

СОДЕРЖАНИЕ УРОВНЕЙ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 1-го ТИПА, МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 7-го ТИПА И ПОКАЗАТЕЛИ АНТРОПОМЕТРИИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Чепурнова Н.С., Кныш С.В., Руднева А.В., Здор В.В., Маркелова Е.В.,
Романюк П.В., Саяпин С.И.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Владивосток, Россия

Резюме. В настоящее время многие исследования направлены на изучение механизмов развития основных возраст-зависимых патологий, к которым относится, в том числе, артериальная гипертензия (АГ). Нами не было найдено источников, отражающих наличие связи между уровнем матриксной металлопротеиназы 7-го типа (ММП-7), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ типа (ТИМР-1) и антропометрическими данными, что важно учитывать при диагностике возраст-ассоциированных, социально-зависимых заболеваний и метаболических нарушений. В статье представлены данные состояния системы протеолиза и антропометрические данные 45 практически здоровых женщин и 45 женщин с артериальной гипертензией в возрасте от 59 до 74 лет. Уровни ММП-7 и ТИМР-1 в сыворотке крови исследовали методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Объем талии и шеи измеряли трижды сантиметровой лентой с точностью до 1 см. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics, V. 22.0. Результаты исследования отражают корреляционные связи между уровнем ММП-7 и ТИМР-1, а также объемом талии (ОТ) и шеи (ОШ). В группе практически здоровых женщин зафиксирован низкий уровень ММП-7 и ТИМР-1 в сравнении со второй исследуемой группой ($p < 0,01$). Антропометрические данные не отличались выраженным разнообразием: объем талии в группе здоровых женщин был меньше ($p < 0,05$), а значения объема шеи достоверно в группах не различались. При оценке связи в группе практически здоровых женщин нами зафиксирована пря-

Адрес для переписки:

Чепурнова Наталья Сергеевна
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2.
Тел./факс: 8 (914) 960-60-06.
E-mail: dr.cns@yandex.ru

Address for correspondence:

Natalia S. Chepurnova
Pacific State Medical University
2 Ostryakov Ave
Vladivostok
690002 Russian Federation
Phone/fax: +7 (914) 960-60-06.
E-mail: dr.cns@yandex.ru

Образец цитирования:

Н.С. Чепурнова, С.В. Кныш, А.В. Руднева, В.В. Здор,
Е.В. Маркелова, П.В. Романюк, С.И. Саяпин
«Содержание уровней тканевого ингибитора
матриксных металлопротеиназ 1-го типа, матриксной
металлопротеиназы 7-го типа и показатели
антропометрии у практически здоровых женщин
и женщин с артериальной гипертензией пожилого
возраста» // Российский иммунологический журнал,
2023. Т. 26, № 3. С. 421-426.
doi: 10.46235/1028-7221-9637-LOT

© Чепурнова Н.С. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.S. Chepurnova, S.V. Knysh, A.V. Rudneva, V.V. Zdor,
E.V. Markelova, P.V. Romanyuk, S.I. Sayapin "Levels
of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1, matrix
metalloproteinase type 7 and anthropometric parameters
in practically healthy women and women with arterial
hypertension in the older age group", Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023,
Vol. 26, no. 3, pp. 421-426.
doi: 10.46235/1028-7221-9637-LOT

© Chepurnova N.S. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-9637-LOT

мая высокая корреляция значительной силы между ОТ и ОШ ($r = 0,754$, $p < 0,0001$), в то время как в группе женщин с АГ эта связь была слабее ($r = 0,5782$, $p < 0,0001$). Кроме того, в обеих исследуемых группах была обнаружена идентичная направленность корреляции между уровнем MMP-7 и TIMP-1: в группе здоровых женщин эта связь была средней силы ($r = 0,657$, $p < 0,0001$), тогда как в группе женщин с АГ – сильная ($r = 0,720$, $p < 0,0001$). Полученные данные свидетельствуют о наличии метаболических нарушений в группе женщин с артериальной гипертензией и признаках нарушения системы протеолитических ферментов.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, возраст, практически здоровые женщины

LEVELS OF TISSUE INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES TYPE 1, MATRIX METALLOPROTEINASE TYPE 7 AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN PRACTICALLY HEALTHY WOMEN AND WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN THE OLDER AGE GROUP

Chepurnova N.S., Knysh S.V., Rudneva A.V., Zdor V.V., Markelova E.V., Romanyuk P.V., Sayapin S.I.

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Multiple studies are currently, aimed at studying the mechanisms of the development of basic age-related pathologies, e.g., arterial hypertension (AH). We found no literature sources concerning associations between the levels of matrix metalloproteinase type 7 (MMP-7), tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type (TIMP-1) and anthropometric data which could be useful for diagnosing age-associated, socially dependent diseases and metabolic disorders. The article presents the data on the state of proteolysis system and anthropometric data of 45 almost healthy women and 45 women with arterial hypertension (AH) aged from 59 to 74 years old. The levels of MMP-7 and TIMP-1 in blood serum were studied by sandwich-variant of ELISA test. The waist and neck volume were measured three times with a centimeter tape at an accuracy of 1 cm. Statistical processing of the obtained data was performed using analytical software IBM SPSS Statistics, v. 22.0. The results show some correlations between the levels of MMP-7 and TIMP-1, and the waist and neck sizes (WC). Lower levels of MMP-7 and TIMP-1 were registered in the group of practically healthy women as compared to the second (AH) study group ($p < 0.01$). Anthropometric data were not markedly diverse: the waist size in the group of healthy women was less than in AH group ($p < 0.05$), and values of neck volume did not differ significantly between the groups. When assessing the relationships in the group of practically healthy women, we recorded a direct significant correlation between the waist size and neck volume ($r = 0.754$, $p < 0.0001$), while in the group of women with AH this relationship was weaker ($r = 0.5782$, $p < 0.0001$). In addition, a similar correlation was found between MMP-7 and TIMP-1 levels in the both groups studied. In the group of healthy women this relationship was of medium strength ($r = 0.657$, $p < 0.0001$), whereas in the group of women with AH it was stronger ($r = 0.720$, $p < 0.0001$). The data obtained suggest the presence of metabolic disorders in the women with arterial hypertension and signs of proteolytic enzyme system disorders.

Keywords: matrix metalloproteinases, age, practically healthy women, arterial hypertension

Введение

При артериальной гипертензии (АГ) особую роль отводят именно протеолитической системе как маркеру, отражающему интенсивность обмена внеклеточного матрикса. Поддержание его

постоянства зависит от координации синтеза и деградации его белков, осуществляемых матриксными металлопротеиназами. Снижение или увеличение скорости деградации компонентов межклеточного матрикса является основой патогенеза многих заболеваний. В настоящее время

изменение уровней матриксной металлопротеиназы-7 (MMP-7) и ее тканевого ингибитора-1 (TIMP-1) рассматривают как один из наиболее ранних биохимических маркеров ремоделирования эндотелия [1]. По свидетельствам многочисленных исследований, индекс массы тела не может быть достоверным прогностическим фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф [2]. Именно величина окружности талии (ОТ), шеи (ОШ), плеча и запястья имеют более существенное значение в определении кардиоваскулярного риска и неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [2, 3]. Проанализировав имеющийся научный задел об уровне MMP-7 и TIMP-1 у здоровых женщин и женщин с АГ, нами был обнаружен дефицит информации, опубликованные статьи не давали полного представления изучаемой проблемы по возможной связи с антропометрическими данными.

Цель исследования – проанализировать некоторые показатели протеолиза и значения объема талии и шеи у практически здоровых женщин и женщин с артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Проведено обследование 90 женщин в возрасте от 60 до 74 лет: из них 45 практически здоровых женщин и 45 женщин с артериальной гипертензией. Уровни MMP-7 и TIMP-1 в сыворотке крови исследовали методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, результаты представили в нг/мл. ОТ измеряли трижды на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхнем гребнем подвздошной кости сантиметровой лентой с точностью до 1 см (стоя без обуви, на выдохе, при упоре на обе стопы и с руками,

свободно висящими вдоль туловища). ОШ измеряли трижды, накладывая измерительную ленту под щитовидным хрящом, выражали в см. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics, 22.0. Для выявления взаимосвязи между переменными был использован коэффициент корреляции рангов Спирмена.

Результаты и обсуждение

В группе практически здоровых женщин нами зафиксирован достоверно более низкий уровень MMP-7 в сравнении со второй исследуемой группой ($p < 0,05$, табл. 1). Похожая тенденция наблюдалась при анализе уровня TIMP-1: в группе женщин, неотягощенных соматическими патологиями, его уровень был ниже ($p < 0,05$). Антропометрические данные не отличались выраженным разнообразием: объем талии и объем шеи достоверно в группах не различались (табл. 1).

При оценке корреляционной связи в группе практически здоровых женщин нами зафиксирована прямая сильная связь между ОТ и ОШ ($r = 0,754$; $p < 0,0001$). В то время как в группе женщин с АГ эта связь между ОТ и ОШ была менее выраженной ($r = 0,578$; $p < 0,0001$). Кроме того, в обеих исследуемых группах была обнаружена идентичная особенность взаимосвязи между уровнем MMP-7 и TIMP-1: в группе здоровых женщин эта связь была средней силы ($r = 0,657$; $p < 0,0001$), нежели в группе женщин с АГ ($r = 0,720$; $p < 0,0001$), где определена сильная связь.

В норме функция MMP регулируется их ингибиторами – белками, регулирующими метабо-

ТАБЛИЦА 1. ЗНАЧЕНИЯ MMP-7, TIMP-1 И АНТРОПОМЕТРИИ У ОБСЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. MMP-7, TIMP-1 VALUES AND ANTHROPOMETRY IN ELDERLY WOMEN EXAMINED, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

№	Показатели Indicators	Практически здоровые женщины Practically healthy women n = 45	Женщины с АГ Women with AH n = 45
1	MMP-7, нг/мл MMP-7, ng/mL	1,83 (1,06-3,08) $p_{1,2} < 0,05$	2,16 (1,00-3,16)
2	TIMP-1, нг/мл TIMP-1, ng/mL	138,47 (99,43-35,95) $p_{1,2} < 0,05$	166,132 (139,210-243,414)
3	Объем талии, см Waist size, cm	88,5 (83,5-97,5) $p_{1,2} < 0,05$	91,0 (88,0-98,0)
4	Объем шеи, см Neck volume, cm	35,3 (34,0-38,8)	36,0 (35,0-37,0)

лизм соединительной ткани [3, 4]. В механизме развития АГ ключевое значение имеет активация систем нейрогуморальной регуляции кровотока, реализация эффектов которой осуществляется с помощью системы матриксных металлопротеиназ. Как АГ, так и избыточный вес приводят к структурно-функциональной перестройке интимы сосудов. Применительно к сосудам у больных АГ, снижение активности MMP и накопление ВКМ в сосудистой стенке на начальной стадии является компенсаторным, и направлено на укрепление ее каркаса в условиях повышенного внутрисосудистого давления и гемодинамического стресса [4, 5]. Необходимо отметить, что MMP-7 имеет особую значимость для сосудистого ремоделирования, поскольку она в избытке представлена в артериальной сосудистой сети [4, 7]. При этом исследования указанного эффекта MMP практически отсутствуют. В нашей работе прослеживалась четкая тенденция сопровождения повышения уровня MMP-7 и ее ингибитора – TIMP-1, что рассматривается нами как компенсаторный механизм. Михин В.П. с соавт. (2022) обнаружили у пациентов с АГ и метаболическим синдромом (МС) среднюю концентрацию TIMP-1, которая составила $277,8 \pm 23,66$ нг/мл и имела тенденцию к снижению по сравнению с контролем ($p > 0,05$). Авторами было зафиксировано, что нормальный уровень TIMP-1 увеличивался с возрастом. Кроме того, отмечена прямая корреляция TIMP-1 с индексом массы тела [6]. Они предположили, что развитие абдоминального ожирения у пациенток с АГ и МС взаимосвязано с дисбалансом в системе протеолиз/антипротеолиз.

Ранее уже сообщалось о многих факторах, влияющих на выработку и активность плазменных MMP. Было обнаружено, что высокие концентрации циркулирующего MMP-7 связаны с воспалением эндотелия в ответ на факторы, включая стресс, окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и провоспалительные цитокины. Повышенные уровни MMP-7 в крови женщин, страдающих висцеральным ожирением, объясняются увеличением продукции его адипоцитами. Однако исследования, в ко-

торых проанализирован уровень MMP-7 у людей, страдающих избыточным весом, единичны. Grzechoci ska В. и соавт. (2019) в своей работе отметили средние положительные корреляционные связи между индексом массы тела и MMP-7 ($p < 0,05$), MMP-8 ($p < 0,001$), MMP-9 ($p < 0,01$) и MMP-12 ($p < 0,05$). Субстратами для MMP-7 являются: аполипопротеин С-II, который является кофактором липопротеинлипазы и компонентом липопротеинов очень низкой плотности и хиломикрон; аполипопротеин А-IV [8]. Расщепление аполипопротеина С-II значительно снижает активность липопротеинлипазы, что приводит к гидролизу триглицеридов в крови и переносу жирных кислот в ткани. Расщепление аполипопротеина А-IV, опосредованное MMP-7, приводит к потере внутренней антиоксидантной активности и имеет патологические последствия в развитии гиперлипидемии и атеросклероза [6]. Известно, что значения объема талии являются одним из главных диагностических признаков метаболических нарушений [8]. Описание взаимосвязей между антропометрическими данными и системой протеолитических ферментов, как ключевого фактора патогенеза АГ и МС, может послужить толчком к дальнейшим исследованиям сосудистой стабильности и патомеханизма нематричных нарушений, связанных с концентрациями MMP.

Выводы

1. Значения MMP-7 и TIMP-1 в группе женщин с артериальной гипертензией превышали одноименные показатели группы практически здоровых женщин, что свидетельствует о более активных процессах ремоделирования эндотелия.
2. Не отмечено значительной разницы в антропометрических данных между исследованными группами.
3. Выявлены корреляционные взаимосвязи в группе практически здоровых женщин между ОТ и ОШ, а также между MMP-7 и TIMP-1. Именно в группе женщин с АГ наблюдалась самая сильная прямая связь между уровнями MMP-7 и TIMP-1.

Список литературы / References

1. Гюева З.М., Богданов А.Р., Залетова Т.С., Богданова А.А. Ожирение как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности // Доктор.ру, 2017. № 10 (139). С. 21-25. [Gioeva Z.M., Bogdanov A.R., Zaletova T.S., Bogdanova A.A. Obesity as a risk factor for the development of chronic heart failure. *Doctor.ru = Doctor.ru*, 2017, no. 10 (139), pp. 21-25. (In Russ.)]
2. Грачев Н.И., Красников В.Е., Турмова Е.П., Маркелова Е.В., Рублев В.Ю., Назаренко С.А. Анализ показателей матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа и их комплекса у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам // Тихоокеанский медицинский журнал, 2018. № 4 (74). С. 45-48. [Grachev N.I.,

Krasnikov V.E., Turmova E.P., Markelova E.V., Rublev V.Yu., Nazarenko S.A. Analysis of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 and their complex in patients with acute myocardial infarction who have exposed high coronary interventions. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2018, no. 4 (74), pp. 45-48. (In Russ.)

3. Закирова А.Н., Фаткуллина Е.З., Закирова Н.Э. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2014. № 10 (1). С. 37-42. [Zakirova A.N., Fatkullina E.Z., Zakirova N.E. Role of matrix metalloproteinase in the development of left ventricle hypertrophy in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2014, no. 10 (1), pp. 37-42. (In Russ.)]

4. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Гусакова А.М., Баев А.Е. Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией И.В. // Сибирский медицинский журнал, 2016. Т. 31, № 2. С. 18-22. [Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Falkovskaya A.Yu., Pekarsky S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A., Gusakova A.M., Baev A.E. Dynamics of biochemical indicators of vascular fibrosis under the impact of renal denervation in i.v. resistant arterial hypertensives. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2016, Vol. 31, no. 2, pp. 18-22. (In Russ.)]

5. Казакова Т.С., Нурмамедова Е. Э. Методы проведения антропометрических исследований с целью определения состояния физического здоровья // Медицина и здравоохранение: материалы V Междунар. науч. конф. (г. Казань, май 2017 г.). Казань: БуК, 2017. С. 1-4. [Kazakova T.S., Nurmamedova E.E. Methods of anthropometric studies to determine the state of physical health. *Medicine and Public Health: materials of the V Intern. scientific conf. (Kazan, May 2017)*. Kazan: Buk, 2017, pp. 1-4. (In Russ.)]

6. Михин В.П., Осипова О.А., Воротынцева В.В., Перуцкий Д.Н., Головина Н.И. Содержание матриксных металлопротеиназ в крови больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии статинами // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2022. Т. 21, № 10, 3422. [Mikhin V.P., Osipova O.A., Vorotyntseva V.V., Perutsky D.N., Golovina N.I. Content of matrix metalloproteinases in the blood of hypertensive patients with a high cardiovascular risk receiving statin therapy. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2022, Vol. 21, no. 10, 3422. (In Russ.)] doi:10.15829/1728-8800-2022-3422.

7. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Зюбанова И.В., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Манукян М.А., Сулова Т.Е., Гусакова А.М., Рябова Т.Р. Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек // Артериальная гипертензия, 2019. Т. 25, № 1. С. 34-45. [Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarsky S.E., Ripp T.M., Zyubanova I.V., Sitkova E.S., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Suslova T.E., Gusakova A.M., Ryabova T.R. Matrix metalloproteinase system in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus: relationship with the state of renal blood flow and renal function. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2019, Vol. 25, no. 1, pp. 34-45. (In Russ.)]

8. Grzechocińska B., Dąbrowski F.A., Sierdzinski J., Cyganek A., Wielgoś M.. The association between serum metalloproteinase concentration, obesity, and hormone levels in reproductive-aged women. *Endokrynol. Pol.*, 2019, Vol. 70, no. 1, pp. 49-56.

Авторы:

Чепурнова Н.С. — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Здор В.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Кныш С.В. — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Authors:

Chepurnova N.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Zdor V.V., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Knyshev S.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Руднева А.В. — старший лаборант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Rudneva A.V., Senior Laboratory Assistant, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Маркелова Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Markelova E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Романюк П.В. — студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Romanyuk P.V., Student, Medical Faculty, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Саяпин С.И. — студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Sayapin S.I., Student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 14.05.2023

Received 14.05.2023

Отправлена на доработку 29.06.2023

Revision received 29.06.2023

Принята к печати 05.07.2023

Accepted 05.07.2023