

5. Namsaraeva O.D., Bykov Y.N. Depressive and motor disorders in rehabilitation of patients after cerebral ischemic stroke // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2009. – Vol. 84. №1. – P.53-56. (in Russian)
6. Rudnev V.A., Okladnikov V.I., Bykov Y.N. Referent biological adaptation in rehabilitation of patients with ischemic stroke // *Nevrologicheskij Zhurnal*. – 2003. – Vol. 8. №2. – P.18-21. (in Russian)
7. Sayutina S.B., Shprakh V.V., Blokhina I.A. Vascular parkinsonism // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2011. – Vol. 105. №6. – P.13-16. (in Russian)
8. Fajzulin E.R., Bykov Y.N. Rehabilitation in patients with cerebral ischemic stroke in out-patient department // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2009. – Vol. 88. №5. – P.20-23. (in Russian)
9. Stock V.N., Ivanov-Smolensk I.A., Levin O.S. Extrapyramidal disorders: Guidelines for diagnosis and treatment. – Moscow: MED-press Inform 2002. – P.503-519. (in Russian)
10. Yahno N.N., Hatiashvili I.T. Parkinsonism: clinical features, diagnosis and differential diagnosis // *Russkij Medicinskij Zhurnal*. – 2002. – Vol. 10. №12-13. – P.527-532. (in Russian)
11. Baloh R.W., Vinters H.V. White matter lesions and disequilibrium in older people, II: clinicopathological correlation // *Arch Neurol*. – 1995. – Vol. 52. – P.975-998.
12. Baloh R.W., Yue Q., Socotch T.M., Jacobson K.M. White matter lesions and disequilibrium in older people, I: case-control comparison // *Arch Neurol*. – 1995. – Vol. 52. – P.70-974.
13. Bonuccelli U., Antonio P.D., Del Dotto P., et al. The elusive vascular parkinsonism // *Neurology*. – 1995. – Vol. 45 (suppl 4). – P.33-94.
14. Hani T.S. Benamer, Donald G. Grosset Vascular parkinsonism: a clinical review // *Eur Neurol*. – 2009. – Vol. 61. №1. – P.11-15.
15. Hu G., Jousilahti P., Bidel S., et al. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. №4. – P.842-847.
16. Huang Z., Jacewicz M., Pfeiffer R.F. Anticardiolipin antibody in vascular parkinsonism // *Mov Disord*. – 2002. – Vol. 17. №5. – P.992-997.
17. Jellinger K.A. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia // *Acta Neuropathol (Berl)*. – 2007. – Vol. 113. №4. – P.349-388.
18. Jellinger K.A. Vascular parkinsonism Comments on Sibon et al. // *J. Neurol*. – 2005. – Vol. 252. №12. – P.513-524.
19. Marks M.H., Sage J.I., Walters A.S., et al. Binswanger's disease presenting as levodopa-responsive parkinsonism: clinicopathological study of three cases. // *Mov Disord*. – 1995. – Vol. 10. – P.450-454.
20. Reider-Groswasser I., Bornstein N.M., Korczyn A.D. Parkinsonism in patients with lacunar infarcts of the basal ganglia. // *European Neurol*. – 1995. – Vol. 35. – P.46-49.
21. Schmidtke K., Hull M. Cerebral small vessel disease: how does it progress? // *J Neurol Sci*. – 2005. – Vol. 229-230. – P.13-20.
22. Scigliano G., Musicco M., Soliveri P., et al. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. №5. – P.1184-1188.
23. Thompson P.D., Marsden C.D. Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease // *Mov Disord*. – 1987. – Vol. 2. – P.1-8.
24. Zijlmans J.C., Daniel S.E., Hughes A.J., et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism including clinical criteria for diagnosis // *Mov. Disord*. – 2004. – Vol. 19. – P.630-640.

Информация об авторах:

Федотова Светлана Леонидовна – аспирант, e-mail: sweetlanka3@rambler.ru; Быков Юрий Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней, e-mail: bykov1971@mail.ru

Information About the Authors:

Fedotov Svetlana L. – graduate student, e-mail: sweetlanka3@rambler.ru; Bykov Yuri Nikolayevich – Head of Department, PhD, MD, professor, 664003, Krasnogo Vosstania st., 1, Irkutsk State Medical University, Department of Nervous Diseases, e-mail: bykov1971@mail.ru

© ГОВОРИН А.В., РАЦИНА Е.В., СОКОЛОВА Н.А. – 2014
УДК 616.12-008.46:616.12-009.72:616.127-005.8

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Анатолий Васильевич Говорин, Екатерина Владимировна Рацина, Наталья Анатольевна Соколова
(Читинская государственная медицинская академия, ректор – проф., д.м.н. А.В. Говорин, кафедра факультетской терапии, зав. – проф., д.м.н. А.В. Говорин)

Резюме. В статье представлен обзор изменений показателей матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ при различных формах ишемической болезни сердца: инфаркте миокарда, стабильной стенокардии, остром коронарном синдроме и хронической сердечной недостаточности. Также статья содержит собственные данные авторов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь, сердца, матриксная металлопротеиназа, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ.

CHANGES IN MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN DIFFERENT FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

A. Govorin, E. Ratsina, N. Sokolova
(Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. The review of changes in the values of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in different forms of ischemic heart disease is presented in this article. This changes are considered in myocardial infarction, stable angina, acute coronary syndrome and congestive heart failure. The article also contains own data of the authors.

Key words: ischemic heart disease, matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации продолжает оставаться доста- точно высокой. Так, в 2009 г. число умерших от болез- ней кровообращения 1136661 или 1 случай из 1,8 [6].

Несмотря на современные достижения в понимании механизмов развития и закономерностей поражения сердечно-сосудистой системы, многие вопросы требуют изучения. В последние годы интерес исследователей вызывает система соединительной ткани и ее роль в патогенезе ИБС и, особенно, ее участие в механизмах поражения миокарда при острых формах коронарных событий.

Как известно, миокард образован кардиомиоцитами и внеклеточным матриксом (ВМ) [1].

Внеклеточный матрикс – коллагеновая сеть, связывающая в единое целое кардиомиоциты, фибробласты, сосуды и нервы. ВМ имеет собственную систему регуляции и воспроизведения, он способен быстро реагировать на изменение нагрузки на сердце. Именно за счет сохранившихся в зоне ишемии фибробластов обеспечиваются процессы репарации с образованием рубца в месте некроза миокарда. Также ВМ играет роль в remodelировании миокарда при различной патологии сердца.

Основу ВМ составляет коллагеновая сеть. Большая часть коллагеновых волокон образована коллагенами I и III типов [1]. Кроме них, ВМ содержит коллаген IV типа, локализованный в сосудистой стенке, его содержание играет ключевую роль в определении механических свойств сосудов. Кроме коллагенов, компонентами ВМ являются фибронектин, мирозин, гликозаминогликаны и эластины. Обновление состава ВМ происходит, по-видимому, постоянно. Синтез коллагена осуществляется фибробластами, активированными тканевым фактором роста ($TGF-\beta_1$), который выделяется активированными макрофагами, а также ангиотензинами I и II. Содержание коллагена в ВМ находится под контролем ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1,14], компоненты которой циркулируют в крови или находятся в тканях. Показано, что в культуре фибробластов сердца человека ангиотензин II стимулирует синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и самого коллагена, а также он снижает активность металлопротеиназ. Так Y. Sakata [30] на примере крыс, у которых провоцировали развитие артериальной гипертензии избытком соли в рационе, показано, что применение ингибиторов АПФ оказывает тормозящее действие на металлопротеиназы, предотвращая тем самым remodelирование и дисфункцию левого желудочка. Простагландин E_2 , наоборот, повышает активность металлопротеиназ и подавляет синтез коллагена. Также процесс обновления структур ВМ находится под контролем гормонов надпочечников (дезоксикортикостерон и альдостерон), эстрогенов и гормона роста, которые активируют синтез коллагена.

Распад белков внеклеточного матрикса обеспечивается металлопротеиназами (ММР) [2,11,14,19].

Металлопротеиназа – протеолитический фермент, относящийся к группе катепсинов [14,29]. Описано более 20 членов семейства ММР [2,14,19], которые в зависимости от свойств и субстратной специфичности делятся на 4 подсемейства: коллагеназы (ММР-1), стромелизины, желатиназы (ММР-2 и ММР-9) и мембраносвязанные ММР. Все ММР обладают следующими функциональными особенностями: разрушают компоненты ВМ; выделяются в латентной форме и требуют активации своей протеолитической активности; содержат Zn^{2+} в активной форме; нуждаются в кальции для стабильности; функционируют при нейтральных значениях pH; ингибируются специфическими ингибиторами матриксных металлопротеиназ (TIMPs), которых выделено 4 варианта (TIMP-1, 2, 3 и 4).

Регуляция активности ММРs осуществляется на трех уровнях: индукция экспрессии, активация латентных форм, ингибирование TIMPs [14]. Активация синтеза ММРs на уровне транскрипции осуществляется различными провоспалительными цитокинами и факторами роста, такими как IL-1, IL-6, TNF, эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и основной фактор роста фибробластов

(bFGF). Прямой контакт клетка-клетка может быть дополнительным регулятором экспрессии ММРs в атеросклеротической бляшке [13]. Активированные Т-клетки играют ключевую роль в индукции экспрессии ММР-1, ММР-3, ММР-9, ММР-11 в макрофагах и гладкомышечных клетках сосудов. Все ММРs синтезируются в виде неактивных проферментов и для деградации компонентов ВМ необходима их активация, которая осуществляется следующими ферментами: плазмин, трипсин, химазы, эластаза и калликреин. Среди них плазмин является самым мощным активатором большинства ММРs [23]. Также активность ММРs контролируется TIMPs [2,14]. Экспрессия TIMPs контролируется меньшим числом цитокинов и факторов роста. Так, индукция синтеза TIMP-1 осуществляется IL-10 [20], а TIMP-3 – тромбоцитарным фактором роста (PDGF) и трансформирующими факторами роста 5, 7 (TGF-5, 7).

Именно нарушение баланса между ММР и TIMP (соответственно между синтезом и распадом внеклеточного коллагена) обуславливает те или иные типы remodelирования миокарда при различных заболеваниях сердца.

ММР и TIMP при инфаркте миокарда. В инфарцированной зоне погибают как кардиомиоциты, так и компоненты внеклеточного матрикса. Проникающие в очаг нейтрофилы являются источником плазминогена, который переходит в плазмин, активирующий латентные ММРs [1]. Одновременно плазмин ингибирует активность TIMPs. Под действием ММРs происходит распад погибших компонентов внеклеточного матрикса. Часть макрофагов в зоне повреждения начинают вырабатывать ангиотензиноген и АПФ. Под влиянием образовавшегося ангиотензина II стимулируется экспрессия TGF- β , который активирует фибробласты и подавляет активность нейтрофилов. Таким образом, происходит ингибирование ММРs, и активация синтеза новой коллагеновой сети. Синтез коллагена полностью активирован уже через 2 дня после инфаркта миокарда, при этом полностью ингибирована активность ММРs, которые вновь начинают свою работу к 7-м суткам, регулируя количество синтезируемого коллагена для предотвращения избыточного фиброза [32].

В работе Н.М. Лупач и соавт. [2] отмечено, что концентрация комплекса ММР-9/TIMP-1 при инфаркте миокарда увеличивалась в 3,7 раза по сравнению с контрольной группой. При оценке динамики ММРs в период пребывания в стационаре установлено, что уровни ММР-1,3,9 на 12-е сутки инфаркта миокарда оказались в 1,1-1,6 раза ($p < 0,05$) выше, чем в 1-е сутки заболевания. При сравнительном анализе концентраций ММРs в сыворотке крови между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом определено, что у пациентов с неблагоприятным исходом в 1-е и 12-е сутки инфаркта миокарда регистрируются более высокие медианные концентрации ММР-3 и 9. При этом значимые различия между группами получены только для ММР-9 [3].

P-Y. Cheung и соавт. [10] показали, что повышение уровня ММР-2 наблюдается уже в первые 20 минут ишемии, достигает пика в течение первой минуты реперфузии. Причем, чем дольше была ишемия, тем более высокий был уровень ММР-2 и тем хуже было восстановление механической функции сердца после реперфузии. Похожие данные получены и в работе Lalu M.M. и соавт. [21]. C.J. Schulze [31] на примере изолированного сердца крыс отмечено снижение уровня TIMP-4 и повышение активности ММР в зонах ишемии-реперфузии, что подтверждается в работе J.P.M. Cleutjens и соавт. [11]. Также была выявлена зависимость степени снижения TIMP-4 от времени ишемии.

При изучении динамики ММР-2 и ММР-9 и их связи с эхокардиографическими параметрами функции и remodelирования левого желудочка Kelly D. и соавт. [18] показано, что уровень ММР-2 в периоды 0-12, 12-24, 24-48, 48-72, 72-96 и более 96 часов был примерно одинаков,

но выше по сравнению с контролем и никак не коррелировал с эхокардиографическими параметрами функции левого желудочка. Максимальный уровень ММР-9 был отмечен в период 0-12 ч, а в последующие периоды оставался на примерно одном уровне (плато). Более высокий максимальный уровень ММР-9 сочетался с низкой фракцией выброса левого желудочка при поступлении и с большими изменениями в конечно-диастолическом объеме левого желудочка при поступлении и при выписке, в то время как более высокий уровень плато ММР-9 коррелировал с относительной сохранностью функции левого желудочка (увеличение фракции выброса) и меньшими изменениями в конечно-систолическом и конечно-диастолическом объемах левого желудочка при поступлении и при выписке.

Нами изучены показатели ММР-9 и ТИМР-1в динамике у больных острым трансмуральным переднебоковым инфарктом миокарда, осложненным аневризмой.

Содержание в сыворотке крови ММР-9 у больных ИМ без аневризмы в 1-3-и сутки составило 229,8 [120,7; 246,5] нг/мл, что превышает показатели контроля более, чем в 8 раз. В динамике к 10-12-му дню наблюдалось снижение ММР-9 до 104,7 [69,9; 243,8] нг/мл, однако к 18-22-му дню вновь отмечалось значительное ее повышение до 237,3 [90; 247,7] нг/мл.

У больных ИМ с аневризмой в 1-3 сутки содержание ММР-9 в сыворотке крови увеличивалось незначительно (превышало показатели здоровых лиц в 1,5 раза) и сохранялось на таком же уровне к 10-12-му дню. К 18-22-му дню содержание ММР-9 повышалось более значительно до 159,2 [75,2; 241,9] нг/мл.

ТИМР-1 у больных ИМ без аневризмы в 1-3-и сутки составило 698,9 [434,6; 736,3] нг/мл, что меньше показателей здоровых лиц. В дальнейшем отмечалось нарастание содержания ТИМР-1 в сыворотке крови: на 10-12-е сутки – до 787,1 [611,3; 1133,5] нг/мл, а на 18-22-е сутки – до 942,3 [542,5; 1535,2] нг/мл.

У больных ИМ с аневризмой содержание ТИМР-1 в сыворотке крови в 1-3 сутки было максимальным и составляло 3629,5 [1852,7; 10129,5] нг/мл, что превышало показатели контроля в 4,5 раза. К 10-12-му дню уровень ТИМР-1 несколько уменьшился, однако оставался повышенным. И лишь к 18-22-му дню отмечалось существенное снижение содержания ТИМР-1 до 999,2 [756,5; 1113] нг/мл, что сопоставимо с показателями ТИМР-1 в группе больных ИМ без аневризмы в эти сроки.

Таким образом, выявленное у больных ИМ с аневризмой незначительное повышение уровня ММР-9 в I и II периоде репаративного процесса до 45,4 [35,7; 64,7] нг/мл и 42,7 [28,5; 69,1] нг/мл соответственно, с максимальным уровнем ТИМР-1 (3629,5 [1852,7; 10129,5] нг/мл и 2343,2 [987,6; 3975] нг/мл) в эти же сроки свидетельствует об ингибировании процессов протеолиза коллагена, гликозаминогликанов, что, возможно, указывает на замедление процессов утилизации поврежденных компонентов внеклеточного матрикса в зоне ишемии, а это, в свою очередь, ведет к отсрочке процессов репарации. Гибель кардиомиоцитов и компонентов внеклеточного матрикса в зоне повреждения приводит к взбуханию части ЛЖ, которое устраняется по мере заместительного фиброза. Однако в случае замедления процессов репарации данное изменение геометрии ЛЖ закрепляется, и формируется аневризма ЛЖ.

ММРs и ТИМРs при стабильной стенокардии. Комплекс ММР-9/ТИМР-1 превышает показатели здоровых лиц при стабильной стенокардии с ХСН 2, 3 ФК, при этом увеличение ММР-9/ТИМР-1 пропорционально классу тяжести стенокардии [5]. Наибольшего уровня ММР-9/ТИМР-1 достигает в группе больных с нестабильной стенокардией. Высокий уровень ММР-9 наряду с С-реактивным белком является фактором риска быстрого прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий и ухудшения функционального класса стабильной стенокардии [35].

Также у пациентов со стабильной стенокардией обнаружено, что высокие уровни ММРs и ТИМРs могут быть маркерами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в будущем, как, например, высокий уровень ТИМР-1 [19,25,33]. Показатели ММР-8 в атеросклеротической бляшке, извлеченной из сонной артерии при каротидной эндартерэктомии, связаны с системными сердечной сосудистыми исходами (смерть, нефатальные сердечно-сосудистые события) при дальнейшем наблюдении [28].

ММРs и ТИМРs при остром коронарном синдроме. Острый коронарный синдром начинается с разрыва атеросклеротической бляшки, что приводит к интракоронарному тромбозу и стенозу или окклюзии, в результате чего происходит повреждение миокарда. Уже в первые 20 мин. ишемии происходит активация ММРs и снижение активности ТИМРs [10]. У пациентов с нестабильной стенокардией уровень ММР-2 и ММР-9 в крови, выделенной из аорты и коронарного синуса, выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией и здоровых лиц [12]. Kai H. и соавт. при наблюдении пациентов с острым коронарным синдромом также было отмечено повышение уровней ММР-2 и ММР-9 по сравнению с контролем уже в первый день коронарного события [16], что подтверждается и другими исследователями [14]. В работе Inokubo Y. и соавт. [15] показано повышение уровня ММР-9 и ТИМР-1 у пациентов с острым коронарным синдромом.

ММРs и ТИМРs и сердечная недостаточность. Путь ремоделирования внеклеточного матрикса, в частности в постинфарктном периоде, определяет ремоделирование левого желудочка в целом, от чего будет зависеть систолическая функция левого желудочка и степень выраженности ХСН у пациента.

В спровоцированных моделях ХСН у мышей [17] показано, что развитие сердечной недостаточности сопровождается снижением уровня ТИМР-2, ведущим к усилению сердечной дисфункции и ремоделированию в результате избыточной деятельности ММРs. Эти данные находят подтверждение и в других работах [29].

В работе Vanfi C. и соавт. [8] отмечено значительное повышение уровня ММР-2 и ММР-9 у пациентов с тяжелой ХСН (причиной которой была дилатационная, идиопатическая или ишемическая кардиомиопатия) по сравнению с лицами контрольной группы. При этом уровень ТИМР-1 был ниже, чем в контрольной группе.

При исследовании ММРs и ТИМРs при ишемической и дилатационной кардиомиопатиях Y.Y. Li и соавт. [24] было выявлено значительное снижение экспрессии ТИМР-1 и ТИМР-3, наряду с повышением протеазной активности ММР-9. При неишемической и дилатационной кардиомиопатиях в сыворотке крови из коронарного синуса отмечается также повышение уровня ММР-2 и ММР-3 [27].

Таким образом, при систолической сердечной недостаточности происходит гиперактивация ММРs вследствие недостаточности ингибирующего влияния ТИМРs, что ведет к избыточному распаду компонентов внеклеточного матрикса, который выполняет в том числе и функцию «каркаса» сердца. В итоге развивается дилатация левого желудочка и усугубляются проявления сердечной недостаточности.

При диастолической же сердечной недостаточности, наиболее ярко выраженной при гипертонической болезни, рестриктивной и гипертрофической кардиомиопатиях, наблюдается несколько иная картина.

При исследовании активности ММР у больных с артериальной гипертензией и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий была выявлена прямая корреляционная связь между содержанием ТИМР-1 и толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу, а концентрация ТИМР-1 у больных с увеличенным индексом массы миокарда левого желудочка была значимо выше, чем у больных с нормальной массой миокарда [4]. Также повышение сывороточных концентраций ТИМР-

1 ассоциировалось с прогностически неблагоприятными типами ремоделирования левого желудочка (эксцентрическая гипертрофия левого желудочка и концентрическое ремоделирование левого желудочка).

С. Laviades и соавт. [22] показано повышение уровня TIMP-1 и снижение уровней MMP-1 и комплекса MMP-1/TIMP-1 у больных с гипертонической болезнью по сравнению со здоровыми лицами. В работе С. Brilla и соавт. [9] также отмечено снижение активности MMP-1 у пациентов с гипертонической болезнью.

В работе S.H. Ahmed [7] показано, что у пациентов с артериальной гипертензией, но без гипертрофии левого желудочка и без клиники ХСН, существенных изменений в уровнях MMP-2, MMP-9, MMP-13 и TIMP-1, TIMP-2 при сравнении со здоровыми лицами не было. У пациентов же с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка отмечалось снижение уровней MMP-2 и MMP-13 и повышение уровня MMP-9. При сочетании артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка и ХСН отмечалось возрастание уровня TIMP-1, причем TIMP-1 > 1200 нг/мл было предиктором ХСН.

R. Martos и соавт. [26] при исследовании 86 больных с артериальной гипертензией с и без диастолической сердечной недостаточности показали, что уровни MMP-2 и MMP-9 были выше у пациентов с диастолической ХСН, чем у пациентов без таковой. Причем, уровень повыше-

ния MMP-2 сочетался с более серьезным уровнем диастолической дисфункции.

При исследовании пациентов с признаками сердечной недостаточности и нормальной фракцией выброса была выявлена повышенная жесткость левого желудочка, что ассоциировалось с повышенным уровнем (150%) TIMP-1 [34].

Таким образом, у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью интенсивность утилизации внеклеточного коллагена снижена и недостаточно уравновешивает повышенный синтез коллагена, что приводит к избыточному фиброзу сердца. Следовательно гипертрофия (утолщение) стенки левого желудочка происходит не только за счет гипертрофии кардиомиоцитов, но и за счет избыточного фиброза, что ухудшает функцию левого желудочка и ведет к развитию диастолической сердечной недостаточности.

Таким образом, система MMPs и TIMPs ярко отражает все процессы, происходящие во внеклеточном матриксе миокарда при различных формах ИБС, в конечном итоге приводящие к тем или иным клиническим проявлениям. Исследуя эти показатели в динамике, можно предполагать ту или иную модель ремоделирования левого желудочка, а также использовать их в качестве возможных маркеров неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца // Кардиология. – 2000. – №9. – С.76-90.
2. Лунач Н.М., Хлудеева Е.А., Потапов В.Н. и др. Матриксные металлопротеиназы, оксидатный статус и дисфункция эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – №4. – С.71-74.
3. Печерина Т.Б., Груздева О.В., Капиталап В.В. и др. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре // Кардиология. – 2013. – №6. – С.18-24.
4. Хежева Ф.М., Мазур Н.А., Масенко В.П. Активность металлопротеиназы крови у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // Кардиология. – 2007. – №12. – С.10-14.
5. Хлудеева Е.А., Лунач Н.М., Потапов В.Н. и др. Состояние оксидантного статуса и уровень матриксных металлопротеиназ у больных с различными формами ишемической болезни сердца // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2007. – №25. – С.71-74.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. – №6. – С.5-10.
7. Ahmed S.H., Clark L.L., Pennington W.R., et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease // Circulation. – 2006. – №113. – P.2089-2096.
8. Banfi C., Cavalca V., Veglia F., et al. Neurohormonal activation is associated with increased levels of plasma matrix metalloproteinase-2 in human heart failure // European Heart Journal. – 2005. – №26. – P.481-488.
9. Brilla C.C., Moderer S., Salge U., Heidmann H.H. Collagenolytic activity in left ventricular endomyocardial biopsies of patients with hypertensive heart disease or hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 1994. – №90. – P.1-264.
10. Cheung P-Y, Sawicki G., Wozniak M., et al. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart // Circulation. – 2000. – Vol. 15. №101. – P.1833-1839.
11. Cleutjens J.P.M., Kandala J.C., Guarda E., et al. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 1995. – Vol. 6. №27. – P.1281-1292.
12. Gresele P., Falcinelli E., Loffredo F., et al. Platelets release matrix metalloproteinase-2 in the coronary circulation of patients with acute coronary syndromes: possible role in sustained platelet activation // European Heart Journal. – 2011. – №32. – P.316-325.
13. Hojo Y., Ikeda U., Takahashi M., et al. Matrix metalloproteinase-1 expression by interaction between monocytes and vascular endothelial cells // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2000. – Vol. 8. №32. – P.1459-1468.
14. Ikeda U., Shimuda K. Matrix metalloproteinases and coronary artery disease // Clinical Cardiology. – 2003. – №26. – P.55-59.
15. Inokubo Y., Hanada H., Ishizaka H., et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome // Am Heart J. – 2001. – №141. – P.211-217.
16. Kai H., Ikeda H., Yasukawa H., et al. Peripheral Blood Levels of Matrix Metalloproteinases-2 and -9 Are Elevated in Patients With Acute Coronary Syndromes // JACC. – 1998. – №32. – P.368-372.
17. Kandalam V., Basu R., Moore L., et al. Lack of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 leads to exacerbated left ventricular dysfunction and adverse extracellular matrix remodeling in response to biomechanical stress // Circulation. – 2011. – №124. – P.2094-2105.
18. Kelly D., Cockerill G., Ng L.L., et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study // European Heart Journal. – 2007. – №28. – P.711-718.
19. Kelly D., Khan S.Q., Thompson M., et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction // European Heart Journal. – 2008. – №29. – P.2116-2124.
20. Lacraz S., Nicod L.P., Chicheportiche R., et al. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes // Journal of Clinical Investigation. – 1995. – №96. – P.2304-2310.
21. Lalu M.M., Pasini E., Schulze C.J., et al. Ischaemia-reperfusion injury activates matrix metalloproteinases in the human heart // European Heart Journal. – 2005. – №26. – P.27-35.
22. Laviades C., Varo N., Fernandez J., et al. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension // Circulation. – 1998. – №98. – P.535-540.
23. Lijnen H.R. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling // Thrombosis and Haemostasis. – 2001. – №86. – P.324-333.
24. Li Y.Y., Feldman A.M., Sun Y., et al. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart // Circulation. – 1998. – №98. – P.1728-1734.
25. Lubos E., Schnabel R., Rupperecht H.J., et al. Prognostic

value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study // *European Heart Journal*. – 2006. – №27. – P.150-156.

26. Martos R., Baugh J., Ledwidge M., et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction // *Circulation*. – 2007. – №115. – P.888-895.

27. Ohtsuka T., Nagai T., Nishimura K., et al. Serum profiles of matrix metalloproteinases in the coronary sinus in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: relationship with left ventricular performance // *Circulation*. – 2009. – №118. – P.867.

28. Peeters W., Moll F.L., Vink A., et al. Collagenase matrix metalloproteinase-8 expressed in atherosclerotic carotid plaques is associated with systemic cardiovascular outcome // *European Heart Journal*. – 2011. – №32. – P.2314-2325.

29. Peterson T., Hallak H., Johnson L., et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure // *Circulation*. – 2001. – №103. – P.2303-2309.

30. Sakata Y., Yamamoto K., Mano T., et al. Activation of matrix metalloproteinases precedes left ventricular remodeling in

hypertensive heart failure rats: its inhibition as a primary effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor // *Circulation*. – 2004. – Vol. 17. №109. – P.2143-2149.

31. Schulze C.J., Wang W., Suarez-Pinzon W.L., et al. Imbalance between tissue inhibitor of metalloproteinase-4 and matrix metalloproteinases during acute myocardial ischemia-reperfusion injury // *Circulation*. – 2003. – Vol. 19. №107. – P.2487-2492.

32. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function // *Physiol Rev*. – 2007. – №87. – P.1285-1342.

33. Sundström J., Evans J.C., Benjamin E.J., et al. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study // *European Heart Journal*. – 2004. – №25. – P.1509-1516.

34. Westermann D., Kasner M., Lettau O., et al. Influence of cardiac inflammation and extracellular matrix regulation on diastolic dysfunction in patients with heart failure with normal ejection // *Circulation*. – 2008. – №118. – P.1021.

35. Zouridakis E., Avanzas P., Arroyo-Espiguero R., et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris // *Circulation*. – 2004. – №110. – P.1747-1753.

REFERENCES

1. Kapelko V.I. Myocardial extracellular matrix and its changes in heart diseases // *Kardiologija*. – 2000. – №9. – P.76-90. (in Russian)

2. Lupach N.M., Hludieva E.A., Potapov V.N., et al. Matrix metalloproteinases, oxidative status and endothelium dysfunction in persons with hypercholesterolemia and in patients with various forms of ischemic heart disease // *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. – 2010. – №4. – P.71-74. (in Russian)

3. Pecherina T.B., Gruzdeva O.V., Kashtalov V.V., et al. The role of matrix metalloproteinases in assessment of prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction during hospital stay // *Kardiologija*. – 2013. – №6. – P.18-24. (in Russian)

4. Khezheva F.M., Mazur N.A., Masenko V.P. Metalloproteinase activity of the blood in patients with arterial hypertension with paroxysmal form of atrial fibrillation // *Kardiologija*. – 2007. – №12. – P.10-14. (in Russian)

5. Hludieva E.A., Lupach N.M., Potapov V.N., et al. Oxidative status and matrix metalloproteinases level in coronary heart disease patients // *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija*. – 2007. – №25. – P.71-74. (in Russian)

6. Shalnova S.A., Deev A.D. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data // *Kardiologijarnaja terapija i profilaktika*. – 2011. – Vol. 10. №6. – P.5-10. (in Russian)

7. Ahmed S.H., Clark L.L., Pennington W.R., et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease // *Circulation*. – 2006. – №113. – P.2089-2096.

8. Banfi C., Cavalca V., Veglia F., et al. Neurohormonal activation is associated with increased levels of plasma matrix metalloproteinase-2 in human heart failure // *European Heart Journal*. – 2005. – №26. – P.481-488.

9. Brilla C.C., Moderer S., Salge U., Heidmann H.H. Collagenolytic activity in left ventricular endomyocardial biopsies of patients with hypertensive heart disease or hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. – 1994. – №90. – P.1-264.

10. Cheung P.-Y., Sawicki G., Wozniak M., et al. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart // *Circulation*. – 2000. – Vol. 15. №101. – P.1833-1839.

11. Cleutjens J.P.M., Kandala J.C., Guarda E., et al. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 1995. – Vol. 6. №27. – P.1281-1292.

12. Gresele P., Falcinelli E., Loffredo F., et al. Platelets release matrix metalloproteinase-2 in the coronary circulation of patients with acute coronary syndromes: possible role in sustained platelet activation // *European Heart Journal*. – 2011. – №32. – P.316-325.

13. Hojo Y., Ikeda U., Takahashi M., et al. Matrix metalloproteinase-1 expression by interaction between monocytes and vascular endothelial cells // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2000. – Vol. 8. №32. – P.1459-1468.

14. Ikeda U., Shimuda K. Matrix metalloproteinases and coronary artery disease // *Clinical Cardiology*. – 2003. – №26. –

P.55-59.

15. Inokubo Y., Hanada H., Ishizaka H., et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome // *Am Heart J*. – 2001. – №141. – P.211-217.

16. Kai H., Ikeda H., Yasukawa H., et al. Peripheral Blood Levels of Matrix Metalloproteinases-2 and -9 Are Elevated in Patients With Acute Coronary Syndromes // *JACC*. – 1998. – №32. – P.368-372.

17. Kandalam V., Basu R., Moore L., et al. Lack of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 leads to exacerbated left ventricular dysfunction and adverse extracellular matrix remodeling in response to biomechanical stress // *Circulation*. – 2011. – №124. – P.2094-2105.

18. Kelly D., Cockerill G., Ng L.L., et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study // *European Heart Journal*. – 2007. – №28. – P.711-718.

19. Kelly D., Khan S.Q., Thompson M., et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction // *European Heart Journal*. – 2008. – №29. – P.2116-2124.

20. Lacraz S., Nicod L.P., Chicheportiche R., et al. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes // *Journal of Clinical Investigation*. – 1995. – №96. – P.2304-2310.

21. Lahu M.M., Pasini E., Schulze C.J., et al. Ischaemia-reperfusion injury activates matrix metalloproteinases in the human heart // *European Heart Journal*. – 2005. – №26. – P.27-35.

22. Laviades C., Varo N., Fernandez J., et al. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension // *Circulation*. – 1998. – №98. – P.535-540.

23. Lijnen H.R. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2001. – №86. – P.324-333.

24. Li Y.Y., Feldman A.M., Sun Y., et al. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart // *Circulation*. – 1998. – №98. – P.1728-1734.

25. Lubos E., Schnabel R., Rupprecht H.J., et al. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study // *European Heart Journal*. – 2006. – №27. – P.150-156.

26. Martos R., Baugh J., Ledwidge M., et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction // *Circulation*. – 2007. – №115. – P.888-895.

27. Ohtsuka T., Nagai T., Nishimura K., et al. Serum profiles of matrix metalloproteinases in the coronary sinus in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: relationship with left ventricular performance // *Circulation*. – 2009. – №118. – P.867.

28. Peeters W., Moll F.L., Vink A., et al. Collagenase matrix metalloproteinase-8 expressed in atherosclerotic carotid plaques

is associated with systemic cardiovascular outcome // *European Heart Journal*. – 2011. – №32. – P.2314-2325.

29. Peterson T., Hallak H., Johnson L., et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure // *Circulation*. – 2001. – №103. – P.2303-2309.

30. Sakata Y., Yamamoto K., Mano T., et al. Activation of matrix metalloproteinases precedes left ventricular remodeling in hypertensive heart failure rats: its inhibition as a primary effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor // *Circulation*. – 2004. – Vol. 17. №109. – P.2143-2149.

31. Schulze C.J., Wang W., Suarez-Pinzon W.L., et al. Imbalance between tissue inhibitor of metalloproteinase-4 and matrix metalloproteinases during acute myocardial ischemia-reperfusion injury // *Circulation*. – 2003. – Vol. 19. №107. – P.2487-2492.

32. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function // *Physiol Rev*. – 2007. – №87. – P.1285-1342.

33. Sundström J., Evans J.C., Benjamin E.J., et al. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study // *European Heart Journal*. – 2004. – №25. – P.1509-1516.

34. Westermann D., Kasner M., Lettau O., et al. Influence of cardiac inflammation and extracellular matrix regulation on diastolic dysfunction in patients with heart failure with normal ejection // *Circulation*. – 2008. – №118. – P.1021.

35. Zouridakis E., Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris // *Circulation*. – 2004. – №110. – P.1747-1753.

Информация об авторах:

Говорин Анатолий Васильевич – профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии; Рацина Екатерина Владимировна – аспирант кафедры факультетской терапии, e-mail: RatsinaK@mail.ru; Соколова Наталья Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии.

Information About the Authors:

Govorin Anatolij V. – Professor, MD, PhD, Head of Chita State Medical Academy, Head of the Department; Ratsina Ekaterina V. – graduate student, e-mail: RatsinaK@mail.ru; Sokolova Natalia A. – MD, PhD, professor of the Department.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© АНДРИЕНКО А.В., ЛЫЧЕВ В.Г., БУБЛИКОВ Д.С. – 2014

УДК 616.72:616.12:616-009.8

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛУОМЕТРИИ

Алексей Владимирович Андриенко, Валерий Германович Лычев, Дмитрий Сергеевич Бубликов (Алтайский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.М. Брюханов, кафедра госпитальной и поликлинической терапии с курсами профессиональных болезней и эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. В.Г. Лычев)

Резюме. Статья посвящена особенностям вегетативной регуляции системы кровообращения у больных ревматоидным артритом (РА) и методу ее оценки при помощи лазерной доплеровской флуометрии. В исследование вошли больные ревматоидным артритом (n=75) и группа контроля (n=85). Показаны статистически значимые различия в преобладании тонуса вегетативной нервной системы в группе контроля и у больных РА.

Ключевые слова: вегетативная регуляция системы кровообращения, лазерная доплеровская флуометрия, ревматоидный артрит.

THE PROSPECTS OF STUDYING THE FEATURES OF VEGETATIVE REGULATION OF BLOOD CIRCULATION SYSTEM ACTIVITY IN THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS BY MEANS OF LASER DOPPLER FLOWMETRY

A.V. Andrienko, V.G. Lychev, D.S. Bublikov (Altay State Medical University, Russia)

Summary. The paper is devoted to the features of vegetative regulation of blood circulation system in the patients with the rheumatoid arthritis (RA) and to a method of its assessment by means of a laser Doppler flowmetry. In the research there have been included the patients with rheumatoid arthritis (n=75) and control group (n=85). Statistically significant distinctions in prevalence of a tone of vegetative nervous system in group of control and at sick the RA are shown.

Key words: vegetative regulation of blood circulation system, laser Doppler flowmetry, rheumatoid arthritis.

Значимость ревматоидного артрита (РА) для здравоохранения обусловлена его широкой распространенностью и поражением лиц трудоспособного возраста [4,5,6,7]. Прогрессирующее течение, ранняя инвалидизация и преждевременная смертность от осложнений РА, прежде всего сосудистых, влекут за собой экономический ущерб для государства, сопоставимый с потерями, принесенными ишемической болезнью сердца [8,10,12].

Причины высокого кардиоваскулярного риска у больных РА в настоящее время полностью не раскрыты. Большую роль, как и для популяции в целом, отводят традиционным факторам риска, таким как дислипидемия и оксидативный стресс, способных инициировать кардиоваскулярное заболевание и вызвать его прогрессирование [2]. Однако перспективной видится концепция нейрогуморальных факторов риска, в которой гла-