

Дисбаланс системи протеази-антипротеази на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з ішемічною хворобою серця

О. О. Крайдашенко^{✉*}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, матриксна металопротеїназа 9, тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ, фіброз.

Патологія. 2023.
Т. 20, № 2(58).
С. 182-188

***E-mail:**
Sashko_kr@ukr.net

Мета роботи – оцінювання клінічного значення порушення рівня експресії ММП-9 та ТІМП на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 26 пацієнтів із ХОЗЛ + ІХС і 22 практично здорові особи. Середній вік пацієнтів – 56,68 ± 1,21 року, з-поміж обстежених 76,92 % чоловіків. Середній вік осіб із групи контролю – 54,37 ± 1,84 року, 72,73 % чоловіків. Об'єкт дослідження – ІХС: стенокардія напруги. Оцінювали функцію зовнішнього дихання, результати тесту 6-хвилинної ходьби, варіабельність серцевого ритму, концентрацію ММП-9 і ТІМП у сироватці крові методом твердофазного імуоферментного аналізу.

Результати. Аналіз рівня експресії протеаз та їхнього інгібітора свідчить, що пацієнти з коморбідною патологією ІХС на тлі ХОЗЛ мали в 8,11 раза вищу активність ММП-9 ($p < 0,05$) щодо параметра практично здорових осіб. Показники активності ТІМП у пацієнтів із ІХС на тлі ХОЗЛ становили 1,46 ± 0,03 мкг/мл; це статистично достовірно менше (на 53,21 %, $p < 0,05$) порівняно з даними здорових осіб (3,12 ± 0,01 мкг/мл). У хворих на ІХС у поєднанні з ХОЗЛ виявили порушення ферментативної активності позаклітинного матриксу, що характеризується статистично значущим зростанням рівня експресії матриксних металопротеїназ і зниженою активністю їхнього тканинного інгібітора порівняно з практично здоровими особами. Достовірні кореляційні зв'язки між рівнем ММП-9 і показником ОФВ1 ($r = -0,67$, $p < 0,05$), параметром LF/HF ($r = -0,74$, $p < 0,05$) свідчать, що при елевації рівня експресії ММП-9 визначають виразніше порушення функції зовнішнього дихання та зсув симпато-парасимпатичного балансу в напрямі симпатичної активації та зменшення вагусного тону у модуляції серцевого ритму.

Аналіз частоти виявлення показав, що в осіб у верхньому квартилі ММП-9 вірогідно частіше реєстрували прогностично негативні параметри функції зовнішнього дихання – ізольоване зниження індексу Тифно ($\chi^2 = 5,2$, $p = 0,03$), а також виразність задишки ≥ 6 балів за шкалою Борга під час оцінювання переносності фізичних навантажень (тест із 6-хвилинною ходьбою; $\chi^2 = 7,3$, $p = 0,02$).

Висновки. Результати дослідження показали, що у хворих на ІХС на тлі ХОЗЛ є виражений протеолітичний дисбаланс і порушення фібротичних процесів порівняно з практично здоровими особами. За результатами кореляційного аналізу, елевація рівня експресії ММП-9 у хворих на ІХС на тлі ХОЗЛ супроводжувалася більшим порушенням функції зовнішнього дихання та активацією симпатичної іннервації.

Key words: ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, matrix metalloproteinase 9, tissue inhibitor of metalloproteinases, fibrosis.

Pathologia, 2023.
20(2), 182-188

Imbalance of the protease-antiprotease system against the background of chronic obstructive pulmonary disease in combination with ischemic heart disease

О. О. Kraidashenko

The aim of the study: to evaluate the clinical value of the violation of the expression level of MMP-9 and TIMP against the background of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with ischemic heart disease (IHD).

Materials and methods. In accordance with the set goal of the study, 26 people with COPD + IHD and 22 practically healthy people were under observation. The average age of patients was 56.68 ± 1.21 years; 76.92 % were men. In the control group, the average age was 54.37 ± 1.84 years, 72.73 % were men. The object of the study was ischemic heart disease: angina pectoris. Research methods: external respiration function study, six minute walk test, determination of heart rate variability, the concentration of MMP-9 and TIMP in blood serum was determined by the method of solid-phase enzyme immunoassay.

Results. The analysis of the level of expression of proteases and its inhibitor shows that patients with comorbid IHD on the background of COPD demonstrated 8.11 times higher activity of MMP-9 ($p < 0.05$) compared to a cohort of practically healthy people. Indicators of TIMP activity in patients with IHD on the background of COPD are 1.46 ± 0.03 µg/ml, which is statistically significantly lower by 53.21 % ($p < 0.05$) compared to healthy people (3.12 ± 0.01 µg/ml). The presence of reliable correlations between the MMP-9 level and the FEV1 indicator ($r = -0.67$, $p < 0.05$), the LF/HF parameter ($r = -0.74$, $p < 0.05$) indicates, that when the level of expression of MMP-9 is elevated, there is a more pronounced violation of the function of external respiration and a shift in the sympatho-parasympathetic balance in the direction of sympathetic activation and a decrease in vagal tone in heart rate modulation.

The analysis of the meeting frequency with the analysis of conjugation tables showed that in persons in the upper quartile of MMP-9, prognostically negative parameters of the function of external breathing – an isolated decrease in the Tifno index ($\chi^2 = 5.2$ at $p = 0.03$), as well as the expressiveness of shortness of breath – were recorded more often ≥ 6 points on the Borg scale when assessing exercise tolerance during the 6-minute walk test ($\chi^2 = 7.3$ at $p = 0.02$).

Conclusions. The obtained data demonstrate that patients with IHD on the background of COPD have a pronounced proteolytic imbalance and disruption of fibrotic processes compared to practically healthy individuals.

Ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема стенокардія напруги, та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) часто виявляють як коморбідну патологію, вони мають спільні фактори ризику. Поєднання кардіальної та легеневої патології призводить до погіршення прогнозу перебігу обох захворювань, критичного зниження якості життя, ранньої інвалідизації пацієнтів і збільшення фінансового навантаження для суспільства [1].

Забруднення повітря шкідливими компонентами, гіпоксія, системне запалення, ендотеліальна дисфункція, підвищена реактивність тромбоцитів і жорсткість артерій відіграють важливу роль у виникненні і ХОЗЛ, й ІХС. У більшості цих пацієнтів смерть настає через серцево-судинні ускладнення незабаром після чергового загострення ХОЗЛ. Крім несприятливого прогнозу, що пов'язаний із супутніми патологіями ІХС і ХОЗЛ, надзвичайно складним завданням є фармакологічне лікування таких пацієнтів [2].

ІХС – одна з найпоширеніших хвороб серцево-судинної системи, її діагностовано у майже 24 % дорослого населення України. Поширеність ХОЗЛ в Україні становить майже 3 тисячі випадків на 100 тисяч населення та щороку зростає на 8 % [3]. ІХС належить місце лідера в рейтингу Глобального тягаря захворювань в осіб, старших за 50 років, а ХОЗЛ – на четвертому місці в осіб віком 50–74 років, на третьому місці в осіб, старших за 75 років [4].

Матричні металопротеїнази (ММП) – протеїнази, що можуть руйнувати всі компоненти позаклітинного матриксу та численні нематричні білки. У результаті клінічних досліджень доведено, що ММП та їхні тканинні інгібітори (TIMPs) залучені в патогенез легеневого фіброзу, оскільки встановлено підвищення рівнів ММП (включаючи ММП-1, ММП-7, ММП-8 і ММП-9) у зразках крові та легень піддослідних тварин [5]. Дослідження легеневого фіброзу на мишачих моделях показали, що більшість ММП спричиняють розвиток фіброзу, включаючи такі механізми ММП: перехід епітелію в мезенхіму (ММП-3 і ММП-7); підвищення рівня або активності профіброзних медіаторів у легенях або зниження рівня антифіброзних медіаторів у легенях (ММП-3, ММП-7 і ММП-8); стимулювання аномальної міграції епітеліальних клітин та інших абераційних процесів відновлення (ММП-3 і ММП-9); індукція перемикання фенотипів легневих макрофагів із типів М1 на М2 (ММП-10 і ММП-28); активація міграції фіброцитів (ММП-8). ММП-13 і ММП-19 мають антифіброзну активність у мишачих моделях легеневого фіброзу, а ММП-1 і ММП-10 – потенціал для обмеження фіброзної реакції на пошкодження [6].

ММП-9, Zn^{2+} -залежна ендопептидаза, фермент желатиназа показала значну елевацію під час патологічного ремоделювання серця після інфаркту міокарда (ІМ). ММП-9, також відома як желатиназа В, – одна з найбільш вивчених ММП у дослідженнях щодо серцево-судинної системи. ММП-9 може розкладати й еластин, і колаген, оскільки ці субстрати є основними компонентами білка серцевого позаклітинного матриксу [7].

Серед членів родини ММП саме ММП-9 відіграє важливу роль у виникненні ІМ, серцевої недостатно-

сті, діабету, гіпертонії та атеросклерозу. Попередні дослідження показали, що інгібування ММП-9 може покращити наслідки для пацієнтів із ремоделюванням серця, фіброзом, зменшити розмір інфаркту, швидкість його розширення та покращити виживаність після ІМ або під час ішемічно-реперфузійного ушкодження. Однак кардіопротекторний компонент або специфічний механізм інгібування ММП-9 потребує детальнішого вивчення [8].

Повідомляли, що експресія ММП-9 безпосередньо корелює з діастолічною дисфункцією та є біомаркером ремоделювання серця в пацієнтів із серцевою недостатністю. Крім того, цілеспрямована делеція ММП-9 захищає від ішемічно-реперфузійного ушкодження, а отже ММП-9, можливо, відіграє фундаментальну роль у пошкодженні серця. Фармакологічні інгібітори ММП-9, або моноклональні антитіла, спрямовані на ММП-9 (андекаліксимаб, GS-5745), нині перебувають на I та II фазах клінічних випробувань [9].

За нормальних фізіологічних умов рівень експресії генів і білків ММП-9 низький, але експресія та активність ММП-9 значно збільшуються при патологічних станах серця, що визначають під час багатьох серцево-судинних захворювань. Відомі агенти, що підвищують ендогенний серцевий рівень ММП-9 у міокарді після ІМ, – гіпоксія, активні форми кисню, фактори росту, хемокіни, білки, які активують серцевий позаклітинний матрикс, і прозапальні цитокіни. Крім того, ММП-9 рекрутується до інфарктного міокарда через інфільтрацію нерезидентних клітин серця (інфільтрацію нейтрофілів, макрофагів і лейкоцитів) під час ремоделювання після ІМ [10, 11].

Позаклітинну роль ММП-9 доволі добре вивчено, але її внутрішньоклітинна або регуляторна роль у внутрішньоклітинних сигнальних шляхах залишається невідомою. Повідомляли, що абляція експресії та активності ММП-9 покращує скорочувальну здатність кардіоміоцитів при кардіоміопатії [12]. Втім, механізм кардіопротекції, що опосередкована абляцією ММП-9, остаточно не з'ясовано.

Наведені факти свідчать про актуальність дослідження у цьому напрямі для оптимізації діагностики та лікування хворих на стенокардію напруги ішемічного ґенезу, що поєднана з ХОЗЛ, на підставі вивчення стану системи протеази-антипротеази (ММП-9/TIMP-1) та впливу на перебіг ішемії міокарда, структурно-функціональний стан лівого шлуночка [13].

Мета роботи

Оцінювання клінічного значення порушення рівня експресії ММП-9 та TIMP на тлі хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 26 пацієнтів із ХОЗЛ + ІХС і 22 практично здорові особи. Середній вік пацієнтів – $56,68 \pm 1,21$ року, з-поміж обстежених 76,92 % чоловіків. Середній вік осіб із групи контролю – $54,37 \pm 1,84$ року, 72,73 % чоловіків.

Критерії залучення – вік пацієнтів від 40 до 70 років; встановлені діагнози ІХС, стабільна стенокардія напруги ІІ–ІІІ ФК (підтверджений за медичною документацією хворого, зокрема наявність ангиографічних змін коронарних артерій або оперативного втручання / процедур реоваскуляризації міокарда); виявлене ХОЗЛ ІІ–ІІІ стадії (GOLD 2014, після проведення проби з бронхолітиком короткої дії ОФВ₁ ≥ 30 % і ≤ 80 %, ОФВ₁/ФЖЄЛ $< 0,7$ (70 %), що визначені через 20 хвилин після інгаляції 400 мкг сальбутамолу); відсутність протипоказань для призначення β -адреноблокаторів, антиагрегантів, статинів. У дослідження залучали тільки пацієнтів, схема лікування або стан яких можуть залишатися стабільними протягом усього періоду участі у дослідженні. Усі обстежені надали письмову інформовану згоду на участь.

Критерії виключення – вагітність, лактація; діагностовані гострий гепатит, гострий пієлонефрит; нестабільна стенокардія; інфаркт міокарда в анамнезі; гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі; виявлена клінічно значуща патологія клапанного апарату серця; атріовентрикулярна блокада ІІ–ІІІ ступенів; кардіоміопатії; виражені порушення серцевого ритму; онкологічні захворювання; наявність клінічно значущих відхилень лабораторних показників, що можуть вплинути на результати оцінювання безпеки й ефективності досліджуваного препарату; будь-які інші супутні декомпенсовані захворювання або гострі стани, що можуть вплинути на результати дослідження; приймання будь-яких лікарських засобів, що впливають на метаболізм міокарда, протягом 1 місяця до залучення в дослідження; необхідність супутнього призначення лікарських засобів, нерекомендованих під час дослідження; участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.

Діагностику ХОЗЛ, визначення її стадії та ступеня тяжкості здійснили за критеріями міжнародної програми «Глобальна ініціатива із ХОЗЛ» (GOLD, 2022). Хворі, які брали участь у дослідженні, мали здебільшого ХОЗЛ середнього і важкого ступенів (згідно з GOLD та наказом МОЗ України від 12.03.2007 № 128). Для стенокардії напруження визначили І–ІV функціональні класи за класифікацією Канадської асоціації кардіологів.

Функцію зовнішнього дихання оцінювали за стандартною методикою на спірографічному апараті «СПІРОКОМ» з використанням програмного забезпечення відповідно до рекомендацій Американської торакальної та Європейської респіраторної спільнот. Визначали об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ, %), величину співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ₁/ФЖЄЛ), хвилинний об'єм дихання, життєву ємність легень, максимальну об'ємну швидкість (МОШ 25 %, 50 %, 75 %). Зворотність бронхіальної обструкції обраховували стандартним методом до і після 10 хвилин після вдиху сальбутамолу.

Усі хворі отримували традиційну терапію з персоналізованим визначенням препаратів.

Варіабельність серцевого ритму (BCP) визначали під час 5-хвилинної реєстрації ЕКГ відповідно до вимог

стандарту «Варіабельність серцевого ритму. Стандарти вимірювання, фізіологічна інтерпретація і клінічне застосування», що опублікований групою експертів Європейської асоціації кардіології та Північноамериканської асоціації ритмології та електрофізіології. Проаналізували спектральні показники BCP. У спектрі розрізняли такі компоненти: HF (High Frequency) – високочастотний (0,150–0,400 Гц), що здебільшого показує активність парасимпатичного відділу ВНС; LF (Low Frequency) – низькочастотний (0,040–0,150 Гц), що характеризує симпатичний тонус; VLF (Very Low Frequency) – наднизькочастотний (0,003–0,040 Гц), що відбиває ступінь активації вищих вегетативних центрів або ерготропних систем, відповідальних за адаптацію, та характеризує психогенний та енергометаболічний компоненти регуляції серцевого ритму. Крім амплітуди компонентів, визначали TP (Total Power) – загальну потужність спектра, що характеризує сумарну активність вегетативних впливів на серцевий ритм і симпатовагусний індекс, LF/HF – відношення потужності низьких частот до потужності високих, значення якого свідчило про баланс симпатичних і парасимпатичних впливів. Показники вимірювали у мс² і нормалізованих одиницях. Оцінювали також потужність високочастотних, низькочастотних, наднизькочастотних коливань серцевого ритму у % до сумарної потужності (HF %, LF %, VLF %).

Усім хворим виконали тест із 6-хвилинною ходьбою, мета якого – оцінювання толерантності до фізичних навантажень, стратифікація ризику, визначення ФК стабільної ІХС. Тест із 6-хвилинною ходьбою виконали вранці, не раніше ніж через 4 години після сніданку, рекомендували обмежити фізичні навантаження та не курити впродовж 2 годин до початку тесту, вдягнути зручний одяг і взуття. Артеріальний тиск (АТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС), SpO₂ вимірювали до початку та після ходіння, на другій і десятій хвилині. Після тесту заповнювали протокол тесту 6-хвилинної ходьби, пацієнт визначав індивідуальне сприйняття навантаження за шкалою Борга (від 0 до 10 балів).

Концентрацію ММП-9 і ТІМР у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу, використовуючи реактиви фірми Bender MedSystems (Австрія) на імуноферментному аналізаторі DigiScan SA400. Оптичну щільність зразків вимірювали за допомогою багатофункціонального фотометра для мікропланшета SynergyMX (BioTek, США). Вміст ММП-9 виражали в нг/мл. Дослідження здійснили на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Shapiro–Wilk (W). Результати дослідження наведено як середнє арифметичне \pm стандартна помилка репрезентативності середнього значення. Порівняння груп за якісною ознакою, а також під час дослідження частоти виявлення показників здійснили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак, що наведені за кількісними шкалами, оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження опрацювали, застосували програми SPSS 16, Microsoft Excel 2015 та ліцензовану Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Для всіх видів аналізу статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

У результаті обстеження визначили рівні експресії ММП-9 і ТІМП, що наведені в таблиці 1.

Аналіз рівня експресії протеаз та її інгібітора свідчить, що пацієнти з коморбідною патологією ІХС на тлі ХОЗЛ мали в 8,11 раза вищу активність ММП-9 ($p < 0,05$) щодо параметрів практично здорових осіб. Так, рівень ММП-9 у пацієнтів із ІХС на тлі ХОЗЛ становив $7,22 \pm 0,68$ нг/мл, у контрольній групі цей показник становив $0,89 \pm 0,18$ нг/мл. У пацієнтів із поєднаною кардіально-респіраторною патологією встановили значно нижчу активність тканинних інгібіторів ММП – ТІМП, незважаючи на істотне збільшення експресії протеаз. Показники активності ТІМП у пацієнтів із ІХС на тлі ХОЗЛ становили $1,46 \pm 0,03$ мкг/мл; це статистично достовірно менше (на 53,21 %, $p < 0,05$) порівняно зі здоровими особами ($3,12 \pm 0,01$ мкг/мл).

Аналіз співвідношення ММП-9/ТІМП в основній групі та груп контролю виявив аналогічну динаміку зрушень: домінування експресії ММП-9 при дефіциті активності ТІМП в умовах патології ІХС на тлі ХОЗЛ. Це співвідношення в пацієнтів із ІХС на тлі ХОЗЛ становить $4,94 \pm 0,45$ ум. од., у практично здорових осіб ММП/ТІМП визначено на рівні $0,29 \pm 0,06$ ум. од.; різниця статистично достовірна, в 17,03 раза менше ($p < 0,05$).

Отже, дані, що одержали, вказують на порушення ферментативної активності позаклітинного матриксу при ІХС на тлі ХОЗЛ порівняно з практично здоровими особами. Визначили підвищення рівня експресії матриксних металопротеїназ і знижену активність тканинного інгібітора металопротеїназ.

Встановили достовірні кореляційні зв'язки між рівнем ММП-9 і показником ОФВ1 ($r = -0,67$, $p < 0,05$), параметром LF/HF ($r = -0,74$, $p < 0,05$). Це дало підстави для висновку, що при елевації рівня експресії ММП-9 відбувається виразніше порушення функції зовнішнього дихання та зсув симпатопарасимпатичного балансу в напрямі симпатичної активації, зменшення вагусного тону в модуляції серцевого ритму.

Аналіз частоти виявлення показав: в пацієнтів з ІХС на тлі ХОЗЛ у верхньому квартилі ММП-9 вірогідно частіше реєстрували прогностично негативні параметри функції зовнішнього дихання – ізольоване зниження індексу Тифно ($\chi^2 = 5,2$, $p = 0,03$), а також виразність задишки ≥ 6 балів за шкалою Борга під час оцінювання переносності фізичних навантажень (тест із 6-хвилинною ходьбою, $\chi^2 = 7,3$, $p = 0,02$). Це свідчить про патогенетичну асоціацію порушень ензиматичної активності, як-от підвищення рівня експресії ММП-9 із негативними прогностичними предикторами ІХС / ХОЗЛ (порушення вентиляційних процесів, симпатовагального балансу та низькою толерантністю до фізичних навантажень).

Таблиця 1. Рівень експресії ММП-9 та ТІМП в обстежених

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти із ІХС на тлі ХОЗЛ, $M \pm m$	Практично здорові особи, $M \pm m$	Величина відмінностей
ММП-9, нг/мл	$7,22 \pm 0,68$	$0,89 \pm 0,18$	8,11 раза*
ТІМП, мкг/мл	$1,46 \pm 0,03$	$3,12 \pm 0,01$	-53,21 %*
ММП-9/ТІМП, ум. од.	$4,94 \pm 0,45$	$0,29 \pm 0,06$	17,03 раза*

*: $p < 0,05$ порівняно з групою практично здорових осіб.

Отже, у хворих на ІХС і ХОЗЛ виявили виражений протеолітичний дисбаланс і порушення фібротичних процесів порівняно з практично здоровими особами.

Обговорення

Відомо, що ХОЗЛ пов'язане з аномальною запальною реакцією легенів на шкідливі частки або гази з наступним інтенсивним ремоделюванням стінки дихальних шляхів. У мокротинні визначають підвищені рівні IL-1beta, IL-6, IL-8, фактора некрозу пухлини- α (TNF- α), GRO-альфа та MCP-1, під час загострень спостерігають підвищення надалі. Бронхіолярний епітелій надмірно експресує MCP-1, MIP-1alpha та IL-8. Саме IL-8 може пояснити хемотаксичну активність нейтрофілів мокротиння. TNF- α та IL-1beta стимулюють макрофаги виробляти ММП-9, а бронхіальні епітеліальні клітини – виробляти позаклітинні матричні глікопротеїни [14]. Підвищена експресія бета-трансформувального фактора росту (TGFbeta) і епідермального фактора росту (EGF) відбувається в епітелії та підслизових клітинах. Дослідження генного масиву показали надлишок TGFbeta1, CTGF і PDGFRA при ХОЗЛ. TGFbeta і EGF активують проліферацію фібробластів, а активація рецептора EGF спричиняє експресію гена муцину. Отже, продовження вивчення потребує антицитокінова терапія у формі розчинних рецепторів або нейтралізуючих антитіл, невеликих сполук, що блокують рецептори цитокінів, або неповних і неактивуючих цитокінів, інгібіторів активації білка й інгібіторів сигнальної трансдукції та транскрипції, наприклад, через інгібування мітоген-активованого білка кінази (МАРК) і фактора транскрипції, ядерного фактора карраВ [15].

ММП сімейство має щонайменше 20 протеолітичних ферментів, що відіграють важливу роль у ремоделюванні тканин. Вважають, що ММП-1 (інтерстиціальна колагеназа), ММП-9 (желатиназа В) і ММП-12 (макрофагальна еластаза) мають важливе значення під час виникнення емфіземи. Дослідники виявили низку природних поліморфізмів промоторів генів ММП людини, що змінюють транскрипційну активність. Останні дані показали: поліморфізм генів ММП-1 і ММП-12, але не ММП-9, є або причинними факторами пов'язаного з курінням ушкодження легенів, або перебувають у нерівноважному зв'язку з причинним поліморфізмом [16].

Крім нашого дослідження, повідомляли про дисбаланс між ММП та їхніми тканинними інгібіторами, як-от ММП-9. Це корелювало із курінням сигарет та обструкцією повітряного потоку в пацієнтів із ХОЗЛ, що показано в роботах інших авторів. Так, встановили концентрації ММП-9 і його інгібітора ТІМП-1 за допомогою імуноферментного аналізу [17]. Кореля-

ційний аналіз показав, що і концентрація ММП-9, і молярне співвідношення ММП-9 до ТІМП-1 (ММП-9/ТІМП-1) корелювали з кількістю викурених сигарет. Ба більше, концентрації ММП-9 обернено пропорційні ОФВ1. У цьому дослідженні доведено, що експресія ММП-9 у паренхімі легень людини пов'язана з курінням сигарет, а також з обструкцією повітряного потоку. Отже, ММП-9 може відігравати певну роль у патогенезі обструкції повітряного потоку, спричиненої сигаретним димом в умовах ХОЗЛ. Ці дані збігаються з результатами, що отримали у нашому дослідженні.

Yan Zhang et al. (2013) здійснили дослідження на тваринній моделі ХОЗЛ, яке формували шляхом внутрішньоочеревинної ін'єкції екстракту сигаретного диму (CSE) у мишей BALB/C. Мишам вводили PBS/CSE і виводили з експерименту на 28 день. Внутрішньоочеревинна ін'єкція CSE спричиняла в мишей деструкцію легеневої паренхіми, зниження легеневої функції, кількості лейкоцитів, пошкодження серцевих і периферичних м'язів, а також посилення легеневої паренхіми АІ, елевачію білка каспази-3, експресію мРНК ММП-2 і ММП-9, зростання рівнів ММП-2 і ММП-9 у легеневій тканині та пригнічення антиоксидантної активності. Це дослідження на тваринній моделі та інші публікації стали підґрунтям для вивчення взаємозв'язку між ММП-9 і патогенезом ХОЗЛ у нашій роботі [18].

Вивчали зв'язок тяжкого перебігу бронхіальної астми з підвищенням рівня ММП-9 у дихальних шляхах порівняно з легким перебігом астми, а також оцінювали вплив алергенів і лікування стероїдами на рівні ММП-9 і ТІМП-1 у мокротинні, що одержали від пацієнтів із бронхіальною астмою різних ступенів тяжкості. У 18 хворих із легкою формою, 10 осіб із тяжкою формою астми, а також у 10 некурців з атопією досліджували мокротиння. Алергенну провокацію здійснили 14 пацієнтам із легкою астмою. Бронхо-альвеолярний лаваж зібрано в 16 хворих із легкою астмою до та після 4-тижневого лікування інгаляційним будесонідом, 800 мкг двічі на добу або плацебо. В пацієнтів із легкою астмою встановили підвищені рівні й активність ММП-9 у мокротинні порівняно з хворими на легку астму та практично здоровими особами. Провокація алергеном збільшила співвідношення ММП-9/ТІМП-1 та активність ММП-9. Інгаляційний будесонід не впливав на ММП-9 або ТІМП-1 у пацієнтів із легкою астмою. Отже, як і в нашому дослідженні, результати, що автори одержали, свідчать: ММП-9 може відігравати важливу роль у хронічному запаленні дихальних шляхів і ремодельованні в умовах бронхообструкції, оскільки концентрації підвищуються при важкій, персистентній астмі та після провокації алергеном. Інгаляційні стероїди, імовірно, не впливають на ММП-9 і ТІМП у пацієнтів із легкою астмою, тому необхідні додаткові дослідження у хворих із тяжким перебігом астми [19].

Група авторів досліджувала ММП і тканинні інгібітори металопротеїнази, котрі беруть участь у ремодельованні судин і правого шлуночка при легеневій гіпертензії (ЛГ). ММП-2, ММП-9, ТІМП-1 і ТІМП-4 вимірювали в плазмі та оцінювали їхній потенціал як біомаркерів для ЛГ. У це дослідження залучили пацієнтів, яким здійснили катетеризацію правих відділів серця, з припущенням про наявність ЛГ (пацієнти з

mPAP ≥ 25 мм рт. ст. визначені як такі, що мають ЛГ; показники хворих із mPAP < 25 мм рт. ст. встановили як контрольні). Загалом залучили 160 пацієнтів із ЛГ (діопатична легенева артеріальна гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, пов'язана з захворюванням сполучної тканини, хронічна тромбоемболічна ЛГ та легенева венозна гіпертензія), у дослідженні взяли участь також 44 особи без ЛГ (контроль). Плазму крові після діагностики ЛГ аналізували на рівні ММП-2, ММП-9, ТІМП-1 і ТІМП-4 за допомогою імуноферментного аналізу. У пацієнтів із ЛГ рівні ММП-2, ММП-9, ТІМП-1 і ТІМП-4 корелювали з параметрами гемодинаміки ($p < 0,05$) і дистанцією, що пройдена під час тесту шестихвилинної ходьби ($p < 0,01$). Пацієнти з високим рівнем ММП і ТІМП-1 у плазмі мали значно гіршу 5-річну виживаність, порівняно з хворими з низьким рівнем у плазмі (багатофакторне співвідношення ризику смертності – 2,69 і 4,46 відповідно, $p < 0,01$). Автори встановили, що підвищені рівні названих біомаркерів у плазмі крові не мають діагностичного значення, проте тісно пов'язані з підвищеним ризиком у пацієнтів із ЛГ [20].

У низці джерел фахової літератури показано зміни позаклітинного матриксу в пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь (ФП) порівняно з хворими з синусовим ритмом (СР). Інтраопераційні біопсії вушок правого передсердя (RAA) і вільних стінок (RFW) від 24 пацієнтів з ФП, яким здійснили процедуру мінілабіринту, і від 24 хворих із СР дослідили за допомогою якісного та кількісного імунофлуоресцентного аналізу та Вестерн-блот. Порівняно з хворими із СР, у всіх пацієнтів із ФП виявили дисрегуляцію синтезу / деградації колагену I та III типів. Тканинні інгібітори металопротеїнази (ТІМП-2) значно підвищені лише в RAA при ФП. Порівняно з пацієнтами з СР, колаген VI, матричні металопротеїнази ММП-2, ММП-9 і ТІМП-1 істотно підвищені, а ТІМП-3 і ТІМП-4 залишалися незмінними в усіх групах хворих із ФП. Збагачений цистеїном білок із Kazal (RECK), що індукує реверсію, нещодавно відкритий інгібітор ММП, підвищений у RFW порівняно з RAA при ФП ($p < 0,05$), RFW – при СР ($p < 0,05$). Рівень трансформувального фактора росту TGF-beta1 вищий у разі ФП, ніж СР [21].

У трансгенних мишей (Tg) зі специфічною для серця гіперекспресією фактора некрозу пухлини- α виникає пов'язана зі статтю серцева дилатація, що прогресує, та серцева недостатність. У дослідженнях ехокардіографічні вимірювання здійснили для класифікації тяжкості СН у самців (M) і самок (F) Tg і дикого типу (WT) мишей віком від 4 до 50 тижнів. Серцеві ТІМП-1, ТІМП-2 і ММП-3 (імуноферментний аналіз) і потенційну (ARMA-активовану) активність ММП-9 визначали в однаковому віці. Зимографія *in situ* оцінювала активність тканинної желатинази. Систолічна функція, розміри шлуночків і наявність плевральних випотів показали тяжку СН у молодших мишей M Tg (до 18 тижнів) і старших F Tg (>34 тижні). Незалежно від віку, статі чи тяжкості серцевої недостатності миші Tg експресували значно більше ТІМП-1 і потенційну активність ММП-9. M Tg експресували підвищений рівень ММП-3, який збільшувався з віком і тяжкістю СН. F Tg не показали збільшення ММП-3 через 4

тижні, але встановили прогресивне збільшення з віком і тяжкістю СН [22].

Вивчали також вплив триметазидину на окиснювальний стрес, експресію ММП-2 і ММП-9 в умовах розриву серця в мишей з інфарктом міокарда. Мишачі моделі ІМ відтворено шляхом перев'язки лівої коронарної артерії в самців мишей C57BL/6. За тваринами, що залучені в групу випадків розриву, ретельно спостерігали протягом 7 днів. Після виявлення мертвих мишей здійснили розтин для встановлення причини смерті. За допомогою ехокардіографії досліджували роботу серця. Маркери окисного стресу та ММП аналізували Вестерн-блоттингом. Встановили, що триметазидин знижує частоту розриву серця після ІМ у мишей. Експресія ММП-2 і ММП-9 у групі, що отримувала триметазидин, значно нижча, ніж у групі, де миші одержували фізіологічний розчин. Препарат також послабив окиснювальний стрес, спричинений ІМ, оскільки триметазидин помітно знижує індуковану H_2O_2 експресію ММП-2 і ММП-9 [23].

Аналіз фахової літератури, де наведено результати досліджень на тваринних моделях і в клінічних умовах, свідчить про достатню кількість робіт із вивчення експресії матриксних металопротеїназ, активності їхнього тканинного інгібітора в умовах або лише легеневої, або лише кардіальної патології, а також незначну кількість робіт, де оцінювали клінічне значення та можливі прогностичні аспекти дисбалансу системи протеази-антипротеази на тлі коморбідного стану ІХС і ХОЗЛ. Це обґрунтовує актуальність і своєчасність нашого дослідження.

Наступні дослідження з цієї теми та нові статистичні дані дадуть змогу обґрунтувати патогенетичну асоціацію порушень ензиматичної активності, а саме підвищення рівня експресії ММП-9 із негативними прогностичними предикторами ІХС / ХОЗЛ (порушення вентиляційних процесів, симпто-вагального балансу та низькою толерантністю до фізичних навантажень). Зазначимо також, що дослідження динаміки співвідношення ММП-9/ТІМП, за даними фахової літератури, свідчить не лише про необхідність моніторингу фібротичних процесів протеолітичного дисбалансу, але й про можливість їх використання як прогностичного предиктора при ІХС на тлі ХОЗЛ.

Висновки

1. У хворих на ІХС у поєднанні із ХОЗЛ встановили порушення ферментативної активності позаклітинного матриксу, що характеризується статистично значущим зростанням рівня експресії матриксних металопротеїназ і зниженою активністю їхнього тканинного інгібітора порівняно з практично здоровими особами.

2. Аналіз рівня експресії протеаз і їхнього інгібітора свідчить, що пацієнти із коморбідною патологією ІХС на тлі ХОЗЛ мали у 8,11 раза більшу активність ММП-9 ($p < 0,05$) щодо показника практично здорових осіб. Параметри активності ТІМП у пацієнтів із ІХС на тлі ХОЗЛ дорівнювали $1,46 \pm 0,03$ мкг/мл; це статистично достовірно менше (на 53,21 %, $p < 0,05$) щодо показника здорових осіб ($3,12 \pm 0,01$ мкг/мл).

3. Достовірні кореляційні зв'язки між рівнем ММП-9 і показником ОФВ1 ($r = -0,67$, $p < 0,05$), параметром LF/HF ($r = -0,74$, $p < 0,05$) свідчать, що при елевації рівня експресії ММП-9 відбувається виразніше порушення функції зовнішнього дихання та зсув симпто-парасимпатичного балансу в напрямі симпатичної активації і зменшення вагусного тону в модуляції серцевого ритму.

4. Аналіз частоти виявлення показав: в осіб у верхньому квартилі ММП-9 достовірно частіше реєстрували прогностично негативні параметри функції зовнішнього дихання – ізольоване зниження індексу Тифно ($\chi^2 = 5,2$, $p = 0,03$), а також виразність задишки ≥ 6 балів за шкалою Борга під час оцінювання переносності фізичних навантажень (тест із 6-хвилинною ходьбою, $\chi^2 = 7,3$, $p = 0,02$).

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні динаміки рівня ММП-9 на тлі різних схем лікування пацієнтів з ІХС у коморбідності з ХОЗЛ.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Патогенетичні механізми взаємообтяження коморбідного перебігу деяких захворювань внутрішніх органів: клінічні, діагностичні, прогностичні аспекти та можливості оптимізації лікування», № держреєстрації 0121U112262 (2021–2025).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 21.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 29.06.2023

Відомості про автора:

Крайдашенко О. О., аспірант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8911-3292

Information about author:

Kraidashenko O. O., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Wise, R. A., Anderson, J. A., Amarenco, P., Cowans, N. J., Crim, C., Denvir, M. A., Gomez, C. R., Jones, M. P., Morris, A., Niewoehner, D., & Yates, J. C. (2020). Adjudication of cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: SUMMIT trial. *Clinical trials*, 17(4), 430-436. <https://doi.org/10.1177/1740774520920897>
2. Güder, G., & Störk, S. (2019). COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity. *COPD und Herzinsuffizienz: Differenzialdiagnose und Komorbidität. Herz*, 44(6), 502-508. <https://doi.org/10.1007/s00059-019-4814-7>
3. Asanov, E. O. (2018). Yakist zhyttia khvorykh pokhyloho viku z KhOZL [Quality of life of elderly patients with COPD]. *Medicni perspektivi*, 23, (2Part1), 76. [in Ukrainian].
4. Gashynova, K. Yu. (2018). Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen (KhOZL): vplyv kliniko-anamnestychnykh, antropometrychnykh ta funktsionalnykh kharakterystyk na riven a-1-antytirpsynu (AAT) v syrovatitsi krovii stabilnykh khvorykh [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): influence of clinical and anamnestic, anthropometric and functional characteristics on the level of α -1-antitrypsin (AAT) in blood serum of stable patients]. *Medicni perspektivi*, 23(3Part1), 52-60. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3\(part1\).142334](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142334)

5. Nandi, S. S., Katsurada, K., Sharma, N. M., Anderson, D. R., Mahata, S. K., & Patel, K. P. (2020). MMP9 inhibition increases autophagic flux in chronic heart failure. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 319(6), H1414-H1437. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00032.2020>
6. Yadav, S. K., Kambis, T. N., Kar, S., Park, S. Y., & Mishra, P. K. (2020). MMP9 mediates acute hyperglycemia-induced human cardiac stem cell death by upregulating apoptosis and pyroptosis in vitro. *Cell death & disease*, 11(3), 186. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2367-6>
7. Liu, N., Wang, X., Wu, H., Lv, X., Xie, H., Guo, Z., Wang, J., Dou, G., Zhang, C., & Sun, M. (2021). Computational study of effective matrix metalloproteinase 9 (MMP9) targeting natural inhibitors. *Aging*, 13(19), 22867-22882. <https://doi.org/10.18632/aging.203581>
8. Zheng, Y. F., Zhu, H. Y., Wang, W., Hu, J. J., Bao, T. P., & Tian, Z. F. (2021). Role of the LRP1-pPyk2-MMP9 pathway in hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*, 23(12), 1289-1294. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2108125>
9. Wang, C., Li, Q., Yang, H., Gao, C., Du, Q., Zhang, C., Zhu, L., & Li, Q. (2020). MMP9, CXCR1, TLR6, and MPO participant in the progression of coronary artery disease. *Journal of cellular physiology*, 235(11), 8283-8292. <https://doi.org/10.1002/jcp.29485>
10. Yosef, G., Hayun, H., & Papo, N. (2021). Simultaneous targeting of CD44 and MMP9 catalytic and hemopexin domains as a therapeutic strategy. *The Biochemical journal*, 478(5), 1139-1157. <https://doi.org/10.1042/BCJ20200628>
11. Nishikai-Yan Shen, T., Kado, M., Hagiwara, H., Fujimura, S., Mizuno, H., & Tanaka, R. (2021). MMP9 secreted from mononuclear cell quality and quantity culture mediates STAT3 phosphorylation and fibroblast migration in wounds. *Regenerative therapy*, 18, 464-471. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2021.10.003>
12. Li, T., Li, X., Liu, X., Yang, J., & Ma, C. (2021). The elevated expression of TLR4 and MMP9 in human abdominal aortic aneurysm tissues and its implication. *BMC cardiovascular disorders*, 21(1), 378. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02193-1>
13. Luo, X., Wu, J., & Wu, G. (2021). PPAR γ activation suppresses the expression of MMP9 by downregulating NF- κ B post intracerebral hemorrhage. *Neuroscience letters*, 752, 135770. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135770>
14. Fang, X., Chen, J., Wang, W., Feng, G., Li, X., Zhang, X., Zhang, Y., Zhang, J., Xu, Z., Tai, J., & Ni, X. (2020). Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) level and MMP9 -1562C>T in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Sleep medicine*, 67, 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.11.1247>
15. Wu, L., Wang, X., He, X., Li, Q., Hua, Q., Liu, R., & Qiu, Z. (2022). MMP9 Expression Correlates With Cisplatin Resistance in Small Cell Lung Cancer Patients. *Frontiers in pharmacology*, 13, 868203. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.868203>
16. Liang, X., He, W., Zhang, H., Luo, D., Zhang, Z., Liu, A., Wang, J., & Huang, H. (2021). Inflammatory Cells Accelerated Carotid Artery Calcification via MMP9: Evidences From Single-Cell Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 766613. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.766613>
17. Li, Y., Lu, X., Li, W., Shi, Z., Du, W., Xu, H., Liu, Z., & Wu, Y. (2022). The circRERE/miR-144-3p/TLR2/MMP9 signaling axis in COPD pulmonary monocytes promotes the EMT of pulmonary epithelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 625, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.07.119>
18. Wells, J. M., Parker, M. M., Oster, R. A., Bowler, R. P., Dransfield, M. T., Bhatt, S. P., Cho, M. H., Kim, V., Curtis, J. L., Martinez, F. J., Paine, R., 3rd, O'Neal, W., Labaki, W. W., Kaner, R. J., Barjaktarevic, I., Han, M. K., Silverman, E. K., Crapo, J. D., Barr, R. G., Woodruff, P., ... SPIROMICS and COPD Gene Investigators (2018). Elevated circulating MMP-9 is linked to increased COPD exacerbation risk in SPIROMICS and COPD Gene. *JCI insight*, 3(22), e123614. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123614>
19. Li, H., Shi, K., Zhao, Y., Du, J., Hu, D., & Liu, Z. (2020). TIMP-1 and MMP-9 expressions in COPD patients complicated with spontaneous pneumothorax and their correlations with treatment outcomes. *Pakistan journal of medical sciences*, 36(2), 192-197. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.2.1244>
20. Tiede, S. L., Wassenberg, M., Christ, K., Schermuly, R. T., Seeger, W., Grimminger, F., Ghofrani, H. A., & Gall, H. (2016). Biomarkers of tissue remodeling predict survival in patients with pulmonary hypertension. *International journal of cardiology*, 223, 821-826. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.240>
21. Suzan, V., Yavuzer, H., Bag Soytas, R., Bektan Kanat, B., Arman, P., Emiroglu Gedik, T., Unal, D., Atar, O., Bolayirli, I. M., & Doven-tas, A. (2021). The relationship between primary sarcopenia and SARC-F, serum MMP9, TIMP1 levels, and MMP9/TIMP1 ratio in the geriatric patients. *European geriatric medicine*, 12(6), 1229-1235. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00519-y>
22. Lin, Y., Huang, H., Yu, Y., Zhu, F., Xiao, W., Yang, Z., Shao, L., & Shen, Z. (2021). Long non-coding RNA *RP11-465L10.10* promotes vascular smooth muscle cells phenotype switching and MMP9 expression via the NF- κ B pathway. *Annals of translational medicine*, 9(24), 1776. <https://doi.org/10.21037/atm-21-6402>
23. Gong, W., Ma, Y., Li, A., Shi, H., & Nie, S. (2018). Trimetazidine suppresses oxidative stress, inhibits MMP-2 and MMP-9 expression, and prevents cardiac rupture in mice with myocardial infarction. *Cardiovascular therapeutics*, 36(5), e12460. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12460>