

УДК 616.12-008.331.1-056.52:577.175.722:577.152.34]-07

Є.О. Болокадзе

Харківський національний медичний університет

СТАН СИСТЕМИ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ТА ЇХ ТКАНИННИХ ІНГІБІТОРІВ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Визначено значну роль системи матриксних металопротеїназ (ММП) і тканинного інгібітора матриксних протеїназ (ТІМП) у ремоделюванні позаклітинного матриксу у хворих з метаболічним синдромом. У хворих з наявністю метаболічного синдрому, а також артеріальної гіпертензії з метаболічними порушеннями у вигляді інсуліно-резистентності та ожиріння зниження рівня ММП-1 і підвищення рівня ТІМП-1 в плазмі крові супроводжується ремоделюванням екстрацелюлярного матриксу міокарда з подальшим формуванням певного типу геометрії лівого шлуночка.

Ключові слова: метаболічний синдром, система матриксних металопротеїназ, ремоделювання міокарда, артеріальна гіпертензія

Метаболічний синдром (МС) є поліетіологічним захворюванням, в основі якого можуть лежати генетична схильність, надлишкове за калорійністю харчування, знижена фізична активність, літній вік, деякі захворювання (атеросклероз, полікістоз нирок, цироз печінки, хронічна ниркова недостатність, сепсис, травми), а також лікарські препарати. Існують дані про несприятливий вплив стероїдних препаратів на перебіг симптомів у хворих із МС. Поширеність даної патології становить близько 10–20 %, в основному серед населення старше 30 років; частіше хворіють чоловіки, у жінок частота зустрічальності МС зростає в період менопаузи [1–5]. Несприятливо впливають на тканинну утилізацію глюкози такі зовнішні фактори, як гіподинамія й надлишкове споживання жиру. Це свідчить із даних [4], де вказується на той факт, що у 25 % осіб, які ведуть малорухливий спосіб життя, виявляється інсулінорезистентність.

Останнім часом багато уваги приділяється вивченню ролі позаклітинного матриксу (ПМ) в процесах геометричної перебудови міокарда при захворюваннях серцево-судинної системи. Згідно з даними літератури, визначена важлива роль різних субстанцій в регулюванні обміну компонентів позаклітинного простору. Загальні висновки щодо системи матриксних металопротеїназ (ММП) в основному базуються на результатах експе-

риментальних досліджень на тваринах або культивованих тканинах людини, однак механізми впливу цих ендопептидаз на серце і досі залишаються нез'ясованими [6–10].

Матеріал і методи. Обстежено 76 хворих з МС і 24 хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), поєднаною з ожирінням і інсуліно-резистентністю. Контрольну групу склали 20 практично здорових добровольців. Усім обстеженим хворим проведено УЗД серця з розрахунком параметрів гемодинаміки та дослідження системи ММП-1 і тканинного інгібітора матриксних протеїназ (ТІМП-1).

Результати та їх обговорення. Порівняльний аналіз рівнів проММП-1 та ТІМП-1 у хворих з МС і осіб контрольної групи показав, що у загальній групі хворих з МС середні рівні цих показників перебільшували аналогічні показники в групі контролю: $(3,49 \pm 0,16)$ і $(397,0 \pm 3,02)$ нг/мл та $(1,49 \pm 0,63)$ і $(364,6 \pm 4,1)$ нг/мл відповідно; $p < 0,05$ в обох випадках).

Для вивчення взаємозв'язків артеріального тиску (АТ), пульсового АТ (ПАТ) та середнього АТ ($АТ_{cp}$) з середнім рівнем проММП-1 та ТІМП-1 порівнювали зазначені показники в групах хворих з 4- та 3-компонентним МС (табл. 1).

Як видно із даних табл. 1, у хворих з МС усі показники АТ мали достовірні розбіжності з аналогічними показниками контрольної групи. У хворих з 4-компонентним МС спо-

© Є.О. Болокадзе, 2014

Таблиця 1. Порівняльний аналіз активності проММП-1 та ТІМП-1 у хворих з МС і осіб контрольної групи (M±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі з МС	
		4-компонентним (n=36)	3-компонентним (n=40)
САТ, мм рт. ст.	117,5±2,9	173,7±3,6 [^]	166,7±3,2 [^]
ДАТ, мм рт. ст.	76,5±1,3	102,1±2,6 [^]	100,8±1,9 [^]
ПАТ, мм рт. ст.	48,2±3,2	72,3±3,3 [^]	65,9±2,1*
АТ _{ср} , мм рт. ст.	75,5±1,5	137,5±7,6 [^]	134,5±6,8 [^]
проММП-1, нг/мл	1,49±0,63	4,15±0,26* [#]	3,13±0,19*
ТІМП-1, нг/мл	364,60±4,10	406,20±5,50*	392,70±3,47*

Примітка. * p<0,05 та [^]p<0,001 – розбіжності з контрольною групою статистично достовірні; [#]p<0,05 – розбіжності між групами хворих статистично достовірні.

стерігалися достовірно збільшені значення проММП-1 не тільки в порівнянні з групою контролю, а і в порівнянні з хворими з 3-компонентним МС. Показник ТІМП-1 у цій групі мав достовірні відмінності лише з показником контрольної групи. У хворих з 3-компонентним МС середні значення проММП-1 і ТІМП-1 також перебільшували аналогічні значення контрольної групи (p<0,05).

Аналогічні результати отримані у хворих на АГ з метаболічними порушеннями (табл. 2). Так, рівень проММП-1 в групах хворих був достовірно вищим за контрольне

розвитку патологічних процесів у міокарді у вигляді його ремоделювання з подальшою дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). У зв'язку з цим проаналізовано рівні проММП-1 і ТІМП-1 в залежності від типу ремоделювання ЛШ (табл. 3).

Як видно із даних табл. 3, в усіх групах хворих спостерігалось достовірне збільшення систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), що обумовлено наявністю АГ у всіх хворих з МС.

Аналіз кожного типу ремоделювання міокарда показав, що у хворих з нормальною

Таблиця 2. Порівняльний аналіз активності проММП-1 та ТІМП-1 у хворих на АГ в комінації з інсулінорезистентністю (ІР) та ожирінням і осіб контрольної групи (M±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Група хворих з АГ+ІР (n=12)	Група хворих з АГ+Ож (n=12)
САТ, мм рт. ст.	117,50±2,90	162,80±9,07	159,20±8,07
ДАТ, мм рт. ст.	76,50±1,30	92,14±6,80	97,90±3,40
ПАТ, мм рт. ст.	48,20±3,20	70,70±5,23	61,20±7,06
АТ _{ср} , мм рт. ст.	75,50±1,50	119,10±7,60	115,80±6,80
проММП-1, нг/мл	1,49±0,63	2,95±0,78*	3,43±0,34*
ТІМП-1, нг/мл	364,60±4,10	389,30±2,80*	391,70±4,60*

Примітка. * p<0,05.

значення. У хворих з АГ+ІР він становив (2,95±0,78) нг/мл, а у хворих на АГ з ожирінням – (3,43±0,34) нг/мл. Між собою ці показники статистично не різнилися, але існували достовірні відмінності між середніми значеннями проММП-1 у хворих на АГ з інсулінорезистентністю та 4-компонентним МС. Показники ТІМП-1 у хворих на АГ з інсулінорезистентністю та на АГ з ожирінням достовірно перебільшували контрольні значення.

Результати проведених експериментальних досліджень вказують, що зниження рівня активності ММП-1 і підвищення рівня активності ТІМП-1 в плазмі крові сприяють

геометрією ЛШ (НГЛШ) середні показники маси міокарда ЛШ (ММЛШ) та індексу ММЛШ (іММЛШ), хоча і не перебільшували нормативних величин (по А. Ganaou), але були статистично більшими за аналогічні показники в групі контролю. Група хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ (КРЛШ) характеризувалась, нарівні зі збільшенням середніх показників ММЛШ та іММЛШ, також збільшеними середніми значеннями відносної товщини задньої стінки ЛШ (ВТЗСЛШ), відносної товщини міжшлуночкової перегородки (ВТМШП) та відносної товщини стінки ЛШ (ВТСЛШ). Найбільш яскраві результати спостерігались у хворих із

Таблиця 3. Рівень проММП-1, ТІМП-1, гемодинамічні показники та ехокардіографічні параметри ЛШ у хворих з метаболічними порушеннями в залежності від типу ремоделювання міокарда (M±m)

Показник	НГЛШ (n=27)	КРЛШ (n=25)	КГЛШ (n=13)	ЕГЛШ (n=11)	Контроль (n=20)
САТ, мм рт. ст	169,10±4,40 [^]	166,10±3,30 [^]	181,20±5,15 [^]	167,50±4,15 [^]	117,50±2,90
ДАТ, мм рт. ст.	102,10±2,50 [^]	100,90±2,80 [^]	101,20±2,21 [^]	105,70±5,70 [^]	76,50±1,30
Тривалість АГ, років	11,02±1,07	12,02±1,50	13,50±2,37	13,10±2,88	–
ПАТ, мм рт. ст.	67,20±2,90	65,20±2,70	80,60±4,01 [^]	62,50±4,92	48,20±3,20
ЗПСО	2,91±0,18	3,07±0,17	3,60±0,32*	2,27±0,10	2,71±0,20
ПЗПСО	5,51±0,34	5,71±0,36	7,59±1,12*	4,43±0,06	4,91±0,30
ФВ, %	62,80±1,15	65,1±1,03	62,90±2,05	56,10±2,20*	64,50±0,98
ММЛШ, г	161,60±3,56*	164,3±3,25*	199,80±6,56 [^]	224,8±10,6 [^]	122,60±4,60
іММЛШ, г/м ²	85,00±1,80*	87,8±1,9*	106,90±4,46 [^]	114,6±2,42 [^]	77,02±2,70
ВТЗСЛШ	0,41±0,003	0,48±0,006*	0,49±0,17*	0,38±0,01	0,38±0,006
ВТМШП	0,41±0,003	0,49±0,005*	0,51±0,02*	0,39±0,01	0,39±0,006
ВТСЛШ	0,40±0,003	0,49±0,006*	0,50±0,02*	0,38±0,02	0,39±0,011
проММП-1, нг/мл	2,43±0,15	3,31±0,10 [#]	5,33±0,29 [^]	8,14±0,14 [^]	1,49±0,63
ТІМП-1, нг/мл	373,03±3,35	405,40±2,67 [#]	427,0±5,41 [^]	453,02±9,40 [^]	364,40±4,10

Примітка. * p<0,05, # p<0,01 та ^ p<0,001 – розбіжності з контрольною групою статистично достовірні.

гіпертрофічними типами ремоделювання міокарда ЛШ. Так, в групі з концентричною гіпертрофією ЛШ (КГЛШ), в порівнянні з групою контролю, спостерігалися достовірне збільшення пульсового АТ (ПАТ), загального периферичного судинного опору (ЗПСО) та питомого загального периферичного судинного опору (ПЗПСО), а також ММЛШ, іММЛШ та ВТЗСЛШ, ВТМШП і ВТСЛШ. Група хворих з ексцентричною гіпертрофією ЛШ (ЕГЛШ) характеризувалась максимальними показниками ММЛШ та іММЛШ на фоні нормальних відносних величин товщини стінок ЛШ і зменшення фракції викиду (ФВ).

Плазмовий рівень проММП-1 і ТІМП-1 в усіх групах перебільшував аналогічні показники групи контролю та мав тенденцію до збільшення паралельно зі збільшенням ММЛШ. Так, у хворих з НГЛШ, хоча і не було статистично достовірних розбіжностей з аналогічними показниками контролю, та середні показники були дещо більшими. В групі хворих з КРЛШ відмінності рівнів проММП-1 та ТІМП-1 набувають статистичну достовірність з групою контролю (p<0,01). Та більш показові результати отримані в групах хворих з гіпертрофічними типами ремоделювання міокарда. Так, середні значення рівнів проММП-1 та ТІМП-1 в групах з КГЛШ і ЕГЛШ були максимальними.

З метою подальшого вивчення ролі системи ММП-1/ТІМП-1 в міокарді проаналізували

такі структурно-функціональні характеристики ЛШ, як кінцеві систолічний та діастолічний розміри та об'єми, а також ударний об'єм (УО), ударний індекс (УІ), хвилинний об'єм (ХО), серцевий індекс (СІ), в залежності від певного типу ремоделювання серцевого м'яза (табл. 4).

Не виявлено достовірних відмінностей між показниками в групі контролю та групі хворих з НГЛШ. У хворих з КРЛШ спостерігалась тенденція до зменшення усіх розмірів і об'ємів ЛШ (КДР, КСР, КДО та КСО) в порівнянні з показниками контрольної групи. Для хворих з ЕГЛШ була характерною зворотна ситуація – переважно збільшені показники розмірів і об'ємів, а також їх індексованих значень (іКДР, іКДО, іКСР, іКСО) та достовірно підвищені УО та УІ в порівнянні з контролем. Група хворих з КГЛШ займала проміжне положення між максимально збільшеними та зменшеними середніми значеннями в групах з КРЛШ та ЕГЛШ і мала достовірні відмінності з групою контролю лише у випадку іКДР.

Висновки

Отримані загальні характеристики кожного типу ремоделювання міокарда ЛШ співпадають з більшістю експериментальних даних попередніх досліджень, які віддають перевагу теорії клітинної трансформації в процесі структурно-геометричної перебудови

Таблиця 4. Ехокардіографічні параметри ЛШ у хворих з МС в залежності від типу ремоделювання міокарда ($M \pm m$)

Показники	НГЛШ (n=27)	КРЛШ (n=25)	КГЛШ (n=13)	ЕГЛШ (n=11)	Контроль (n=20)
УО, мл	81,10±2,70	71,20±2,49	72,10±4,97	102,00±8,9 [^]	69,70±2,13
УІ, мл/м ²	42,90±1,57	39,30±1,50	39,10±3,07	51,40±2,27 [#]	37,90±1,60
ХО, л/хв	6,52±0,28	5,80±0,22	6,34±0,50	7,41±0,27	6,43±0,54
СІ, л/м ²	3,45±0,15	3,19±0,15	3,44±0,31	3,78±0,09	3,14±0,19
КДР, см	5,19±0,05	4,75±0,06 [*]	4,86±0,13	6,01±0,32 [*]	5,15±0,08
КДО, мл	130,10±3,01	105,90±3,15	112,70±6,95	186,10±24,70 [*]	127,70±4,54
КСР, см	3,36±0,06	2,97±0,05	3,13±0,11	4,21±0,37	3,32±0,06
КСО, мл	46,60±2,1	34,60±1,66 [^]	40,30±3,59	82,2±16,1	45,40±2,29
iКДР, см/м ²	2,76±0,03	2,56±0,04 [*]	2,58±0,1 [*]	2,98±0,08 [*]	2,73±0,04
iКДО, мл/л ²	70,30±2,25	57,06±1,57	59,50±3,85	92,08±7,9 [^]	70,30±4,05
iКСР, см/м ²	1,78±0,03	1,60±0,03 [*]	1,66±0,09	2,13±0,06 [^]	1,76±0,03
iКСО, мл/м ²	26,40±1,32	20,30±1,55	21,50±2,24	40,10±5,04 [^]	26,30±1,8
iВМН, кПа/мм	52,30±2,17	44,40±1,2	47,50±1,54	58,24±3,18 [^]	47,80±3,3

Примітка. * $p < 0,05$, # $p < 0,01$, ^ $p < 0,001$ – розбіжності з контрольною групою статистично достовірні.

ЛШ. У хворих з наявністю МС, а також АГ з метаболічними порушеннями у вигляді інсулінорезистентності та ожиріння зниження рівня ММП-1 і підвищення рівня ТІМП-1 в плазмі крові супроводжуються ремоделюванням екстрацелюлярного матриксу міокарда з подальшим формуванням певного типу геометрії ЛШ. У свою чергу, спрямованість змін дистанційних маркерів фіб-

розу залежить від кількості та комбінацій ознак МС. У осіб з 4-компонентним МС частіше відмічалися гіпертрофічні типи (КГЛШ – 25 % та ЕГЛШ – 25 %) ремоделювання ЛШ у порівнянні з хворими з 3-компонентним МС (КГЛШ – 10 % та ЕГЛШ – 5 %). Встановлено чіткий позитивний взаємозв'язок між рівнями проММП-1, ТІМП-1 та показниками ММЛШ та іММЛШ.

Список літератури

1. Мітченко О.І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому / О.І. Мітченко // Нова медицина. – 2004. – № 4. – С. 20–24.
2. Мартынов А.И. Метаболический синдром: теоретические и практические аспекты / А.И. Мартынов, В.С. Зодионченко // Кардиология. – 2000. – № 8. – С. 77–80.
3. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases / F.S. Facchini, N. Hua, F. Abbasi, G.M. Reaven // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 3574–3578.
4. Reaven G.M. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease / G.M. Reaven // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 286–288.
5. Мітченко О.І. Менопаузальний метаболічний синдром / О.І. Мітченко // Нова медицина. – 2005. – № 4. – С. 18–23.
6. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications / K.J. Mather, A.E. Hunt, H.O. Steinberg [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 54–64.
7. Spinalle F.G. Matrix metalloproteinase inhibition during developing congestive heart failure in pigs, effects on left ventricular geometry and function / F.G. Spinalle // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85. – P. 364–376.
8. Defects in matrix metalloproteinase inhibitory stoichiometry and selective MMP induction in patients with nonischemic or ischemic dilated cardiomyopathy / M.L. Coker, J.L. Zellner, A.J. Crumbley, F.G. Spinalle // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 878. – P. 559–562.
9. Петрова Т.В. О взаимосвязи избыточной массы тела, артериальной гипертензии, гиперинсулинемии и нарушении толерантности к глюкозе / Т.В. Петрова, Р.И. Стрюк, И.П. Бобровицкий // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 30–33.

10. Despres J.P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? / J.P. Despres // Int. J. Obes. – 2003. – Vol. 27. – P. 22–24.

Е.А. Болокадзе

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Определена значительная роль системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевого ингибитора матриксных протеиназ (ТИМП) в ремоделировании внеклеточного матрикса у больных с метаболическим синдромом. У больных с наличием метаболического синдрома, а также АГ с метаболическими нарушениями в виде инсулинорезистентности и ожирения снижение уровня ММП-1 и повышение уровня ТИМП-1 в плазме крови сопровождаются ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса миокарда с последующим формированием определённого типа геометрии левого желудочка.

Ключевые слова: метаболический синдром, система матриксных металлопротеиназ, ремоделирование миокарда, артериальная гипертензия.

Е.О. Bolokadze

STATE OF THE SYSTEM OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND TISSUE INHIBITORS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

It was identified a significant role in the system of matrix metalloproteinases (MMP) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP) in the remodelling of extracellular of matrix in patients with metabolic syndrome. In patients with the presence of MS, as well as arterial hypertension, obesity and insulinresistance decrease in the level of MMP-1 and increase TIMP-1 in plasma is accompanied by heart remodelling with subsequent formation of a certain type geometry of the left ventricle

Key words: metabolic syndrome, matrix metalloproteinases, remodelling of myocardium, arterial hypertension.

Поступила 12.12.13