

# РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОК С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

А.Н. Закирова\*, Е.З. Фаткуллина, Н.Э. Закирова

Башкирский Государственный Медицинский Университет. 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

**Цель.** Оценить роль активации системы профермента матриксной металлопротеиназы-1 (ПроММП-1) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) в развитии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у пациенток с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС) с различной степенью ожирения.

**Материал и методы.** Наблюдались 108 пациенток с АГ и МС, которые разделены на 3 группы в зависимости от индекса массы тела, и 28 здоровых женщин. Оценивали состояние внутрисердечной гемодинамики и показатели ПроММП-1 и ТИМП-1.

**Результаты.** Дисбаланс в системе ПроММП-1 и ТИМП-1 ассоциируется с выраженностью ремоделирования ЛЖ и степенью ожирения. Наиболее значимая структурно-геометрическая перестройка ЛЖ и активация ПроММП-1 при дефиците ТИМП-1 зарегистрированы у пациенток с АГ и ожирением 3 ст. (соответственно,  $7,7 \pm 0,61$  и  $183,6 \pm 17,2$  нг/мл при ожирении 3 ст. против  $3,5 \pm 0,3$  и  $291,7 \pm 22,4$  нг/мл при ожирении 1 ст.;  $p < 0,05$ ). Установлены взаимосвязи между гемодинамическими параметрами и уровнем ПроММП-1 [с индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ):  $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ] и ТИМП-1 (с ИММЛЖ:  $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Изменения в системе ПроММП-1 и ТИМП-1 у женщин с АГ и МС сопряжены с выраженностью гипертрофии ЛЖ.

**Ключевые слова:** матриксные металлопротеиназы, гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертензия, метаболический синдром.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):37-42**

## The role of the matrix metalloproteinases in the development of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

A.N. Zakirova\*, E.Z. Fatkullina, N.E. Zakirova

Bashkir State Medical University. Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Russia

**Aim.** To assess the role of the activation of matrix metalloproteinase-1 zymogen (ProMMP-1) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in the development of left ventricular (LV) hypertrophy in patients with arterial hypertension (HT) and metabolic syndrome (MS) with varying degree of obesity.

**Material and methods.** 108 patients with HT and MS divided into 3 groups according to body mass index, and 28 healthy women were studied. Intracardiac blood flow and ProMMP-1 and TIMP-1 levels were assessed.

**Results.** Disbalance in the ProMMP-1 and TIMP-1 systems is associated with the severity of left ventricular remodeling and grade of obesity. The changes in LV structure and geometry and activation ProMMP-1 with a deficit of TIMP-1 were most significant in patients with HT and grade 3 obesity (respectively  $7.7 \pm 0.61$  and  $183.6 \pm 17.2$  ng/ml in grade 3 obesity vs  $3.5 \pm 0.3$  and  $291.7 \pm 22.4$  ng/ml in grade 1 obesity;  $p < 0.05$ ). Associations between hemodynamic parameters and levels of ProMMP-1 [with LV mass index (LVMI):  $r = 0.47$ ;  $p < 0.05$ ] and TIMP-1 (with LVMI:  $r = -0.39$ ;  $p < 0.05$ ) were determined.

**Conclusion.** Changes in the ProMMP-1 and TIMP-1 system in women with HT and MS are associated with the severity of LV hypertrophy.

**Key words:** matrix metalloproteinases, left ventricular hypertrophy, arterial hypertension, metabolic syndrome.

**Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):37-42**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a.n.zakirova@yandex.ru

Артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения занимают ведущее место среди причин высокой смертности населения индустриально развитых стран [1]. Метаболический синдром (МС), включающий абдоминальное ожирение, нарушения липидного и углеводного обменов, является частым спутником и важным фактором риска развития АГ, особенно у женщин в постменопаузе [2].

Как АГ, так и ожирение приводят к структурно-функциональной перестройке миокарда, способствуя развитию интерстициального реактивного фиброза и формированию гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [3-5]. Развитию фиброза – росту белков внеклеточного мат-

рикса, главным образом, коллагена I и III типов, способствуют матриксные металлопротеиназы-1 (ММП-1), которые представляют группу цинкзависимых эндопептидаз, играющих центральную роль в расщеплении компонентов внеклеточного матрикса [6-8]. ММП-1 в физиологических условиях синтезируются как пребелки и секретируются под действием провоспалительных цитокинов как проферменты, а главным их источником являются активированные макрофаги, нейтрофилы, фибробласты [8, 9].

В норме активность ММП-1 скоординирована их взаимодействием с тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) – белками, регулируемыми метаболизм соединительной ткани, образуя высокоафинные необратимые комплексы с активными формами ММП и блокируя их активность [6, 10]. Из четырех представителей этого семейства (ТИМП-1; -2; -3; -4) наиболее изучен ТИМП-1 [11].

В последние годы в литературе появились данные о том, что изменения активности ММП ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосуди-

Сведения об авторах:

**Закирова Аляра Нурмухаметовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической кардиологии Института последипломного образования БашГМУ

**Фаткуллина Елена Зуфаровна** – аспирант той же кафедры

**Закирова Нэлли Эриковна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики Института последипломного образования БашГМУ

стых событий [7, 8, 12, 13]. В немногочисленных исследованиях, результаты которых достаточно противоречивы, показано, что активация в системе ММП имеет место при дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии, при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности, а также при АГ [6, 7, 12-14]. В литературе представлены лишь отдельные работы, касающиеся взаимосвязи маркеров фиброза миокарда с поражением органов-мишеней и выраженностью процессов ремоделирования миокарда у больных АГ [15-17], а исследования, посвященные оценке влияния профибротических факторов на гемодинамические параметры и ремоделирование ЛЖ у женщин с АГ и МС единичны [18].

Цель работы: оценить роль активации системы профермента ММП-1 (ПроММП-1) и ТИМП-1 в развитии гипертрофии ЛЖ у пациенток с АГ и МС с различной степенью ожирения.

## Материал и методы

В исследование включены 108 женщин с АГ и МС. Степень АГ и диагноз МС установлены в соответствии с рекомендациями ВНОК [19], согласно которым обязательно наличие основного критерия – абдоминального ожирения [окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин] и двух дополнительных – АГ (АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.); повышение уровней триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л; холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $> 3,0$  ммоль/л; снижение ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $\leq 1,2$  ммоль/л у женщин; уровень глюкозы в плазме крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л). Для оценки ст. ожирения использована классификация ВОЗ [19], в которой избыточная масса тела оценивается по значениям индекса массы тела (ИМТ). Тип ожирения определяли по индексу отношения ОТ к окружности бедер (ОБ), ожирение у женщин считали абдоминальным при ОТ/ОБ равном 0,85.

Критерии включения в исследование: систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст.; диастолическое артериальное давление (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст.; женский пол; постменопауза; абдоминальное ожирение; наличие дислипидемии; нарушение толерантности к глюкозе.

Критерии исключения: симптоматическая АГ; нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; тяжелые заболевания печени и почек.

Все пациентки с АГ и МС были разделены на 3 подгруппы в зависимости от ИМТ: 1 группа – с ожирением 1 ст. (n=36), 2 – с ожирением 2 ст. (n=38), 3 – с ожирением 3 ст. (n=34). В контрольную группу вошли 28

здоровых женщин-добровольцев без гиперлипидемии, инсулинорезистентности, с нормальной массой тела (ИМТ не более 24,9 кг/м).

В исследование допускалось включение пациенток с АГ, не принимавших антигипертензивные препараты или после «отмывочного» периода, который составил 12-14 дней.

По окончании «отмывочного» периода, в отсутствие приема лекарственных препаратов проводили клинико-инструментальные и иммунологические исследования.

Состояние внутрисердечной гемодинамики исследовали методом эхокардиографии на аппарате HDI 5000 ALT (США) с оценкой конечного систолического размера (КСР), конечного диастолического размера (КДР), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), толщины задней стенки (ТЗС), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За нормальные значения ИММЛЖ принимали показатели  $< 110$  г/м<sup>2</sup> у женщин. Содержание в сыворотке крови ПроММП-1 определяли с помощью лабораторных наборов BCM Diagnostics (США), а уровня ТИМП-1 – с использованием наборов Bender MedSystems (Австрия) методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа.

Для контроля АД пациенткам с АГ 1 ст. назначали фиксированную комбинацию периндоприла аргинина (А) 2,5 мг и индапамида 0,625 мг (Нолипрел А, Лаборатория Сервье, Франция), пациенткам с АГ 2 ст. – фиксированную комбинацию периндоприла аргинина (А) 5 мг и индапамида 1,25 мг (Нолипрел А форте, Лаборатория Сервье, Франция), а больным с АГ 3 ст. – фиксированную комбинацию периндоприла аргинина (А) 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте, Лаборатория Сервье, Франция). Через каждые 2-4 нед осуществляли контроль офисного АД. Если целевой уровень АД ( $< 140/90$  мм рт.ст) не был достигнут, пациенток с АГ 1 ст. переводили на лечение Нолипрелом А форте, а больным с АГ 2 ст. назначали Нолипрел А Би-форте. При недостаточном эффекте антигипертензивной терапии у пациенток с АГ 3 ст. к лечению добавляли антагонист кальция амлодипин и  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол с титрованием дозы от 5 до 10 мг через каждые 2 нед до достижения целевого уровня АД. Длительность наблюдения составила 24 нед.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Статистические данные представляли в виде среднеарифметического значения и общего среднего ( $M \pm m$ ). Корреляционный анализ количественных величин проводили с применением коэффициента корреляции Пирсона. Достоверным считали уровень значимости  $p < 0,05$ .

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток основной группы

Параметр	Ожирение 1 ст. (n=36)	Ожирение 2 ст. (n=38)	Ожирение 3 ст. (n=34)
Средний возраст, лет	53,6±3,64	54,7±4,78	54,8±5,82
Длительность АГ, лет	11,8±9,41	12,1±7,82	12,4±8,33
САД, мм рт.ст.	158,9±14,31	161,4±15,42	168,8±16,12
ДАД, мм рт.ст.	92,3±9,12	94,8±8,73	95,2±9,47
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,4±2,71	36,2±4,83	41,2±3,32*
Окружность талии, см	93,1±8,42	107,3±9,83	122,8±10,17*
Глюкоза, ммоль/л	6,3±0,53	6,5±0,61	6,8±0,72
Холестерин, ммоль/л	5,5±0,45	6,2±0,59	6,9±0,71
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,21	2,1±0,19	2,8±0,32*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,09	0,9±0,12	0,7±0,08*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5±0,31	4,1±0,42	4,7±0,45*

\*p<0,05 по сравнению с подгруппой пациенток с ожирением 1 ст.  
САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ИМТ – индекс массы тела; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Таблица 2. Уровни ПроММП-1 и ТИМП-1 у пациенток с АГ и МС с различной степенью ожирения

Параметр	Контроль (n=28)	Ожирение 1 ст. (n=36)	Ожирение 2 ст. (n=38)	Ожирение 3 ст. (n=34)
ПроММП-1, нг/мл	3,5±0,30	3,9±0,32	5,7±0,46* <sup>†</sup>	7,7±0,6* <sup>†‡</sup>
ТИМП-1, нг/мл	291,7±22,41	375,6±30,80*	274,2±21,92 <sup>†</sup>	183,6±17,2* <sup>†‡</sup>

\*p<0,05 по сравнению с контролем; <sup>†</sup>p<0,05 по сравнению с подгруппой пациенток с ожирением 1 ст.; <sup>‡</sup>по сравнению с подгруппой пациенток с ожирением 2 ст.

## Результаты

Средний возраст пациенток основной группы составил 54,6±3,8 года, длительность АГ 12,4±4,9 лет. Клинико-демографическая характеристика пациенток представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности АГ, показателям САД и ДАД, глюкозы и общего холестерина (ОХС), но различались по индексу массы тела (ИМТ), ОТ, уровням ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицеридов. Средний возраст участников контрольной группы составил 51,1±4,6 год.

Установлено, что у пациенток с АГ и МС (общая группа) средний уровень ПроММП-1 был в 1,7 раза выше по сравнению с контролем (5,8±0,62 нг/мл; p<0,01).

У женщин с ожирением 1 ст. содержание ПроММП-1 имело тенденцию к увеличению, но не отличалось значимо от данных здоровых лиц (табл. 2).

Концентрация ПроММП-1 у женщин с АГ и ожирением 2 ст. увеличилась на 62,8% по сравнению с контролем и на 46,1% превысила данные пациенток с ожирением 1 ст. (p<0,05). Максимальные величины ПроММП-1 зарегистрированы у женщин с АГ и ожирением 3 ст.: их значения в 2 и более раза превышали данные здоровых и пациенток с ожирением 1 ст., а также значимо отличались от показателей пациенток с ожирением 2 ст. (35,1%; p<0,05).

У больных АГ и МС (общая группа) средняя концентрация ТИМП-1 составила 277,8±23,66 нг/мл и имела тенденцию к снижению по сравнению с контролем (p>0,05). Между тем, при ожирении 1 ст. у женщин от-

мечен подъем активности ТИМП-1 (28,8%; p<0,05), который развивался на фоне контрольных значений ПроММП-1. В то же время у пациенток АГ с ожирением 2 ст., у которых зарегистрировано существенное повышение активности ПроММП-1, концентрация ТИМП-1 снизилась и приблизилась к контрольным величинам (p>0,05). Наиболее выраженные сдвиги в системе ПроММП-1 и ТИМП-1, характеризующиеся подъемом уровня ПроММП-1 при дефиците ТИМП-1, установлены у пациенток с АГ и ожирением 3 ст.. Уровень ТИМП-1 у этих лиц максимально снизился и существенно отличался как от данных контроля (37,1%; p<0,05), так и показателей женщин с ожирением 2 и 1 ст. (31,1 и 51,1, соответственно; p<0,05).

При сравнительной оценке структурно-функциональных параметров миокарда ЛЖ у пациенток с АГ и ожирением 3 ст. выявлены значимые различия величин КДР, КСР, ММЛЖ, ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ по сравнению с данными здоровых лиц (p<0,05) (табл. 3).

Показатели КДР, ММЛЖ, ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ у женщин с АГ и ожирением 2 ст. также значимо превышали контрольные величины (p<0,05). Нами установлено прогрессирующее увеличение ММЛЖ, ассоциированное с возрастанием ИМТ (15%; 64,8% и 41,7%, соответственно). При оценке параметра ИММЛЖ выявлено, что у пациенток с АГ и ожирением 2 ст. этот индекс был на 47,1% выше, чем у здоровых лиц (p<0,05), а также имел тенденцию к увеличению по сравнению с данными женщин с ожирением 1 ст.

Таблица 3. Структурно-функциональное состояние миокарда у пациенток с АГ и МС с различной степенью ожирения

Параметр	Контроль (n=28)	Ожирение 1 ст. (n=36)	Ожирение 2 ст. (n=38)	Ожирение 3 ст. (n=34)
КДР, см	4,2±0,19	4,4±0,21	4,9±0,29*	5,3±0,38* <sup>†</sup>
КСР, см	2,9±0,12	3,0±0,18	3,3±0,21	3,6±0,30*
ММЛЖ, г	154,2±14,81	179,3±15,33	221,1±18,27*	254,2±20,44* <sup>†</sup>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	81,5±7,38	94,6±9,12	119,9±11,23*	138,3±14,41* <sup>†</sup>
ТМЖП, см	0,91±0,011	1,07±0,026	1,19±0,054*	1,24±0,071* <sup>†</sup>
ТЗС ЛЖ, см	0,88±0,012	1,01±0,031	1,16±0,043*	1,28±0,082* <sup>†</sup>

\*p<0,05 по сравнению с контролем; <sup>†</sup>p<0,05 по сравнению с подгруппой пациенток с ожирением 1 ст. КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки

( $p>0,05$ ). Существенное возрастание ИММЛЖ зарегистрировано у пациенток с АГ и ожирением 3 ст.: его величины значимо превышали параметры здоровых и пациенток с ожирением 1 ст. (69,7% и 46,2, соответственно;  $p<0,05$ ).

При корреляционном анализе, проведенном у пациенток с АГ и ожирением 2-3 ст., установлены прямые взаимосвязи между активностью ПроММП-1 и параметрами ИММЛЖ, ММЛЖ и КДР ( $r = 0,47; 0,45; 0,36$ , соответственно;  $p<0,05$ ). Обратная зависимость у этих пациенток определена между показателем ИММЛЖ и уровнем ТИМП-1 ( $r = -0,39$ ;  $p<0,05$ ).

## Обсуждение

Известно, что как АГ, так и ожирение инициируют процессы ремоделирования сердца, включающие изменения геометрии и гипертрофию ЛЖ, которые сопряжены с развитием интерстициального реактивного фиброза [3-6]. В процессе ремоделирования миокарда изменяется структура кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса вследствие нарушения устойчивого баланса между скоростью синтеза белков и их распадом [6]. Развитию фиброза – росту белков внеклеточного матрикса, главным образом, коллагена I и III типов, способствуют ММП-1, играющие ведущую роль в деградации цепей коллагена и расщеплении компонентов внеклеточного матрикса [7, 20]. ММП-1 или интерстициальная коллагеназа фибробластов получила свое название за способность гидролизовать все 3 интерстициальных коллагена I, II и III типов [8]. Кроме того, ММП-1 является единственным ферментом, способным как инициировать, так и продолжать «поломку» промежуточного коллагена [8, 21]. ММП-1 в физиологических условиях синтезируются как пре-белки и секретируются как проферменты под действием провоспалительных цитокинов, а главным их источником являются активированные макрофаги, нейтрофилы, фибробласты [8, 9]. Механический стресс (растяжение или нагрузка давлением) может стимулировать синтез ММП-1, а также переход латентных форм профермента в активные формы МПП-1 с высокой коллагенолитической активностью [6]. Снижение или увеличение

активности ММП опосредует развитие процессов ремоделирования различных органов, способствуя или угнетая развитие фиброзирующих процессов [6, 7]. Необходимым условием функционирования физиологических процессов является поддержание равновесия между активностью ММП-1 и их ингибиторами. ТИМП-1, известный как ингибитор коллагеназы фибробластов, является важным компонентом внеклеточного матрикса, его основная биологическая роль – поддержание баланса ММП-1 в физиологических и патологических условиях [8, 11].

О состоянии синтеза и деградации коллагена I и III типов можно судить и по уровням карбокситерминального пропептида проколлагена I типа и аминоконтерминального пропептида проколлагена III типа, а также по содержанию карбокситерминального телопептида коллагена I типа [7, 22].

В литературе представлены немногочисленные работы, касающиеся оценки активности ММП-1, маркеров синтеза и деградации коллагена в системном кровотоке, которые выполнены в эксперименте у крыс со спонтанной гипертензией [23] и в клинических условиях у больных АГ с гипертрофией ЛЖ [7-18], результаты которых достаточно противоречивы. Это указывает на наличие независимых механизмов, регулирующих экспрессию ММП-1 и других маркеров синтеза и деградации коллагена, способствующих распаду внеклеточного матрикса с развитием миокардиального фиброза.

Согласно исследованиям Капелько В.И. [6] наличие комплекса ММП-1 и ТИМП-1 предполагает, что деградация коллагеновой сети может быть вызвана факторами либо непосредственно повышающими активность ММП-1, либо снижающими уровень ТИМП-1, то есть активация ММП-1 происходит при одновременном ингибировании ТИМП-1. Эта гипотеза получила подтверждение и в нашей работе.

Нами установлено, что развитие гипертрофии ЛЖ и прогрессирование ожирения у пациенток с АГ и МС взаимосвязано с дисбалансом в системе ПроММП-1 и ТИМП-1. На ранних стадиях ожирения при отсутствии гипертрофии ЛЖ у этих пациенток отмечено значимое

возрастание активности ТИМП-1 при контрольных значениях ПроММП-1, что, возможно, обусловлено компенсаторной реакцией со стороны тканевого ингибитора, направленной на подавление деструкции коллагеновой сети и предотвращение перестройки соединительной ткани миокарда.

Выраженный дисбаланс в системе ПроММП-1 и ТИМП-1, характеризующийся гиперактивацией ПроММП-1 на фоне падения активности его тканевого ингибитора, установлен у женщин с АГ и МС при наличии ожирения 3 ст. и значимой гипертрофии ЛЖ. Снижение активности ТИМП-1, прогрессирующее по мере усиления ожирения и повышения ИММЛЖ, по-видимому, взаимосвязано с постепенным истощением компенсаторных возможностей тканевого ингибитора, не способного сдерживать чрезмерную активацию профибротических процессов в миокарде.

С другой стороны, значимый подъем уровня ПроММП-1 при относительном дефиците ТИМП-1, зарегистрированный у этих пациенток, по-видимому, может стимулировать «сверхактивацию» процессов деградации соединительной ткани миокарда, поскольку регулирующий эффект ТИМП-1 уступает по силе повышению активности ПроММП-1 [17].

Результаты наших исследований согласуются с данными ранее выполненных экспериментальных работ [6], из которых следует, что преобладание активности ММП-1 над ТИМП-1 заканчивается дезорганизацией и распадом внеклеточного коллагена, а следствием этой перестройки является активация процессов ремоделирования миокарда.

Кроме того, нами показано, что максимальные значения ИММЛЖ, зарегистрированные у пациенток с АГ и МС, ассоциируются с более высокими показателями ПроММП-1 и минимальными величинами ТИМП-1, что подтверждается данными корреляционного анализа, выполненного у пациенток с АГ и ожирением 2-3 ст. При корреляционном анализе определена значимая взаимосвязь между уровнем ПроММП-1 и ИММЛЖ, а между активностью ТИМП-1 и ИММЛЖ имелась обратная зависимость.

Следовательно, результаты исследования демонстрируют существование четкой взаимосвязи между гемодинамическими параметрами и изменениями в системе ПроММП-1 и ТИМП-1, что свидетельствует о важной роли активации матриксных металлопротеиназ в формировании гипертрофии ЛЖ у пациенток с АГ и МС, которая сопряжена с развитием интерстициального миокардиального фиброза.

Полученные данные согласуются с результатами исследований, в которых показано, что у больных АГ с гипертрофией ЛЖ (концентрическая и эксцентрическая гипертрофия) [17], а также у пациентов с АГ и мерцательной аритмией с гипертрофией ЛЖ [15] наблю-

далось возрастание уровня профермента ММП-1, а также имелась взаимосвязь ПроММП-1 с ИММЛЖ. Авторы полагают, что значительная активация системы ПроММП-1 является компенсаторным механизмом сердца в ответ на нагрузку давлением и последующие изменения массы, размеров и структуры миокарда ЛЖ [15, 17].

Установленные закономерности взаимосвязи между активностью ПроММП-1 и морфофункциональными характеристиками ЛЖ, по-видимому, могут иметь существенную патогенетическую и диагностическую значимость для пациенток АГ и МС. Следует полагать, что выявление корреляционной связи между показателями системы ПроММП-1 и гемодинамическими параметрами может явиться основой для разработки и внедрения в клиническую практику способов ранней диагностики миокардиального фиброза при АГ. Полученные нами результаты согласуются с данными ряда исследований [15, 24, 25].

Так, в проекте ASCOT установлено, что содержание циркулирующих ММП-1 и ТИМП-1 в крови больных АГ с гипертрофией ЛЖ существенно отличалось от контроля, что позволило авторам предложить использование изучаемых биомаркеров в качестве суррогатных точек у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [26].

Таким образом, в формировании гипертрофии ЛЖ у пациенток с АГ и МС важная роль отводится нарушениям гуморального гомеостаза с активацией ПроММП-1 при дефиците ТИМП-1, которые направлены на усиление деградации коллагена и перестройку соединительной ткани миокарда, являющейся предпосылкой для прогрессирования процессов ремоделирования ЛЖ [6]. Следует полагать, что уровни ПроММП-1 и ее природного ингибитора ТИМП-1 отражают баланс протеолитических и антипротеолитических факторов соединительной ткани в миокарде и представляются ключевыми регуляторами гомеостаза интерстициального матрикса, деградацию которого отмечают при АГ и гипертрофии левого желудочка [16].

## Заключение

Таким образом, установлено, что дисбаланс в системе ПроММП-1 и ТИМП-1, характеризующийся гиперактивацией ПроММП-1 на фоне низкой активности его тканевого ингибитора, ассоциируется с выраженностью процессов ремоделирования миокарда и степенью абдоминального ожирения у пациенток с АГ и МС. Наиболее значимая структурно-геометрическая перестройка ЛЖ и активация ПроММП-1 при дефиците ТИМП-1 зарегистрированы у пациенток с АГ и ожирением 3 ст.. При корреляционном анализе установлены значимые взаимосвязи между ИММЛЖ и параметра-

ми системы ПроММП-1 и ТИМП-1, свидетельствующие о роли активации матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с АГ и МС.

## Литература

- Oganov RG, Shalnova SA, Deev AD. Hypertension, mortality from cardiovascular diseases and contribute to the life expectancy of the population. *Prevention and Health Promotion* 2001; (3): 3-7. Russian (Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. Артериальная гипертония, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и вклад в продолжительность жизни населения. Профилактика Заболеваний и Укрепление Здоровья 2001; (3): 3-7).
- Glaser MG, Astashkin EI. Obesity and hypertension. *Problems of Women's Health* 2008; 3 (4): 23-33. Russian (Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Ожирение и артериальная гипертония. Проблемы Женского Здоровья 2008; 3(4): 23-33).
- Conradi AO, Zhukova AV, Vinnick TA, Shlyakhto EV. Structure-function parameters infarction in hypertensive patients depending on body weight, obesity and type status of carbohydrate metabolism. *Arterial Hypertension* 2002; 8 (1): 7-12. Russian (Конради А.О., Жукова А.В., Винник Т.А., Шлякто Е.В. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена. Артериальная Гипертензия 2002; 8(1): 7-12).
- Chazova IE, Michka VB, Sharipova GH. Features of cardiac damage in the metabolic syndrome in patients with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (8): 20-6. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б., Шарипова Г.Х. Особенности поражения сердца при метаболическом синдроме у больных артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2008; 7 (8): 20-6).
- Simone de G., Palmieri V., Bella J.N. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the Hyper GEN study. *J Hypertens* 2002; 20: 323-331.
- Kapelko VI. Myocardial remodeling: the role of matrix metalloproteinases. *Cardiology* 2001; (6): 49-55. Russian (Капелько В.И., Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ. Кардиология 2001; (6): 49-55).
- Hezheva FM, Mazur NA. Serum markers of fibrosis in patients with arterial hypertension. *Cardiology* 2006 (3) 46: 64-7. Russian (Хежева Ф.М., Мазур Н.А. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертонией. Кардиология 2006; (3): 46: 64-7).
- Turna AA, Toguzov RT. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Arterial Hypertension* 2009; 15 (5): 533-8. Russian (Турна А.А., Тогузов Р.Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания. Артериальная Гипертензия 2009; 15 (5): 533-8).
- Li J, Schwimbeck R.L, Tshope C. et. al. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. *Cardiolovasc Res* 2002; 56 (2): 235-47.
- Hoerstra R., Eskens F.A.L.M., Verweij J. Matrix metalloproteinase inhibitors: current developments and future perspectives. *The Oncologist* 2001; 6 (5): 415-27.
- Lindsay M.M., Maxwell P., Dunn F.G. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 136-41.
- Pecherin TB, Gruzdeva OV, Kashtalap VV, Barbarash OL. The role of matrix metalloproteinases in the assessment of prognosis in patients with myocardial infarction with ST segment elevation during the hospital stay. *Cardiology* 2013; 6 (53): 18-24. Russian (Печерина Т.Б., Груздева О.В., Кашталеп В.В., Барбараш О.Л. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре. Кардиология 2013; 6 (53): 18-24).
- Flamant M., Placier S., Dubroca C. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. *Hypertension* 2007; 50: 212-8.
- Mukherjee R., Brinsa T.A., Dowdy K.B. et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *Circulation* 2003; 107 (4): 618-25.
- Kovalev ON, White NV. Modern aspects of the pathogenesis of hypertension. *International Journal of Medicine* 2005; (4): 10-3. Russian (Ковалева О.Н., Белая Н.В. Современные аспекты патогенеза артериальной гипертонии. Международный Медицинский Журнал 2005; (4): 10-3).
- Vizir VA, Voloshin IN. The relationship of plasma markers of degradation of extracellular matrix with end-organ damage in hypertension. *Ukrainian Journal of Cardiology* 2011; (5): 45-50. Ukrainian (Визир В.А., Волошина И.Н. Взаимосвязь плазменных маркеров деградации экстрацеллюлярного матрикса с поражением органов-мишеней при гипертонической болезни. Украинский Кардиологический Журнал 2011; (5): 45-50).
- Ibrahim MM. The role of transforming growth factor  $\beta$ 1 and matrix metalloproteinases in the development of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Ukrainian Journal of Cardiology* 2009; (1): 108-9. Ukrainian (Ибрагим М.М. Роль трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 и матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертонии. Украинский Кардиологический Журнал 2009; (1): 108-9).
- Zakirova AN, Fatkullina EZ, Zakirova NE. Markers of myocardial fibrosis and left ventricular remodeling in women with hypertension and metabolic syndrome. *Problems of Women's Health* 2013; 4 (8): 43-8. Russian (Закирова А.Н., Фаткуллина Е.З., Закирова Н.Э. Маркеры фиброза миокарда и ремоделирование левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Проблемы Женского Здоровья 2013; 4(8): 43-8).
- National guidelines for diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 6 (6) suppl 2: 1-20. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2007; 6 (6) Приложение 2: 1-20).
- Bornstein P., Sage E.N. Matricellular proteins: extracellular modulators of all function. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14(5): 608-16.
- Saffurian S., Colleier I.E., Marmer B.L. et al. Interstitial collagenase is a Brownian ratchet drive by proteolysis of collagen. *Science* 2004; 306 (5693): 108-11.
- Kopitsa NP, Belaya NI, Titarenko NV. Methods of diagnosis of myocardial fibrosis in hypertensive patients. *Arterial Hypertension* 2008; 2 (2): 39-42. Russian (Копица Н.П., Белая Н.И., Титаренко Н.В. Методы диагностики миокардиального фиброза у больных артериальной гипертонией. Артериальная Гипертензия 2008; 2(2): 39-42).
- Diez J., Panizo A., Gil M.J. et al. Serum markers of collagen type 1 metabolism in spontaneously hypertensive rats: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 1996; 93 (5): 1026-1032.
- Appel G.B. Angiotensin 11 receptor antagonist: role in hypertension, cardiovascular disease, and renoprotection. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 2: 105-115.
- Mesut Demir, Esmeray Acarturs, Tamep Inal. Procollagen type 1 carboxy-terminale peptide shows ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Cardiovasc Pathology* 2007; 16(2): 69-74.
- Tayejee M.H., Nadar S., Blann A.D. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypert* 2004; 17: 764-9.

Поступила: 04.02.2014

Принята в печать: 19.02.2014