанерцепта RENEWAL (2004), закончились неудачей. Тем не

менее в многоцентровом исследовании ACCLAIM с применением иммуномодулятора целакада у части пациентов был получен положительный результат, что оставляет надежду на эффективность использования неспецифической иммуномодулирующей терапии [4, 72]. Положительные данные, касающиеся пентоксифиллина, недостаточны с точки зрения доказательной медицины и требуют дальнейшего изучения.

В последнее время появляется все больше информации о различных протеиназах (тонин, калликреин, катепсин G, химаза, эластаза), которые могут принимать участие в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [1, 2, 9]. При СН наибольшая роль отведена химазе, так как она оказывает непосредственное многостороннее воздействие на формирование и прогрессирование этого синдрома.

Химаза — это химотрипсиноподобная сериновая протеиназа, относящаяся к эндопептидазам; основным местом ее биосинтеза и «хранения» являются тучные клетки [23]. Однако этот фермент также обнаруживают в фибробластах, кардиомиоцитах, эндотелиальных [17, 73, 75], адвентициальных [53], сосудистых гладкомышечных клетках [32] и в экстрацеллюлярном интерстиции [17, 75].

Человеческая химаза синтезируется тучными клетками как неактивный зимоген [60]. Она хранится внутриклеточно в секреторных гранулах в виде макромолекулярного комплекса, связанного с протеогликанами гепарина [49]. На активность человеческой химазы влияют несколько факторов — способствующие дегрануляции тучных клеток (оксидативный стресс, воспалительные процессы, гипоксия и ишемия миокарда) и подавляющие активность сериновых протеиназ вклеточно.

При дегрануляции тучных клеток высвобождается химаза, связанная с эндогенным гепарин-протеогликаном, который защищает ее от действия ингибиторов [42, 57]. К основным естественным ингибиторам фермента относятся α_1 -ингибитор протеиназ (α_1 -ИП) [9, 37] и α_2 -макроглобулин (α_2 -МГ) [1, 3, 9], которые по классификации являются серпинами. Механизм их действия заключается в том, что ингибитор служит высокоспецифическим субстратом — мишенью для фермента, подвергаясь ограниченному протеолизу [3]. α_1 -ингибитор протеиназ приводит к практически полному (более 95 %) подавлению активности сердечной фракции этой эндопептидазы [37], угнетая активность химазы, не связанной с гепарином [9]. Более эффективным ингибитором считается α_2 -МГ, так как он способен подавлять активность этой протеиназы в комплексе с гепарин-протеогликаном [9]. На скорость инактивации химазы серпинами влияет также рН окружающей среды. Максимальная гидролитическая активность фермента наблюдается при рН = 8,5; активен в диапазоне рН от 6,5 до 10,5 [70].

Во многих экспериментальных работах показано, что для СН, независимо от ее этиологии, характерно увеличение количества химазопозитив-

ных тучных клеток в миокарде и повышение внеклеточной активности протеиназы. Увеличение количества тучных клеток в миокарде обнаружено при постмиокардитической СН у мышей [28], у крыс [55]; у собак при СН, обусловленной тахикардией [48]; у человека при идиопатической и ишемической кардиомиопатии [56]. Непосредственное повышение активности эндопептидазы зафиксировано в миокарде у собак с СН, развившейся вследствие перегрузки объемом [18], у крыс с постмиокардитической СН [68], у человека с дилатационной кардиомиопатией [56].

На развитие и прогрессирование ХСН химаза может влиять через различные патогенетические звенья. Она принимает участие в деятельности РААС, основным действующим компонентом которой является ангиотензин-II (АТ-II). Эта протеиназа, как и АПФ, превращает ангиотензин-I в АТ-II и является наиболее специфическим ферментом альтернативного образования АТ-II в организме человека. Изначально ее считали основным АТ-II-формирующим ферментом у человека в ткани левого желудочка [74], в аорте [30], во внутренней грудной артерии и большой подкожной вене [52]. Однако, в последующих работах, это мнение было опровергнуто. Так, J.O. Kokkonen, K.A. Lindstedt, P.T. Kovanen [35] установили, что основным АТ-II-формирующим ферментом в ткани сердца у человека является АПФ, а не химаза. Аналогичный результат получен и в другой работе, авторы которой выявили, что в коронарных артериях у человека АПФ-опосредованный механизм образования АТ-II более эффективен, чем обусловленный химазой [71].

Предполагается, что в случае подавления одного из путей образования АТ-II происходит активация второго пути [20, 43, 66]. У больных с СН, получающих терапию лизиноприлом в течение 18 мес отмечалось постепенное повышение АТ-II по сравнению с исходными данными. Это авторы [20] связывают или с активацией альтернативного пути образования АТ-II, или с прогрессированием СН. M. Li, K. Liu, J. Michalick и соавторы в своей работе показали, что назначение каптоприла мышам (50 мг/кг/сут в течение 4 нед) сопровождалось двукратным повышением АПФ-независимого, обусловленного химазой, образования АТ-II в аорте [43].

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что при кардиальной патологии на фоне сахарного диабета также преобладает АПФ-независимый путь образования АТ-II. Это может быть связано с отложением конечных продуктов избыточного гликозилирования (КПИГ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [34]. КПИГ — ключевой медиатор развития диабетических сосудистых осложнений — нефропатии, ретинопатии, нейропатии и атеросклероза [11]. *In vitro* КПИГ способен индуцировать экспрессию химазы и химазозависимое образование АТ-II в сосудистых гладкомышечных клетках человека. В ответ на КПИГ-стимуляцию АПФ-независимый путь составляет более 70 % ($p < 0,01$) образования АТ-II [34].

В экспериментальной работе E.N. Lavrentyev, A.M. Estes, K.U. Malik [39] продемонстрировали, что высокий уровень глюкозы (23,1 ммоль/л) при диабетоподобном состоянии у крыс уменьшает АПФ-зависимый путь образования АТ-II и увеличивает химазозависимый. Интересно, что первичное назначение каптоприла в условиях нормогликемии (4,1 ммоль/л) снижало уровень АТ-II в крови на 90 % и лишь на 19 % — при гипергликемии; и наоборот, подавление сосудистой химазы при гипергликемии приводило к подавлению синтеза АТ-II и практически не влияло на него при нормогликемии. К сожалению, клинических исследований в этой области не проводили.

Получены экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что химаза способна повысить уровень не только АТ-II, но и посредством активации миокардиальной альдостеронсинтазы увеличивает уровень другого эффектора РААС — альдостерона [55]. Патологическим эффектом этого минералокортикоида является задержка жидкости в организме за счет стимуляции реабсорбции Na^+ [5], индукция воспалительных процессов [22]. Альдостерон может активизировать кардиальные фибробласты [67], матричные металлопротеиназы (ММП) — ММП-2 и ММП-9 [63], вызывая ремоделирование сердца.

Химаза также способна инактивировать брадикинин и каликреин [61], противостоящие активации РААС и САС.

В последние годы интерес к сериновым протеиназам возрос и в связи с тем, что они участвуют в иммуновоспалительных механизмах прогрессирования СН. Еще в 1998 году S. He, A.F. Walls выявили, что химаза стимулирует активность нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов, вызывает воспалительный инфильтрат в местах ее инъекции *in vitro*, а значит, и поддерживает воспалительное состояние при СН [27]. Эта протеиназа конвертирует латентный трансформирующий фактор роста β (ТФР-1 β) в активный [48]. Этот фактор играет центральную роль в развитии фиброза, воздействуя на метаболизм коллагена I и III типа, посредством активации фибробластов, стимуляции их дифференцирования [38], стимуляции дифференцирования миофибробластов [58], что приводит к появлению интерстициального фиброза, снижению сократительной функции сердечной мышцы.

Также химаза может регулировать активность ФНО- α [55]. Роль этого цитокина в развитии и прогрессировании ХСН многогранна. ФНО- α повышает продукцию индуцибельной синтазы азота оксида [12], что приводит к чрезмерному образованию NO, который превращается в агрессивный метаболит — пероксинитрит и оказывает прямое цитотоксическое действие на миокард, активизирует процессы интерстициального роста и фиброза, снижает плотность β -адренорецепторов в миокарде [8], приводит к отрицательному инотропному действию [12, 54]. ФНО- α влияет на ремоделирование сердца и сосудов, повышая экспрессию ММП-9 [13] и ингибируя активность митохондрий

[47, 51]; стимулирует апоптоз кардиомиоцитов, вызывает сердечную кахексию [44, 51].

Имеются доказательства о связи химазы с функциональным состоянием эндотелия. Она способна оказывать влияние на систему эндотелина, превращая большой ЭТ-1 в ЭТ-1 [76], который стимулирует гипертрофию миокарда, повышает секрецию катехоламинов, ренина, альдостерона, вазопрессина [5]. Стимулируя вазоконстрикцию этот фактор повышает постнагрузку, ухудшает перфузию миокарда. ЭТ-1 вызывает положительный инотропный эффект, который сопровождается пролонгированием длительности потенциала действия, что вызывает аритмогенный эффект [65].

Кроме того показано, что химаза тучных клеток может вызывать патологический апоптоз кардиомиоцитов у крыс *in vitro* [26], способствуя снижению количества кардиомиоцитов и увеличению количества соединительнотканых элементов в миокарде, что тоже влияет на прогрессирование СН. Она вызывает апоптоз сосудистых гладкомышечных клеток у крыс, посредством деградации фибронектина [42], эндотелиальных клеток коронарных сосудов у человека *in vivo* [25], что вызывает ремоделирование сосудов. В этом случае апоптоз развивается благодаря активации ферментом ФНО- α , каспазы-8, -9.

Еще одним немаловажным свойством химазы является ее способность непосредственно активировать металлопротеиназы, такие, как ММП-1 [42], ММП-3 и ММП-9 [15], находящиеся в норме преимущественно в неактивной форме. Активация этих металлопротеиназ приводит к разрушению протеинов внеклеточного матрикса, коллагена IV типа, фибронектина, что способствует дестабилизации ИБС, развитию и прогрессированию ремоделирования миокарда, снижению его сократительной функции.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что подавление активности химазы благотворно влияет на течение СН. Так, в модели СН у собак, обусловленной тахикардией, назначение специфического ингибитора этой протеиназы SUNC8257 на протяжении 3 нед предотвращало развитие кардиального фиброза, диастолической дисфункции по сравнению с животными, не получающими такую терапию [48]. Назначение селективного ингибитора химазы химостатина повышало выживаемость у хомячков при инфаркте миокарда [29]. Ингибитор

TY51184 снижал количество аритмий в острый период инфаркта миокарда у собак [31], замедлял прогрессирование СН у крыс при аутоиммунном миокардите [55]. Ингибитор ВСЕАВ снижал уровень химазы, уменьшал количество активизированного ею ТФР- β , уменьшал зоны фиброза на 50,7 % по сравнению с группой контроля при кардиомиопатии у хомячков [69]. У мышей с экспериментально вызванной аневризмой левого желудочка, четырехнедельное ингибирование активности фермента приводило к предотвращению развития кардиального фиброза и улучшению сократительной функции миокарда после оперативного восстановления левого желудочка [33].

С учетом того, что наиболее частой причиной развития СН является ИБС, интересны данные, отражающие активность сериновых протеиназ при этой патологии. Доказана многосторонняя деструктивная активность химазы в отношении липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) *in vitro*. Эта протеиназа способна расщеплять пре- β -мигрирующие частицы ЛПВП [21]. Она разрушает аполипопротеин Е и аполипопротеин А-II, входящие в состав ЛПВП [40]. Фермент разрушает ЛПВП 3 (аполипопротеин А-I-содержащий липопротеин) [45, 41]. Она отщепляет apoA-I от восстановленных ЛПВП [41], что приводит к уменьшению переноса холестерина из пенистых клеток в печень. Кроме того, химаза может расщеплять аполипопротеин В, входящий в состав липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [45], что ускоряет захват этих частиц макрофагами, способствуя тем самым образованию пенистых клеток [36].

Установлено, что в условиях гиперхолестеринемии активизируются адвентициальные тучные клетки сосудов, содержащие химазу, что запускает ее высвобождение и повышает концентрацию адвентициального интерлейкина-1 β [50]. Этот цитокин является проатерогенным [12] и может способствовать отложению липидов в интиме сосудов.

Таким образом, на сегодняшний день существуют достаточно убедительные данные о роли химазы в развитии и прогрессировании СН. Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что коррекция активности этой протеиназы у больных с ХСН при помощи стабилизаторов тучных клеток или ее ингибиторов будет способствовать улучшению прогноза и клинического течения патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арабидзе Г.Г., Белова Л.А., Чихладзе Н.М. и др. Активность химотрипсиноподобных протеиназ у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, неспецифическим аорто-артериитом // Тер. архив.— 2000.— № 11.— С. 36—39.
2. Веремеенко К.Н., Досенко В.Е., Нагибин В.С. Протеолитические ферменты и апоптоз // Укр. біохім. журнал.— 2003.— Т. 3, № 1.— С. 17—20.

3. Веремеенко К.Н. Основы системной энзимотерапии.— К.: Друкарня ДУС, 2004.— 72 с.
4. Волков В.И., Серик С.А. Иммуновоспаление и сердечная недостаточность (обзор литературы и собственных данных) // Журн. АМН України.— 2008.— Т. 14, № 2.— С. 248—267.
5. Воронков А.Г. Хронічна серцева недостатність: Практичний посібник.— К.: Четверта хвиля, 2004.— 198 с.
6. Загонченко В. С., Погонченкова И.В., Нестеренко О.И. и др. Состояние эндотелия и оксид азота при сердечной

- недостаточности // Рос. кардиол. журн.— 2005.— № 1.— С. 80—87.
7. Калинин А.Н., Мравян С.Р., Веселова Т.Е. Система предсердных натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности и артериальной гипертензии // Пробл. эндокрин. патол.— 2003.— № 4.— С. 74—80.
8. Савченков Л.В., Белоусова И.П., Афонина Т.В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: эволюция представлений (обзор литературы) // Журн. АМН України.— 2007.— Т. 13, № 2.— С. 216—228.
9. Самохина Л.М., Гольгрин Е.Н. Активність ферменту АПФ-незалежного шляху утворення ангіотензину II — хімази в динаміці лікування хворих на гіпертонічну хворобу: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Харків, 2002.— С. 20.
10. Целуйко В.И., Кравченко Н.А. Биохимические механизмы развития сердечной недостаточности // Укр. журн.— № 4.— 2004.— С. 70—76.
11. Ahmed N. Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic complications // Diabetes Res. Clin. Pract.— 2005.— N 67.— P. 3—21.
12. Anker S.D., Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview // Heart.— 2004.— N 90.— P. 464—470.
13. Baram D., Vaday G.G., Salamon P. et al. A human mast cells. Release metalloproteinase-9 on contact with activated T cells: Juxtacrine Regulation by TNF- α // J. Immunol.— 2001.— N 167.— P. 4008—4016.
14. Bielecka-Dabrowa A., Wierzbicka M., Goch J.H. Proinflammatory cytokines in cardiovascular diseases as potential therapeutic target // Wiad Lek.— 2007.— N 60 (9—10).— P. 433—438.
15. Chen L.Y., Li P., He Q. et al. Transgenic study of the function of chymase in heart remodeling // J. Hypertens.— 2002.— N 20.— P. 2047—2055.
16. Clerico A., Fontana M., Zyw L., Passino C., Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review // Clin. Chem.— 2007.— N 53 (9).— P. 1719.
17. Daemen M.J., Urata H. Healing human myocardial infarction associated with increased chymase immunoreactivity // Heart Vessels.— 1997.— N 12.— P. 113—115.
18. Dell'italia L. J., Balcells E., Meng Q.C. et al. Volume-overload cardiac hypertrophy is unaffected by ACE inhibitor treatment in dogs // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.— 1997.— N 273.— P. 961—970.
19. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Eur. Heart J.— 2008.— N 29.— P. 2388—2442.
20. Farquharson C.A., Struthers A.D. Gradual reactivation over time of vascular tissue angiotensin I to angiotensin II conversion during chronic lisinopril therapy in chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.— 2002.— N 39 (5).— P. 767.
21. Favari E., Lee M., Calabresi L. et al. Depletion of pre-beta-high density lipoprotein by human chymase impairs ATP-binding cassette transporter A1 — but not scavenger receptor class B type I-mediated lipid efflux to high density lipoprotein // J. Biol. Chem.— 2004.— N 279 (11).— P. 9930—9936.
22. Fiebeler A., Muller D.N., Shagdarsuren E., Luft F.C. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.— 2007.— N 2.— P. 134—142.
23. Firth J.D., Uitto V.J., Putnins E.E. Mechanical induction of an epithelial cell chymase associated with wound edge migration // J. Biol. Chem.— 2008.— N 283 (50).— P. 34983—34993.
24. Gegenhuber A., Struck J., Dieplinger B. et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure // J. Card. Fail.— 2007.— N 13 (1).— P. 42—50.
25. Heikkila H.M., Latti S., Leskinen M.J. et al. Activated mast cells induce endothelial cell apoptosis by a combined action of chymase and tumor necrosis factor- α // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2008.— N 28.— P. 309—314.
26. Hara M., Matsumori A., Ono K. et al. Mast cells cause apoptosis of cardiomyocytes and proliferation of other intramyocardial cells in vitro // Circulation.— 1999.— N 100.— P. 1443—1449.
27. He S., Walls A.F. Human mast cell chymase induces the accumulation of neutrophils, eosinophils and other inflammatory cells in vivo // Br. J. Pharmacol.— 1998.— N 125 (7).— P. 1491—1500.
28. Higuchi H., Hara M., Yamamoto K. et al. Mast Cells Play a Critical Role in the Pathogenesis of Viral Myocarditis // Circulation.— 2008.— N 118 (4).— P. 363—372.
29. Hoshino F., Urata H., Inoue Y. et al. Chymase inhibitor improves survival in hamsters with myocardial infarction // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 2003.— N 41.— P. 11—18.
30. Ihara M., Urata H., Kinoshita A. et al. Increased chymase-dependent angiotensin II formation in human atherosclerotic aorta // Hypertension.— 1999.— N 33.— P. 1399—1405.
31. Jin D., Takai S., Sakaguchi M. et al. An antiarrhythmic effect of a chymase inhibitor after myocardial infarction // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 2004.— N 309.— P. 490—497.
32. Ju H., Gros R., You X. et al. Conditional and targeted overexpression of vascular chymase causes hypertension in transgenic mice // PNAS.— 2001.— N 98 (13).— P. 7469—7474.
33. Kanemitsu H., Takai S., Tsuneyoshi H. et al. Chronic chymase inhibition preserves cardiac function after left ventricular repair in rats // Eur. J. Cardiothorac. Surg.— 2008.— N 33.— P. 25—31.
34. Koka V., Wang W., Huang X.R. et al. Advanced glycation end products activate a chymase-dependent angiotensin II-generating pathway in diabetic complications // Circulation.— 2006.— N 113.— P. 1353—1360.
35. Kokkonen J.O., Lindsted K.A., Kovanen P.T. Role for chymase in heart failure angiotensin II-dependent or -independent mechanisms? // Circulation.— 2003.— N 107.— P. 2522.
36. Kokkonen J.O., Vartiainen M., Kovanen P.T. Low density lipoprotein degradation by secretory granules of rat mast cells. Sequential degradation of apolipoprotein B by granule chymase and carboxypeptidase // A. J. Biol. Chem.— 1986.— N 261 (34).— P. 16067—16072.
37. Kokkonen J.O., Saarinen J., Kovanen P.T. Regulation of local angiotensin II formation in the human heart in the presence of interstitial fluid: inhibition of chymase by protease inhibitors of interstitial fluid and of hngiotensin-converting enzyme by Ang-(1—9) formed by heart carboxypeptidase A-like activity // Circulation.— 1997.— N 95.— P. 1455—1463.
38. Kruit A., Grutters J.C., Ruven H.J.T. et al. Chymase gene (CMA1) polymorphisms in dutch and japanese sarcoidosis patients // Respiration.— 2006.— N 73.— P. 623—633.
39. Lavrentyev E.N., Estes A.M., Malik K.U. Mechanism of high glucose-induced angiotensin II production in rat vascular smooth muscle cells // Circ. Res.— 2007.— N 101 (5).— P. 455—464.
40. Lee M., Calabresi L., Chiesa G. et al. Mast cell chymase degrades ApoE and ApoA-II in ApoA-I-knockout mouse plasma and reduces its ability to promote cellular cholesterol efflux // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2002.— N 22 (9).— P. 1475—1481.

41. Lee M., Kovanen P.T., Tedeschi G. et al. Apolipoprotein composition and particle size affect HDL degradation by chymase: effect on cellular cholesterol efflux // *J. Lipid Research*.— 2003.— Vol. 44.— P. 539—546.
42. Leskinen M.J., Lindstedt K.A., Wang Y., Kovanen P.T. Mast cell chymase induces smooth muscle cell apoptosis by a mechanism involving fibronectin degradation and disruption of focal adhesions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2003.— N 23.— P. 238.
43. Li M., Liu K., Michalicek J. et al. Involvement of chymase-mediated angiotensin II generation in blood pressure regulation // *J. Clin. Invest.*— 2004.— N 114 (1).— P. 112—120.
44. Li S., Jiao X., Tao L. et al. Tumor necrosis factor α in mechanic trauma plasma mediates cardiomyocyte apoptosis // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*— 2007.— N 293 (3).— P. 1847—1852.
45. Lindstedt L., Lee M., Castro G.R. et al. Chymase in exocytosed rat mast cell granules effectively proteolyzes apolipoprotein AI-containing lipoproteins, so reducing the cholesterol efflux-inducing ability of serum and aortic intimal fluid // *J. Clin. Invest.*— 1996.— N 97.— P. 2174—2182.
46. Mann D.L., Bristow M.R. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond // *Circulation*.— 2005.— N 111 (21).— P. 2837—2849.
47. Mariappan N., Soorappan R.N., Haque M. et al. TNF- α -induced mitochondrial oxidative stress and cardiac dysfunction: restoration by superoxide dismutase mimetic // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*— 2007.— N 293.— P. 2726—2737.
48. Matsumoto T., Wada A., Tsutamoto T. et al. Chymase inhibitor prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure // *Circulation*.— 2003.— N 107.— P. 2555—2558.
49. McEuen A.R., Sharma B., Walls A.F. Regulation of the activity of human chymase during storage and release from mast cells: the contributions of inorganic cations, pH, heparin and histamine // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1995.— N 1267.— P. 115—121.
50. Mizutani H., Schechter N., Lazarus G. et al. Rapid and specific conversion of precursor interleukin 1β (IL- 1β) to an active IL-1 species by human mast cell chymase // *J. Exp. Med.*— 1991.— N 174.— P. 821—825.
51. Moe G.W., Marin-Garcia J., Konig A. et al. In vivo TNF- α inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*— 2004.— N 287 (4).— P. 1813—1820.
52. Nishimoto M., Takai S., Savada Y. et al. Chymase-dependent angiotensin II formation in the saphenous vein versus the internal thoracic artery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 2001.— N 121.— P. 729—734.
53. Okunishi H., Miyazaki M., Toda N. Evidence for a putatively new angiotensin II-generating enzyme in the vascular wall // *J. Hypertens.*— 1984.— N 2.— P. 277—284.
54. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol. Rev.*— 2007.— N 87 (1).— P. 315—424.
55. Palaniyandi S.S., Nagai Y., Watanabe K. et al. Chymase inhibition reduces the progression to heart failure after autoimmune myocarditis in rats // *Exp. Biol. Med.*— 2007.— N 232 (9).— P. 1213—1221.
56. Patella V., Marino L., Arbusini E. et al. Stem cell factor in mast cells and increased mast cell density in idiopathic and ischemic cardiomyopathy // *Circulation*.— 1998.— N 97.— P. 971—978.
57. Pejler G., Berg L. Regulation of rat mast cell protease I activity. Protease inhibition is prevented by heparin proteoglycan // *Eur. J. Biochem.*— 1995.— Vol. 233, N 1.— P. 192—199.
58. Petrov V.V., Fagard R.H., Lijnen P.J. Stimulation of collagen production by transforming growth factor-beta1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts // *Hypertension*.— 2002.— N 39.— P. 258—263.
59. Polgar L. Mechanism of protease action.— CRC Press, Boca Raton, FL, 1989.— P. 87—122.
60. Reilly K.K., Krucinski J., Miercke L.J. et al. Structure of human pro-chymase: A model for the activating transition of granule-associated proteases // *Biochemistry*.— 2003.— N 42.— P. 2616—2624.
61. Reilly C.F., Schechter N.B., Travis J. Inactivation of bradykinin and kallidin by cathepsin G and mast cell chymase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1985.— N 127.— P. 443—449.
62. Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics — 2008 update // *Circulation*.— 2008.— N 117.— P. 125—146.
63. Rude M.K., Duhaney Toni-Ann S., Kuster G.M. et al. Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes // *Hypertension*.— 2005.— N 46.— P. 555.
64. Schafer A., Fracarollo D., Tas P. et al. Endothelial dysfunction, in congestive heart failure: ACE inhibition vs. angiotensin II antagonist // *Eur. J. Heart Failure*.— 2004.— N 6.— P. 151—159.
65. Sharif I., Kane K.A., Wainwright C.L. Endothelin and ischaemic arrhythmias-antiarrhythmic or arrhythmogenic? // *Cardiovasc. Res.*— 1998.— N 39.— P. 625—632.
66. Sharman D.C., Morris A.D., Struthers A.D. Gradual reactivation of vascular angiotensin I to angiotensin II conversion during chronic ACE inhibitor therapy in patients with diabetes mellitus // *Diabetologia*.— 2007.— N 50 (10).— P. 2061—2066.
67. Stockand J.D., Meszaros J.G. Aldosterone stimulates proliferation of cardiac fibroblasts by activating Ki-RasA and MAPK1/2 signaling // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2003.— N 284.— P. 176—184.
68. Palaniyandi S.S., Nagai Y., Watanabe K. et al. Chymase inhibition reduces the progression to heart failure after autoimmune myocarditis in rats // *Exp. Biol. and Medic.*— 2007.— N 232.— P. 1213—1221.
69. Takai S., Jin D., Sakaguchi M., Katayama S. et al. A novel chymase inhibitor, 4-[1-([bis-(4-methyl-phenyl)-methyl]-carbonyl)3-(2-ethoxy-benzyl)-4-oxo-azetidine-2-xyloxy]-benzoic acid (BCEAB), suppressed cardiac fibrosis in cardiomyopathic hamsters // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 2003.— N 305.— P. 17—23.
70. Takai S., Shiota N., Sakaguchi M. et al. Characterization of chymase from human vascular tissues // *Clin. Chim. Acta.*— 1997.— N 265.— P. 13—20.
71. Tom B., Garrelts I.M., Scalbert E. et al. ACE versus chymase-dependent angiotensin II generation in human coronary arteries. A matter of efficiency? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2003.— N 23.— P. 251.
72. Torre-Amione G., Anker S.D., Bourge R.C. et al. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial // *Lancet*.— 2008.— N 371.— P. 228—236.
73. Urata H., Boehm K.D., Philip A. et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart // *J. Clin. Invest.*— 1993.— N 91.— P. 1269—1281.
74. Urata H., Kinoshita A., Misono K.S. et al. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart // *J. Biol. Chem.*— 1991.— Vol. 265, N 36.— P. 22348—22357.
75. Wolny A., Clozel J.P., Rein J. et al. Functional and biochemical analysis of angiotensin II-forming pathways in the human heart // *Circ. Res.*— 1997.— N 80 (2).— P. 219—227.
76. Wypij D.M., Nichols J.S., Novak P.J. et al. Role of mast cell chymase in the extracellular processing of big-endothelin-1 to endothelin-1 in the perfused rat lung // *Biochem. Pharmacol.*— 1992.— N 43.— P. 845—853.

ХИМОТРИПСИНОПОДІБНА СЕРИНОВА ПРОТЕЇНАЗА — ХИМАЗА ТА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ**Е.М. Сердобинська-Канівець, С.А. Серик, В.І. Волков**

Розглянуто основні теорії патогенезу хронічної серцевої недостатності. Особливу увагу приділено хімазі. Наведено результати експериментальних та клінічних досліджень, що підтверджують активну участь протеїнази у формуванні цієї патології.

CHYMOTRYPSIN-LIKE SERINE PROTEASE – CHYMASE AND THE CHRONIC HEART FAILURE**E.N. Serdobinskaya-Kanivets, S.A. Serik, V.I. Volkov**

The main pathogenesis theories of the chronic heart failure were discussed in the article. The special attention is given to the chymase. The results of experimental and clinical investigations which confirm the active protease participation in this pathology have been presented.