

*В.А.Невзорова<sup>1</sup>, Т.В.Тилик<sup>1</sup>, Е.А.Гилифанов<sup>1</sup>, С.Е.Вахрушева<sup>1</sup>, Е.А.Панченко<sup>1</sup>, В.А.Кудрявцева<sup>2</sup>, П.А.Лукьянов<sup>3</sup>*

## Содержание свободной металлопротеиназы MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца

1 – ГОУ ВПО "Владивостокский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", кафедра терапии ФПК с курсами функциональной и лабораторной диагностики: 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2;

2 – Аллерго-респираторный центр г. Владивостока: 690034, Владивосток, ул. Спортивная, 10;

3 – Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН: 690022, Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, 159

*V.A.Nevzorova, T.V.Tilik, E.A.Gilifanov, S.E.Vakhrusheva, E.A.Panchenko, V.A.Kudryavtseva, P.A.Lukyanov*

## Concentration of free metalloproteinase MMP9 and complex MMP9/TIMP1 in blood serum in patients with co-existing stable chronic obstructive lung disease and ischemic heart disease

### Summary

We analyzed concentration of matrix metalloproteinase MMP9 and complex MMP9/TIMP1 in blood serum in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and in patients with co-existing COPD and ischemic heart disease (IHD).

Serum concentration of complex MMP9/TIMP1 in patients with COPD was significantly higher than in controls. Patients with COPD stage III had higher concentration of the complex than those with COPD stage II. It is important that MMP9/TIMP1 concentration increased more significantly in patients with combined pathology than in patients with COPD. Difference between MMP9 level in patients with COPD and in patients with co-existing COPD and IHD was estimated. Highest levels of MMP9 were found in patients with combined disease.

Therefore, concentrations of MMP9 and MMP9/TIMP1 positively correlated with COPD severity both in patients with COPD and with combination of COPD and IHD.

**Key words:** matrix metalloproteinase, chronic obstructive lung disease, ischemic heart disease.

### Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) рассматриваются в качестве никотин-ассоциированных заболеваний, в патогенезе которых ведущее значение имеет дисбаланс в системе протеолиз–антипротеолиз. Металлопротеиназа MMP9 является не только независимым фактором возникновения ИБС, но и играет важную роль в воспалении дыхательных путей. Данные о дисбалансе протеолитических ферментов при ХОБЛ, ассоциированной с ИБС, отсутствуют, хотя изучение его роли в патогенезе кардио-респираторной патологии необходимо для оптимизации профилактики и лечения сочетанной патологии.

Были обследованы пациенты: 1-я группа – с изолированной ХОБЛ, 2-я – с ХОБЛ в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса). У всех пациентов документально подтверждено стабильное течение ХОБЛ. Учет результатов проводили с помощью иммуноферментного метода.

Установлено повышение содержания MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 в обеих группах, более значительное – при сочетании ХОБЛ и ИБС. Содержание MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 зависит от стадии ХОБЛ и достигало максимального значения при III стадии в обеих группах обследованных. Установлена тесная корреляционная зависимость между данными показателями, степенью никотинассоциированного риска и стадией ХОБЛ в обеих группах. Содержание свободной MMP9 и ее комплекса может быть использовано в качестве маркеров системного воспаления, стадии ХОБЛ и оценки степени сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** матриксная металлопротеиназа, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности взрослого населения во всем мире [1]. Количество зарегистрированных больных ХОБЛ в мире уже достигло 44 млн, и ежегодно диагностируется около 25 % новых случаев. ХОБЛ, согласно современным представлениям, рассматривается как заболевание дыхательных путей и легких с системными последствиями в виде снижения питательного статуса, дисфункции скелетных мышц, остеопороза, анемии

и сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Учитывая общность факторов риска (в частности, курения и возраста), наличие коморбидной патологии в виде ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС) чаще является правилом, чем исключением [1, 2], причем у пациентов с тяжелой ХОБЛ наблюдается более высокая кардиоваскулярная заболеваемость и смертность, чем у больных ХОБЛ средней и легкой степени тяжести [3].

ХОБЛ и ИБС рассматриваются исследователями в качестве никотин-ассоциированных заболеваний

с доказанным взаимоотношающим действием, в патогенезе развития которых ведущее значение имеет дисбаланс в системе протеолиз—антипротеолиз, в сторону активации ферментов [4]. Особое внимание привлекают матриксные металлопротеиназы (MMPs) — семейство протеолитических ферментов, играющих важную роль в процессах ремоделирования и репарации соединительной ткани (составляющей основу сердечно-сосудистой и дыхательной систем) [3, 4]. В исследованиях было показано, что металлопротеиназа MMP9 является не только независимым фактором возникновения ИБС (приводит к разрушению коллагена интимы и внутренней базальной мембраны сосудов), но и играет важную роль в воспалении дыхательных путей путем разрушения коллагена легочной ткани [4–7]. Данные о дисбалансе в системе протеолиз—антипротеолиз при ХОБЛ, ассоциированной с ИБС, отсутствуют, в то время как изучение роли данного дисбаланса в патогенезе кардиореспираторной патологии необходимо для оптимизации стратегии профилактики и лечения сочетанной патологии.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты с фенотипическими проявлениями европейской расы, обоего пола, проживающие на территории Приморского края более 20 лет. Первую группу составили 30 больных с изолированной ХОБЛ, 2-ю — 60 пациентов с ХОБЛ в сочетании с ИБС (стабильной стенокардией напряжения I—II функционального класса). У всех обследуемых документировано стабильное течение ХОБЛ. Согласно классификации, основанной на показателях постбронходилатационных значений объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), предложенной GOLD [1], группы обследованных были разделены на подгруппы в зависимости от стадии ХОБЛ: ХОБЛ II стадии — при 50 % < ОФВ<sub>1</sub> < 80 % от должных величин; ХОБЛ III стадии — при 30 % < ОФВ<sub>1</sub> < 50 % от должных величин; отношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ) < 70 %. Таким образом, градация пациентов по подгруппам была следующей: IA — изолированная ХОБЛ II стадии (n = 14); IB — изолированная ХОБЛ III стадии (n = 16); ПА — ХОБЛ II стадии, ассоциированная с ИБС (n = 30); ПВ — ХОБЛ III стадии, ассоциированная с ИБС (n = 30). Критериями исключения из исследования были инфаркт миокарда, инсульт и другие тяжелые заболевания, злоупотребление алкоголем, старческий возраст, неспособные понять цели и задачи исследования, отказ пациента от участия в исследовании. Контрольная группа (n = 30) была сформирована из условно здоровых добровольцев с нормальными значениями функции внешнего дыхания (ФВД).

Полученные результаты обрабатывались на персональном компьютере IBM PC, работающем на платформе Windows-XP, с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 (Рубцова О.Ю., 2003).

Статистически значимыми считались различия, при которых  $p < 0,05$ .

Определения выполняли методом с применением специфических реактивов фирм R&D Diagnostics Inc. (США). Учет результатов проводили с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Количество MMP9/TIMP1 и MMP9 рассчитывали путем построения калибровочной кривой с использованием компьютерной программы и выражали в нг / мл.

### Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, индекс курящего человека (ИКЧ) у пациентов составил в среднем 153 (> 140), число пачко-лет (ЧПЛ) — 26,2 (> 20), свидетельствуя о высокой степени никотин-ассоциированного риска. При корреляционном анализе установлена тесная прямая связь между индексом курения и нарастанием стадии ХОБЛ и, соответственно, снижением ОФВ<sub>1</sub> у пациентов ( $r = 0,91 \pm 0,031$ ,  $p < 0,001$ ). Аналогичные результаты получены и при сопоставлении ЧПЛ и стадии ХОБЛ, когда была установлена прямая корреляционная связь ( $r = 0,840 \pm 0,042$ ;  $p < 0,001$ ).

Принимая во внимание предыдущие исследования, неоднозначно освещающие содержание MMP9 и MMP9/TIMP1 при ХОБЛ и ИБС, мы изучили концентрацию этих показателей в обеих группах пациентов. Нами проанализировано содержание комплекса MMP9/TIMP1 (фермент MMP9 в соединении с ее специфическим ингибитором TIMP1) и свободной матриксной металлопротеиназы MMP9 в сыворотке крови пациентов обеих групп пациентов и группы контроля (табл. 1, 2).

Как следует из представленных данных, содержание комплекса MMP9/TIMP1 в сыворотке крови в общей группе пациентов с изолированной ХОБЛ достоверно выше, чем у здоровых лиц ( $6,62 \pm 0,57$  и  $3,12 \pm 0,29$  нг / мл соответственно;  $t = 5,47$ ;  $p < 0,001$ ). При сочетанной кардиореспираторной патологии (в общей группе) концентрация MMP9/TIMP1 еще более возрастает, о чем свидетельствует почти 4-кратное повышение содержания комплекса по сравнению с контролем ( $11,38 \pm 0,98$  и  $3,12 \pm 0,29$  нг / мл соответственно;  $t = 8,09$ ;  $p < 0,001$ ). Установлена также достоверная разница между содержанием комплекса в сыворотке крови при изолированной ХОБЛ

**Таблица 1**  
Содержание MMP9/TIMP1, MMP9 и их соотношение в 1-й и 2-й группах пациентов и в группе контроля,  $M \pm t$

| Показатели          | Группа контроля, n = 30 | 1-я группа n = 30  | 2-я группа n = 60   |
|---------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|
| MMP9/TIMP1, нг / мл | 3,12 ± 0,29             | 6.62 ± 0,57**      | 11,38 ± 0,98*. **   |
| MMP9, нг / мл       | 205,36 ± 19,61          | 269,10 ± 27,2*. ** | 400,01 ± 36,71*. ** |

Примечание: \* — разница по сравнению с контролем достоверна при  $p < 0,05$ ; \*\* — разница между группами пациентов достоверна при  $p < 0,01$ .

Содержание ММР9/TIMP1, ММР9 и их соотношение в группах пациентов и здоровых лиц,  $M \pm t$ 

| Показатели          | Группа контроля,<br>n = 30 | 1-я группа               |                          | 2-я группа               |                         |
|---------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
|                     |                            | IA подгруппа, n = 14     | IB подгруппа, n = 16     | IIA подгруппа, n = 30    | IIB подгруппа, n = 30   |
| ММР9/TIMP1, нг / мл | 3,12 ± 0,29                | 4,34 ± 0,42*, **, ***    | 8,89 ± 0,72*, **, ***    | 7,95 ± 0,77*, **, ***    | 14,8 ± 1,18*, **, ***   |
| ММР9, нг / мл       | 205,36 ± 19,61             | 226,78 ± 25,15*, **, *** | 311,42 ± 29,24*, **, *** | 346,13 ± 28,73*, **, *** | 453,89 ± 4,68*, **, *** |

Примечание: \* – разница по сравнению с контролем достоверна при  $p < 0,05$ ; \*\* – разница между подгруппами IA и IIA, IB и IIB, IA и IIB достоверна при  $p < 0,05$ ; \*\*\* разница между подгруппами IA и IB, IIA и IIB достоверна при  $p < 0,05$ .

и сочетанной с ИБС ( $6,62 \pm 0,57$  и  $11,38 \pm 0,98$  нг / мл соответственно;  $t = 4,2$ ;  $p < 0,001$ ). Выявлено, что в обеих группах пациентов, как при II (в подгруппах IA и IB), так и при III стадии ХОБЛ (в подгруппах IIA и IIB), содержание комплекса ММР9/TIMP1 выше, чем у здоровых ( $4,34 \pm 0,42$ ,  $8,89 \pm 0,72$ ,  $7,95 \pm 0,77$ ,  $14,8 \pm 1,18$ ,  $3,12 \pm 0,29$  нг / мл соответственно;  $t = 2,44$ ,  $p < 0,05$ ;  $t = 7,49$ ,  $p < 0,001$ ;  $t = 5,89$ ,  $p < 0,001$ ;  $t = 9,65$ ,  $p < 0,001$  соответственно). Кроме того, концентрация комплекса ММР9/TIMP1 достоверно выше внутри групп при III стадии, чем при II стадии ХОБЛ ( $8,89 \pm 0,72$ ,  $4,34 \pm 0,42$ ,  $14,8 \pm 1,18$ ,  $7,95 \pm 0,77$  нг / мл соответственно;  $t = 5,48$ ,  $p < 0,001$  и  $t = 4,89$ ,  $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание факт более значительного повышения содержания комплекса ММР9/TIMP1 у пациентов с сочетанной патологией (подгруппы IIA и IIB) по сравнению с подгруппами IA и IB ( $t = 4,1$ ,  $p < 0,001$  и  $t = 4,28$ ,  $p < 0,001$  соответственно).

Кроме измерения концентрации ММР9/TIMP1, для более глубокого понимания эффектов ММР9 в реализации воспаления при ХОБЛ, ассоциированной с ИБС, исследовали содержание свободной ММР9 как фермента, участвующего в процессах системного воспаления. Согласно полученным данным, содержание ММР9 в сыворотке крови общей группы пациентов с изолированной ХОБЛ выше, чем у здоровых некурящих добровольцев ( $269,10 \pm 27,20$  и  $205,36 \pm 19,61$  нг / мл соответственно;  $t = 1,9$ ,  $p > 0,05$ ). В общей группе пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией концентрация ММР9 еще более возрастает, о чем свидетельствует почти 2-кратное повышение содержания ММР9 по сравнению с контролем ( $400,01 \pm 36,71$  и  $205,36 \pm 19,61$  нг / мл соответственно;  $t = 6,61$ ,  $p < 0,001$ ). Установлена достоверная разница между содержанием ММР9 при изолированной ХОБЛ и сочетанной с ИБС ( $269,10 \pm 27,20$  и  $400,01 \pm 36,71$  нг / мл соответственно;  $t = 2,87$ ,  $p < 0,01$ ). Анализ содержания ММР9 в зависимости от стадии ХОБЛ (табл. 2) показал, что при изолированной ХОБЛ концентрация фермента выше, чем у здоровых только при III стадии ХОБЛ ( $311,42 \pm 29,24$  и  $205,36 \pm 19,61$  нг / мл соответственно;  $t = 3,01$ ,  $p < 0,01$ ). В то время как при сочетании ХОБЛ и ИБС содержание ММР9 превышает содержание фермента у здоровых как при II, так и при III стадии ХОБЛ ( $346,13 \pm 28,73$ ,  $453,89 \pm 44,68$  и  $205,36 \pm 19,61$  нг / мл соответственно;  $t = 4,05$ ,  $p < 0,001$  и  $t = 5,09$ ,  $p < 0,001$ ). Более значительное повышение содержания ММР9 установлено у пациентов с сочетанной патологией. Так при изолирован-

ной ХОБЛ II стадии его содержание составляет  $226,78 \pm 25,15$  нг / мл, тогда как при сочетании ХОБЛ II стадии с ИБС –  $346,13 \pm 28,73$  ( $t = 3,12$ ;  $p < 0,01$ ). Соответственно при III стадии ХОБЛ концентрация ММР9 достигает  $311,47 \pm 29,24$  нг / мл, а при сочетании ХОБЛ III стадии и ИБС значение данного показателя –  $453,89 \pm 44,68$  нг / мл ( $t = 2,67$ ;  $p < 0,01$ ).

Установлена корреляционная зависимость между содержанием ММР9 и комплекса ММР9/TIMP1 в сыворотке крови и стадией ХОБЛ в обеих группах обследованных: при изолированной ХОБЛ  $r = 0,4 \pm 0,0065$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,71 \pm 0,005$ ,  $p < 0,001$ ; при сочетании ХОБЛ и ИБС  $r = 0,82 \pm 0,007$ ,  $p < 0,001$  и  $r = 0,99 \pm 0,007$ ,  $p < 0,001$  соответственно. Принимая во внимание полученные нами результаты о наличии у пациентов высокой степени никотинассоциированного риска, проведен анализ взаимосвязи между содержанием ММР9, комплекса ММР9/TIMP1 и степенью никотинассоциированного риска. Установлено наличие тесной прямой корреляционной связи в обеих группах обследованных соответственно, при изолированной ХОБЛ  $r = 0,999 \pm 0,006$ ,  $p < 0,001$ , тогда как при сочетанной кардиореспираторной патологии  $r = 0,999 \pm 0,004$ ,  $p < 0,001$ .

Окислительный стресс, повышение активности эффекторных клеток, компонентов системы апоптоза, дисбаланс содержания про- и противовоспалительных цитокинов, развивающиеся под действием продуктов сгорания табака при курении, являются основными составляющими системного воспаления, они тесно взаимосвязаны и способны усиливать действие друг друга [5, 7–10]. Согласно данным литературы, существует прямая зависимость интенсивности курения и падения функции легких у курильщиков [1, 11]. В нашем исследовании значения показателей ИКЧ и ЧПЛ у пациентов свидетельствовали о высокой степени никотин-ассоциированного риска. При корреляционном анализе обнаружено, что с увеличением ИКЧ и ЧПЛ достоверно возрастает стадия болезни, установлена прямая связь между ИКЧ, ЧПЛ у пациентов и стадией ХОБЛ, что связано со снижением ОФВ<sub>1</sub> и уменьшением общей дыхательной поверхности легких. Вдыхание продуктов сгорания табака при курении способствует активации альвеолярных макрофагов и нейтрофилов и выработке ими ферментов с мощным деструктивным действием, таких как металлопротеиназы. Матриксные металлопротеиназы – одни из 20 представителей семейства цинковых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом соединительнотканного



матрикса и его ремоделированием [5–7, 9, 12–13]. В ответных реакциях организма на воздействие курения при выявлении биомаркеров индивидуальной восприимчивости представляется важным изучение таких маркеров, как MMP9 и комплекс MMP9/TIMP1, участвующих в метаболизме коллагена и способных усиливать повреждающее действие факторов внешней среды [8]. MMP9 может определяться как в крови, так и в других биологических жидкостях [5, 7]. Представляется также важным исследование комплекса MMP9/TIMP1 в сыворотке крови. Основным эндогенным ингибитором MMP9 является тканевый ингибитор TIMP1, который обладает определенной специфичностью [8].

Нами проанализировано содержание MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 в сыворотке крови пациентов как при изолированной ХОБЛ, так и при ХОБЛ, ассоциированной с ИБС. В проведенных ранее работах иностранных и отечественных авторов изучались указанные показатели у пациентов с ИБС и ХОБЛ без ассоциации с ИБС. Как следует из представленных нами данных, содержание комплекса MMP9/TIMP1 и MMP9 в сыворотке крови общей группы пациентов с изолированной ХОБЛ выше, чем у здоровых некурящих добровольцев. О вкладе активации системы MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 в развитие необратимой легочной обструкции свидетельствует установленная нами зависимость повышения содержания MMP9 и комплекса по мере увеличения стадии ХОБЛ. Так, в группе пациентов с изолированной ХОБЛ III стадии концентрация MMP9 и MMP9/TIMP1 выше, чем у здоровых и при II стадии ХОБЛ. Также установлена тесная корреляционная зависимость между содержанием MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 в сыворотке крови и стадией ХОБЛ в этой же группе обследованных ( $r = 0,71 \pm 0,005$ ,  $p < 0,001$  и  $r = 0,4 \pm 0,0065$ ,  $p < 0,05$ ). Сходные данные получены и в другом исследовании, где было показано повышение содержания MMP9 и MMP9/TIMP1 в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ при нарастании стадии заболевания [14], что косвенно свидетельствует об участии MMP9 в формировании ХОБЛ [12], т. е. нарушение равновесия между протеолитическими ферментами и их ингибиторами, обусловленное влиянием табачного дыма, может привести к избыточному действию протеолитических ферментов, способствуя разрушению коллагена интимы и внутренней базальной мембраны [6].

Установлено наличие тесной прямой корреляционной связи между содержанием MMP9, комплекса MMP9/TIMP1 и степенью никотин-ассоциированного риска. В других исследованиях было показано, что содержание MMP9 и TIMP1 (*in vitro*) гораздо меньше у больных ХОБЛ, чем у курильщиков, не страдающих ХОБЛ, и некурящих лиц [13], но не было выявлено статистически значимых взаимосвязей между содержанием MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 в сыворотке крови пациентов, стадией ХОБЛ, стажем курения и ИКЧ [15].

Особый интерес представляют полученные нами данные о более высокой концентрации MMP9

и MMP9/TIMP1 у пациентов при наличии сочетанной патологии (ХОБЛ, ассоциированной с ИБС) по сравнению с пациентами, имеющими изолированную форму болезни. Нами не было найдено в литературных источниках сведений, касающихся изучения MMP9 и TIMP1 при сочетании ХОБЛ и ИБС. При кардио-респираторной патологии концентрация MMP9/TIMP1 и MMP9 была выше по сравнению с контролем. Во 2-й группе (в подгруппах ПА и ПВ) содержание комплекса и MMP9 еще более возрастает. Установлена достоверная разница между концентрацией MMP9/TIMP1 и фермента MMP9 в сыворотке крови при изолированной ХОБЛ и сочетанной с ИБС (в сторону повышения), особенно в последнем случае. Обращает на себя внимание факт более значительного повышения содержания комплекса MMP9/TIMP1 и MMP9 у пациентов с сочетанной патологией по сравнению с изолированной ХОБЛ. Выявлено, что во 2-й группе пациентов (в подгруппах ПА и ПВ) концентрация этих показателей гораздо выше, чем у здоровых, и повышается при увеличении стадии ХОБЛ, т. е. при сочетании III стадии ХОБЛ и ИБС значение данных показателей максимальное. Это доказывает, что MMP9, являясь нормальным компонентом клеточных мембран и соединительной ткани [4], в норме участвующая в ее ремоделировании и репарации и привлечении нейтрофилов к месту воспаления [6, 12], при ХОБЛ и ИБС, особенно при их сочетании, высвобождается в большем количестве, приводя к дисбалансу в системе протеолиз–антипротеолиз.

В нашем исследовании установлено, что содержание MMP9/TIMP1 и MMP9 выше при сочетанной патологии, т. о., присоединение ИБС к ХОБЛ усиливает процессы воспаления, деструкцию соединительной ткани и, соответственно, увеличивает сердечно-сосудистый риск у данной группы пациентов. Исследование показало, что матриксная металлопротеиназа MMP9 – фермент, участвующий в процессах системного воспаления, активно реализует свои эффекты, как при изолированной ХОБЛ, так и при ХОБЛ, ассоциированной с ИБС. Под действием продуктов сгорания табака активируются альвеолярные макрофаги и нейтрофилы, стимулирующие этот фермент. Очевидно участие MMP9 в процессах системного воспаления как при изолированном течении ХОБЛ, так и при ее сочетании с ИБС. Существуют исследования, доказавшие более глубокие респираторные расстройства при наличии сочетания ХОБЛ и ИБС по сравнению с изолированной ХОБЛ в виде прогрессирующих обструктивных и смешанных вентиляционных нарушений. Полученные данные подтверждают несомненную роль MMP9 и MMP9/TIMP1 в формировании деструкции легочной ткани и развитии необратимых процессов бронхиальной обструкции.

В предыдущих исследованиях было показано, что MMP9 не только играет важную роль в воспалении дыхательных путей и развитии эмфиземы легких путем разрушения коллагена легочной ткани с последующим ремоделированием, но и является незави-

симыми фактором возникновения ИБС. Выяснено, что ММР9 приводит к разрушению интимы и внутренней базальной мембраны сосудов с последующим развитием деструкции атеросклеротической бляшки [4–6, 8]. В исследовании *E.Zouridakis* и *P.Avanzas* определено повышение содержания ММР9 при ИБС, причем максимальная активность металлопротеиназ была установлена при ОКС в наиболее уязвимой области атеросклеротической бляшки. В исследовании *AtheroGene* выявлено, что ММР9 является независимым предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС. Было показано, что при повышенном уровне ММР9 риск ускоренного прогрессирования ИБС возрастает в 3 раза. Установлено также, что уровень ММР9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла. В другом исследовании зафиксировано достоверное повышение уровня ММР9 по сравнению со здоровыми людьми, но не такое значительное, как при анализе образцов крови, взятых из аорты и большой вены сердца в пределах 12 ч от начала инфаркта миокарда и 48 ч от начала нестабильной стенокардии. Проект *AtheroGene* также выявил, что ММР9 и TIMP1 являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС [6].

Учитывая данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствующие о более высокой концентрации ММР9 и ММР9/TIMP1 в сыворотке крови пациентов при сочетанной кардиореспираторной патологии по сравнению с изолированной ХОБЛ, можно предположить наличие более высокой степени сердечно-сосудистого риска в данной группе. В то же время повышение содержания ММР9 и комплекса ММР9/TIMP1 при изолированной ХОБЛ может быть связано с наличием самостоятельного сердечно-сосудистого риска у этой группы пациентов, особенно при III стадии ХОБЛ. Выдвинутое предположение носит гипотетический характер и требует дополнительных исследований концентрации ММР9 и ММР9/TIMP1 в органах и тканях, включая аорту, легочную ткань и др. Проведенный анализ взаимосвязи между повышенным (относительно контроля) содержанием ММР9, комплекса ММР9/TIMP1 и стадией ХОБЛ показал достоверное повышение концентрации ММР9 и ММР9/TIMP1 в сыворотке крови пациентов с изолированной ХОБЛ и при ХОБЛ, ассоциированной с ИБС, в зависимости от нарастания тяжести ХОБЛ, а также достоверную связь между повышенной концентрацией данных показателей и высокой степенью никотин-ассоциированного риска. Аналогичные данные получены и в исследовании *B.Brajer*, где было показано повышение содержания ММР9 и ММР9/TIMP1 в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ при уменьшении ОФВ<sub>1</sub> и увеличении ЧПЛ [14]. В других работах не выявлено статистически значимых взаимосвязей между содержанием комплекса ММР9/TIMP1 в сыворотке крови пациентов, стадией ХОБЛ, стажем курения и ИКЧ [15].

Изолированная ХОБЛ и сочетанная с кардиореспираторной патологией развиваются параллельно формированию дисбаланса между ферментом и его ингибитором (за счет повышения ММР9) [11], а сами биологические маркеры (ММР9, комплекс ММР9/TIMP1) могут быть информативны и полезны для оценки интенсивности воспаления, процессов ремоделирования при изолированной ХОБЛ и при ХОБЛ, ассоциированной с ИБС. Результаты исследований состояния системы протеолиз–антипротеолиз при изолированной ХОБЛ [5] и, особенно, при ее сочетании с ИБС являются неоднозначными и противоречивыми. Для изучения роли протеазно-антипротеазного дисбаланса (на примере ММР9 и TIMP1) необходимо проведение дальнейших исследований, касающихся изучения состояния биологического равновесия между протеолитическими ферментами и их ингибиторами, а в перспективе – рассмотрение возможностей для их внедрения в клинику с целью ранней диагностики и оптимизации лечения.

Таким образом, в нашем исследовании установлено повышение содержания ММР9 и комплекса ММР9/TIMP1 при изолированном течении ХОБЛ и еще более значительное – при сочетании ХОБЛ со стабильной стенокардией напряжения. Содержание самого фермента и его комплекса с ингибитором зависит от стадии ХОБЛ и достигает максимального значения при III стадии в обеих группах обследованных. Установлена тесная корреляционная зависимость между содержанием ММР9 и комплекса ММР9/TIMP1 со степенью никотин-ассоциированного риска и стадией ХОБЛ в обеих группах обследованных. Содержание свободной ММР9 и комплекса ММР9/TIMP1 может быть использовано в качестве маркеров системного воспаления, стадии ХОБЛ и оценки степени сердечно-сосудистого риска.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last update 2008.
2. *Huiart L., Ernst P., Suissa S.* Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128: 2640–2646.
3. *Curkendall S.M., Lanes S., de Luise C. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2006; 21 (11): 803–813.
4. *Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I. et al.* Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16 (10): 1214–1228.
5. *Atkinson J.J., Senior R.M.* Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 28: 12–24.
6. *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 (13): 1747–1753.
7. *Agusto A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347–360.

8. Morris A., Kinnear G., Wan W. Y. et al. Comparison of cigarette smoke-induced acute inflammation in multiple strains of mice and the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on these responses. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 327 (3): 851–862.
9. Mercer P.F. The role of matrix metalloproteinase-9 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Dissertat. Abstr. Int.: Proquest* 2003; 63 (3): 437.
10. Agosto A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic inflammation in chronic respiratory disease. *J. Nutr. Metab. Chron. Respir. Dis.* 2003; 24: 46–55.
11. Churg A., Wang R.D., Tai H. et al. Macrophage metalloelastase mediates acute cigarette smoke-induced inflammation via tumor necrosis factor-release. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1083–1089.
12. Kim S.E., Thanh Thuy T.T., Lee J.H. et al. Simvastatin inhibits induction of matrix metalloproteinase-9 in rat alveolar macrophages exposed to cigarette smoke extract. *Exp. Mol. Med.* 2009; 41 (4): 277–287.
13. Pons A.R., Sauleda J., Noguera A. et al. Decreased macrophage release of TGF-beta and TIMP-1 in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 60–66.
14. Brajer B., Kuznar-Kaminska B., Nowicka A. et al. Increased concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (49): 54.
15. Barkhatova D.A., Nevzorova V.A., Shekunova O.I., Brodskaya T.A. Cytokines, extracellular matrix metalloproteinases and arterial stiffness in COPD. 18-th European respiratory society annual congress: Abstracts. Berlin; 2008. 589.

**Информация об авторах**

Невзорова Вера Афанасьевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой терапии факультета повышения квалификации; тел. / факс: (4232) 45-17-19; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Тилик Татьяна Валерьевна – аспирант кафедры терапии факультета повышения квалификации; тел. / факс: (4232) 45-17-19; e-mail: moy-yaschik.sopc@rambler.ru

Вахрушева Светлана Евгеньевна – аспирант кафедры терапии факультета повышения квалификации; тел. / факс: (4232) 45-17-19; e-mail: yersinia@inbox.ru

Панченко Елена Анатольевна – аспирант кафедры терапии факультета повышения квалификации; тел. / факс: (4232) 45-17-19; e-mail: elena.panchenko@mail.ru

Кудряцева Валентина Алексеевна – главный внештатный пульмонолог г. Владивостока, врач высшей категории; тел. / факс: (4232) 63-93-54; e-mail: NIRS.VGMU@mail.ru

Лукьянов Павел Александрович – д. х. н., проф., руководитель лаборатории химии неинфекционного иммунитета Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН; тел. / факс: (4232) 31-40-50; e-mail: paluk@mail.ru, plukyjanov@yahoo.com

Поступила 02.11.10

© Коллектив авторов, 2011

УДК [616.24-036.12-06:616.12-005.4]-074