

СИСТЕМА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Г.А. АХМЕДОВА, Ш.Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ, Г.А. ДУШАНОВА, Т. АННАЕВ, Н.Б. РАХМАТОВА
Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИНИНГ РИВОЖЛАНИШ ЖАРАЁНИДА МАТРИКС МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАБИИЙ ТЎҚИМА ИНГИБИТОРЛАРИ ТИЗИМИ

Г.А. АХМЕДОВА, Ш.Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ, Г.А. ДУШАНОВА, Т. АННАЕВ, Н.Б. РАХМАТОВА
Самарканд Давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд

SYSTEM MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR NATURAL TISSUE INHIBITORS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HEART FAILURE

G.A. AKHMEDOVA, Sh.Kh. ZIYADULLAEV, G.A. DUSHANOVA,
T. ANNAYEV, N.B. RAXMATOVA

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - финальная стадия многих сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующаяся морфологическими и функциональными расстройствами сердца в ответ на повреждающие перегрузки и нейроэндокринные влияния. Отмечающийся рост числа больных с ХСН в экономически развитых странах связан в первую очередь с увеличением возраста больных, а так же существенным улучшением помощи больным с ишемической болезнью сердца и лечения коморбидных заболеваний. Распространенность клинически выраженной ХСН в популяции в общем составляет не менее 1,8-2,0%. У лиц старше 65 лет частота ХСН увеличивается до 7-11%. При этом именно ХСН является самой частой причиной госпитализации больных этого возраста, а экономические расходы на ее лечение многократно возрастают [15].

ХСН рассматривается как синдром, развивающийся вследствие нарушения систолической и/или диастолической функции миокарда [2]. В процессе формирования ХСН ткань миокарда претерпевает существенные перестройки, сопровождающиеся изменениями функций органа. Основной мишенью тканевой реконструкции являются кардиомиоциты и стромальные элементы. При изучении функции сердца большинство исследователей особое внимание уделяли кардиомиоцитам, а внеклеточный матрикс (ВМ) рассматривали как промежуточную среду, осуществляющую функции транспорта газов, ионов и метаболитов между цитоплазмой кардиомиоцитов и кровью. Работы последних лет убедительно показывают, что ВМ, как составной элемент стромы, выполняет не только функцию опоры для клеток, но и играет динамическую роль в метаболических процессах, влияющих на клеточную пролиферацию, дифференциацию, апоптоз, а также депонирует биологические активные факторы роста [4]. Дегградация компонентов ВМ осуществляется

матриксными металлопротеиназами (ММП), обладающими протеолитической активностью. ММП секретируются в межклеточное пространство и функционируют в физиологических условиях. ММП активно участвуют в процессах ремоделирования ВМ, разрушая такие его компоненты, как коллаген, эластин, фибронектин, гликозаминогликаны, что позволило считать эти ферменты эффекторами ремоделирования [1].

Исследования последних лет показали, что ВМ миокарда имеет весьма сложную организацию, собственную систему регуляции и воспроизведения, а также способен быстро реагировать на изменения нагрузки на сердце. Установлено, что изменение структуры ВМ имеет немаловажную роль в эмбриогенезе, ангиогенезе, инволюции тканей, заживлении ран, а также при патологических состояниях, связанных с дегградацией его белков [13,14]. Ряд проведенных исследований показывает, что ВМ играет независимую и существенную роль в прогрессировании сердечной недостаточности.

Ишемическое повреждение миокарда сопровождается некрозом кардиомиоцитов, на месте которых развивается репаративный фиброз, при этом появившиеся коллагеновые волокна заполняют место кардиомиоцитов. При воспалении характер фиброза, скорее всего, комбинированный, поскольку повреждаются как кардиомиоциты, так и сама коллагеновая сеть. В любом случае развитие фиброза в ВМ представляет неотъемлемую часть ремоделирования миокарда [1]. Повышение уровня циркулирующей ММП-2 обнаружено в сыворотке крови у больных с острым коронарным синдромом, её максимальный уровень отмечался при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии. Увеличение общей активности ММП установлено в миокарде больных с ДКМП; у пациентов с артериальной гипертензией выявлена прямая зависимость сывороточного уровня ММП-1 от показателей гемодинамики

правого желудочка [6]. Опубликованы результаты проспективного наблюдения за 1127 больными с коронарной болезнью сердца, у которых повышение концентрации ММП-9 в плазме крови коррелировало с летальным исходом. В этом и ряде других исследований отмечена высокая экспрессия металлопротеиназы-9 (ММП-9) у пациентов с ОКС, показано значение ее сывороточной концентрации как маркера воспаления, предиктора рестенозов и сердечно-сосудистой смертности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [4,8].

В исследованиях Е.Н. Егоровой и соавт. показано, что изменения компонентов системы ММР-ТИМР при ХСН происходят разнонаправленно. Так, концентрация ММР-9 у больных ХСН была выше, а уровень ТИМР-4 ниже по сравнению с контрольной группой. Такая же тенденция наблюдается при прогрессировании заболевания, причем у больных ХСН IIБ стадии концентрации ММР-9 достоверно выше, а ТИМР-4 ниже, чем при I стадии ХСН. Выявленное нарастание соотношения между ферментом и его ингибитором в системе ММР-9 –ТИМР-4, которое составило у больных ХСН I, IIА и IIБ стадий 14,8, 18,8 и 31,6 соответственно, произошло за счет увеличения концентрации ММР, уровень ТИМР при этом изменялся незначительно. Выявленные изменения охарактеризованы как дисбаланс в системе ферментов и ингибиторов, регулирующих морфофункциональное состояние экстрацеллюлярного матрикса миокарда, в котором высока степень экспрессии ММР-9 и ТИМР-4 [3].

Согласно данным Фрамингемского исследования, в котором оценивались уровни ТИМР-1 более чем у 100 лиц без ИБС и сердечной недостаточности, была обнаружена положительная корреляция концентраций ТИМР-1 с ММЛЖ, ТЗС ЛЖ, КСР, диаметром левого предсердия. В большинстве других исследований была подтверждена связь уровней ТИМР-1 с массой ЛЖ. В работах F.L. Li-Saw-Hee и соавт. (2000) при обследовании 32 больных с ГВ не было обнаружено значимых корреляций уровней ТИМР-1 с ММЛЖ. Необходимо отметить, что на такое различие результатов могли повлиять различный контингент и число больных, а также особенности статистической обработки материала. В исследовании F.L. Li-Saw-Hee применялся корреляционный анализ (метод Спирмена), во Фрамингемском исследовании корреляции были выявлены путем линейного регрессионного анализа. Только путем сравнения уровней ТИМР-1 в группах больных с увеличенным ИММЛЖ и в группе с нормальным ИММЛЖ (метод Манна-Уитни) была выявлена взаимосвязь этих показателей. Таким образом, по-видимому, именно регрессивный анализ и метод сравнения двух групп могут иметь большее значение при

обнаружении такой взаимосвязи (в соответствии с числом больных, при котором использование этих методов корректно).

Показано также, что тесно связанные с воспалением окислительные изменения в атеросклеротическом очаге за счет повышенной продукции макрофагами активных кислородных метаболитов, играют значимую роль в активации ММП и развитии нестабильной бляшки [3,11].

Исследованы изменения активности деструктивных ММП и их тканевого ингибитора при формировании атеросклеротического очага от стадии липидного пятна/полоски до нестабильной бляшки. Уровень ТИМП-1 в стабильных молодых и фиброзных бляшках и в нестабильных бляшках был ниже, чем в неизменной интиме (в 2,6, 2,0 и 2,1 раза соответственно) и липидных пятнах (в 2,2, 1,7 и 1,7 раза). Однако значимых различий этого показателя между нестабильными бляшками не было. ТИМП-1 является ингибитором ММП-1, ММП-9 и, связываясь с активным каталитическим центром ММП, блокирует их активность, образуя нековалентные комплексы (например, комплекс ТИМП-1/ММП-3) [11]. Активность ТИМП-1, в свою очередь, может ингибироваться повышенным уровнем ИЛ-8 [8,19], что согласуется с полученными результатами по уровню в бляшках ИЛ-8. Сниженное содержание ТИМП-1 в сформированных атеросклеротических бляшках (и стабильных и нестабильных) свидетельствует о большой потенциальной возможности ферментативной активности в них деструктивных ММП. Однако применительно к ММП-3 нами были получены несколько неожиданные результаты. Уровень ММП-3 (стромализин, разрушающий эластин, протеогликаны, фибронектин и др. оказался выше только в стабильных молодых бляшках, причем по сравнению как с неизменной интимой, так и с нестабильными бляшками (в 1,6 и 2,4 раза соответственно), что свидетельствует об отсутствии повышенной активности в них ТИМП-1.

Напротив, при исследовании содержания ММП-7 (матрилизин, разрушающий протеогликаны, фибронектин, лиминин, версикан и др. [19], которая не только проявляет собственную активность, но и является активатором про-ММП-9 (желатиназа, гидролизующая коллаген базальных мембран, выявлено их явное повышение именно в нестабильных бляшках по сравнению с неизменной интимой (в 4,3 и 2,7 раза соответственно), липидными пятнами (в 1,5 и 2,4 раза) и молодыми стабильными бляшками (в 1,4 и 2,1 раза). Таким образом, по мере развития атеросклеротического очага до стадии нестабильной бляшки, в нем снижается активность ТИМП-1 и повышаются уровни ММП-7 и ММП-9, что отражает повышенные процессы деструкции соединительно-тканного матрикса в нестабильной бляшке, в ее фиброзной

покрышке, приводя к ее истончению, иссечению, надрыву/разрыву. Выявлены корреляции концентрации в крови СРБ с содержанием в сосудистой стенке ММП-3, концентрации в крови ИЛ-8 с содержанием в сосудистой стенке а-ФНО и МСР-1. Концентрация в крови ММП-9 коррелировала с содержанием в сосудистой стенке ИЛ-1-РА, ИЛ-8, вч-СРБ, ЕМАР-II и МСР-1, а концентрация в крови ММП-3-только с содержанием в сосудистой стенке вч-СРБ. Это свидетельствует о том, что повышенная активность воспалительно-деструктивного процесса, характерная для нестабильных, но еще не осложненных атеросклеротических бляшек, скорее всего носит преимущественно локальный характер и, вероятно, слабо отражается на концентрации воспалительно-деструктивных биомаркеров в крови.

По результатам многоцентрового рандомизированного клинического исследования AetheroGene доказано, что повышенное экспрессия ММП-9 в 1-е и 7-е сутки течения острого ИМ независимо от других биологических маркеров (СРБ, фибриноген, ИЛ-6 и ИЛ-18) ассоциировалось с высоким риском внезапной сердечной смерти как в группе пациентов со стабильной формой ИБС, так и у больных острым ИМ. Высокая концентрация ММП-9, оцененная в 1-е сутки ИМnST, может выступать в качестве одного из маркеров высокого риска внезапной сердечной смерти больных ИМnST в период пребывания в стационаре. В недавно проведенных исследованиях [5] обнаружена тенденция к повышению уровня матриксной металлопротеиназы-9, ее тканевого ингибитора 1-го типа и их соотношения в сыворотке крови почти у всех больных каротидным атеросклерозом. Было прослежено, что прогрессирование роста атеросклеротической бляшки, приводящее к стенозу артерий, зависело от уровня матриксной металлопротеиназы-9, ее тканевого ингибитора 1-го типа, участвующих в обмене белков соединительной ткани сосудов.

Таким образом, исследований посвященных клинической значимости концентраций ММП и ТИММП, при ишемических повреждениях миокарда не очень много, что дает основание продолжению изысканий в данном направлении, для представления полной картины патогенетических механизмов постинфарктного ремоделирования, и принятию обоснованных лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению морфологических и функциональных расстройств сердца.

Литература:

1. Капелько В. И. Внеклеточный матрикс и его изменения при заболеваниях сердца / В. И. Капелько // Кардиология. 2010. Т. 40, №9. - С. 78-90.
2. Мареев В.Ю. Новые идеи в лечении хронической сердечной недостаточности. Инотропная

- стимуляция сердца в эру ингибиторов ангиотензин превращающего фермента и в-адреноблокаторов // Кардиология, 2001. 12.-С.4-13
3. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., и др. Окислительно-антиоксидантные изменения при формировании нестабильной атеросклеротической бляшки // Бюл эксперт биол.-2007.-№11.- С.500-503.
4. Соболева, Г.М. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль // Акушерство и гинекология. 2007. - №1. - С. 5 - 8.
5. Усманова Ч.А., Розыходжаева Г.А. Кардиология Ежемесячный научно-практический журнал // 2015.-Т.55, №9. - С.57-58.
6. Хежева Ф.М. Металлопротеиназная активность и её связь с массой миокарда и диастолической функцией сердца у больных артериальной гипертонией. Автореф. дисс. кан. наук. ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва. 2007 г.
7. Daskalopoulou S.S., Daskalopoulos M.E., Theocharis S. et al. Metallothionein exhesion in the high-risk carotid atherosclerotic plaque. Curr Med Res Opin 2007;23:659-670.
8. MMPs-Role in Cardiovascular Development and Disease Philip R. Brauer Frontiers In Bioscience, Landmark, 11, 447 - 478, January 1, 2006
9. Deschamps A. M., Spinale F. G. (2005) Matrix modulation and heart failure: new concepts question old beliefs. Curr. Opin. Cardiol. 20, 211–216.
10. Newby A.C. Dual role of matrix metalloproteinases in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. Physiol Rev 2006;85:1-31.
11. Puddu G.M., Graverо E., Arnone G. et al. Molecular aspects of atherogenesis: new insights and unsolved questions. J Biomed Science 2006;18:373-388.
12. Schulz R (2007) Intracellular targets of matrix metalloproteinase-2 in cardiac disease: Rationale and therapeutic approaches. Annu Rev Pharmacol Toxicol 47: 211–242.
13. Šimko F, Pelouch V, Torok J, Luptak I, Matuskova J, Pechanova O, Babal P: Protein remodeling of the heart ventricles in hereditary hypertriglyceridemic heart. J Biomed Sci 12, 2007, 103-111.
14. Vanhoutte D, Schellings M, Pinto Y, Heymans S. Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: a temporal and spatial window. Cardiovasc Res. 2006;69:604–613.
15. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC./ J.J. McMurray [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2012. – Vol. 14 (8). – P. 803-869.