

## АКТИВНІСТЬ МАТРИКСНИХ ПРОТЕЇНАЗ ТА ЇХ ІНГІБІТОРІВ У ХВОРИХ ІЗ РОЗШАРУВАННЯМИ ГРУДНОЇ АОРТИ

С.М. Граматюк<sup>1</sup>, Ю.В. Іванова<sup>1,2</sup>, В.І. Кравченко<sup>3</sup>, О.О. Логвіненко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Інститут клітинної біореабілітації (м. Харків)

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет

<sup>3</sup> ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»

**Ключові слова:** аорта, дисекція аорти, MMP-9, TIMP-2, MMP-9/TIMP-2.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 4 (96). С. 19-26.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.98

**E-mail:** kravchenkomd@ukr.net, dr.ivanova23@gmail.com, oleksandra.lohvinenko@gmail.com

**Мета.** Вивчити зміни профіброгенних медіаторів у хворих із розшируванням грудного відділу аорти.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено у 66 пацієнтів із розшируваннями аневризм висхідного відділу та дуги аорти, які виникали на фоні атеросклерозу і АГ, віком від 48 до 73 років. Відповідно до завдання дослідження хворі були розподілені на три групи: 1-ша група - 32 пацієнти з гострими дисекціями, 2-га група - 34 пацієнти з підгострими та хронічними розшируваннями, 3-тя група - 30 пацієнтів з аневризмами грудного і черевного відділів аорти, у яких діагноз встановлений при плановому обстеженні. Контролем слугували результати лабораторних досліджень, отримані у 28 здорових добровольців. За основними клінічними критеріями і тяжкості стану групи були рандомізовані ( $\chi^2=0,901$ ,  $p=1,000$ ).

До стандарту лабораторних досліджень включені клінічний і біохімічний аналізи крові, аналіз крові на тропонін I, коагулограма, загальний аналіз сечі, розрахунок кліренсу креатиніну. Визначали групу крові, резус-фактор. В обов'язковому порядку хворих досліджували на наявність австралійського антигену, антитіл до вірусного гепатиту С, проводили реакцію Вассермана, обстежували на наявність ВІЛ інфекції. Дослідження проводили за стандартними методиками.

Визначення рівня MMP-9, її інгібітор TIMP-2 та комплекс з інгібітором (MMP-9/TIMP-2) у сироватці крові проводили з використанням імуноферментного методу, MMP-9, TIMP-2 досліджували за допомогою комерційних діагностичних наборів фірм R&D Diagnostics Inc. (США): Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit, кат. GA30092; Human TIMP-2 Quantikine ELISA Kit, кат. BE69073).

Набір Human TIMP-2 Quantikine ELISA Kit використовували для кількісного визначення тканинного інгібітору металопротеїнази-2 (TIMP-2) у зразках сироватки.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали на персональному комп'ютері IBM PC Intel Core i5-6500U з ОС MS Windows 10 за допомогою програми STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc.).

**Результати.** При усіх типах аневризм аорти (неускладнених і ускладнених) відзначено підвищення рівня MMP-9 по відношенню до контрольних значень: у хворих 1-ї групи рівень MMP-9 був підвищеним у середньому на 284,5%, 2-ї групи - на 176,9% і в пацієнтів з неускладненими аневризмами - на 91,7% відповідно до контрольних значень ( $p < 0,05$ ). При цьому рівень MMP-2 був підвищений в усіх досліджуваних групах, але істотно не відрізнявся між групами ( $p=0,37$ ).

Концентрація тканинного інгібітору матриксних металопротеїназ (TIMP-2) у пацієнтів з гострим розшируванням аневризми аорти була в середньому на 40,4% вище контрольних значень ( $p < 0,001$ ); у пацієнтів із хронічним розшируванням аневризми відмінності були недостовірними; а у хворих на неускладнені АА рівень TIMP-2 був у середньому на 12% нижче, ніж показник, отриманий у групі контролю ( $p < 0,05$ ).

## Оригінальні дослідження

При довірчій імовірності 0,95% ( $p < 0,05$ ) показник MMP-9 значимо відрізнявся у всіх трьох групах (рис. 1).

Коефіцієнт MMP-9/TIMP-2 (коефіцієнт інгібування за MMP-9) був вищим у пацієнтів з ускладненими аневризмами і становив відповідно 0,67 (у контрольній - 0,25) ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів з неускладненими аневризмами цей інтегральний показник був нижчим, ніж у перших двох групах, але на 112% перевищував показники групи контролю ( $p < 0,001$ ).

При прогресуванні дегенеративних змін у середній оболонці судини MMP-9 і TIMP-2 знижувалися порівняно з хворими на неускладнену аневризму і з хронічним розширенням.

**Висновки.** Агресивний і тяжкий перебіг захворювання у хворих з гострими розширками аорти асоціюється з наявністю високих значень рівня MMP-9, а порушення ГМК асоціюється з інгібуванням TIMP-2, що відбувається на фоні окиснювального стресу і дисбалансу між прозапальними і протизапальними цитокінами. При різних типах ускладнених аневризми аорти має місце порушення балансу MMP та їх інгібіторів, що, у підсумку, має визначальне значення для швидкості протеолізу позаклітинних матричних компонентів з переважанням процесів їх утворення та накопичення.

## АКТИВНОСТЬ МАТРИКСНЫХ ПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ У БОЛЬНЫХ С РАССЛОЕНИЕМ ГРУДНОЙ АОРТЫ

С.М.Грамагюк, Ю.В.Иванова, В.И. Кравченко, А.А. Логвиненко

**Ключевые слова:**  
аорта, диссекция  
аорты, MMP-9, TIMP-2,  
MMP-9/TIMP-2.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 4 (96). С.19-26.

**Цель.** Изучить изменения профиброгенных медиаторов у больных с расслоением грудного отдела аорты.

**Материал и методы.** Исследование проведено у 66 пациентов с расслоением аневризмы восходящего отдела и дуги аорты, которые возникали на фоне атеросклероза и АГ, в возрасте от 48 до 73 лет. Согласно задаче исследования больные были разделены на три группы: первая - 32 пациента с острыми диссекциями, вторая - 34 пациента с подострыми и хроническими расслоениями, третья - 30 пациентов с аневризмами грудного и брюшного отделов аорты, у которых диагноз был установлен при плановом обследовании. Контролем служили результаты лабораторных исследований, полученные у 28 здоровых добровольцев. По основным клиническим критериям и тяжести состояния изучаемые группы были рандомизированы ( $\chi^2 = 0,901$ ,  $p = 1,000$ ).

В стандарт лабораторных исследований включены клинический и биохимический анализы крови, анализ крови на тропонин I, коагулограмма, общий анализ мочи, расчет клиренса креатинина. Определяли группу крови, резус-фактор. В обязательном порядке больных исследовали на наличие австралийского антигена, антител к вирусному гепатиту С, проводили реакцию Вассермана, обследовали на наличие ВИЧ инфекции. Исследования проводились по стандартным методикам.

Определение уровня MMP-9, ее ингибитора TIMP-2 и комплекса с ингибитором (MMP-9/TIMP-2) в сыворотке крови проводили с использованием иммуноферментного метода, MMP-9, TIMP-2 исследовали с помощью коммерческих диагностических наборов фирм R&D Diagnostics Inc. (США): Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit, кат. GA30092; Human TIMP-2 Quantikine ELISA Kit, кат. BE69073).

Набор Human TIMP-2 Quantikine ELISA Kit использовали для количественного определения тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 (TIMP-2) в образцах сыворотки.

Статистический анализ полученных данных осуществляли на персональном компьютере IBM PC Intel Core i5-6500U с ОС MS Windows 10 с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc.).

**Результаты.** При всех типах аневризм аорты (неосложненных и осложненных) отмечено повышение уровня MMP-9 по отношению к контрольным значениям: у больных 1-ой группы уровень MMP-9 был повышен в среднем на 284,5%, 2-ой группы – на 176,9% и у больных с неосложненными аневризмами – на 91,7% соответственно к контрольным значениям ( $p < 0,05$ ). При этом уровень MMP-2 был повышен во всех исследуемых группах, но существенно не отличался между группами ( $p = 0,37$ ) (табл. 1).

Концентрация тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP-2) у больных с острым расслоением аневризмы аорты была в среднем на 40,4% выше контрольных значений ( $p < 0,001$ ); у больных с хроническим расслоением аневризмы различия были недостоверными; а у больных с неосложненными аневризмами аорты уровень TIMP-2 был в среднем на 12% ниже, чем показатель, полученный в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

При доверительной вероятности 0,95% ( $p < 0,05$ ) показатель MMP-9 значимо отличался во всех трех группах (рис. 1).

Коэффициент MMP-9/TIMP-2 (коэффициент ингибирования по MMP-9) был выше у больных с осложненными аневризмами и составил соответственно 0,67 (в контрольной – 0,25) ( $p < 0,001$ ). У больных с неосложненными аневризмами этот интегральный показатель был ниже, чем в первых двух группах, но на 112% превышал показатели группы контроля ( $p < 0,001$ ).

При прогрессировании дегенеративных изменений в средней оболочке сосуда MMP-9 и TIMP-2 снижались по сравнению с больными неосложненной аневризмой и с хроническим расслоением.

**Выводы.** Агрессивное и тяжелое течение заболевания у больных с острым расслоением аорты ассоциируется с наличием высоких значений уровня MMP-9, а нарушения ГМК происходят на фоне окислительного стресса и дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и ассоциируются с ингибированием TIMP-2. При различных типах осложненных аневризм аорты имеет место нарушение баланса MMP и их ингибиторов, что, в итоге, имеет определяющее значение для скорости протеолиза внеклеточных матриксных компонентов с преобладанием процессов их образования и накопления.

## ACTIVITY OF MATRIX PROTEINASES AND THEIR INHIBITORS IN PATIENTS WITH THORACIC AORTIC DISSECTION

S. Gramatiuk, Yu. Ivanova, V. Kravchenko, O. Lohvinenko

**Key words:** aorta, aortic dissection, MMP-9, TIMP-2, MMP-9/TIMP-2.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 4 (96). P. 19-26.

**Purpose.** To study changes in profibrogenic mediators in patients with thoracic aortic dissection.

**Material and methods.** The study was carried out in 66 patients with dissection of the ascending aneurysm and the aortic arch, which occurred against the background of atherosclerosis and hypertension, aged 48 to 73 years. According to the objectives of the study, the patients were divided into three groups: the first – 32 patients with acute dissections, the second – 34 patients with subacute and chronic dissections, the third – 30 patients with aneurysms of the thoracic and abdominal aorta, who were diagnosed during a routine examination. The control was the results of laboratory studies obtained in 28 healthy volunteers. The study groups were randomized according to the main clinical criteria and the severity of the condition ( $\chi^2 = 0.901$ ,  $p = 1.000$ ).

## Оригінальні дослідження

The standard of laboratory tests included a clinical and biochemical blood test, a blood test for troponin I, a blood clotting test, a general urine test, and the calculation of GFR. Determined the blood group, Rh factor. On a mandatory basis, the patients were examined for the presence of the Australian antigen, antibodies to viral hepatitis "C", the Wasserman reaction was performed, and the presence of HIV infection was examined.

Determination of the level of MMP-9, its inhibitor TIMP-2 and a complex with an inhibitor (MMP-9/TIMP-2) in the blood serum were investigated using commercial diagnostic kits from R&D Diagnostics Inc. (USA): Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit, Cat. GA30092; Human TIMP-2 Quantikine ELISA Kit, Cat. BE69073).

Statistical analysis of the data obtained was carried out on an IBM PC Intel Core i5-6500U personal computer with MS Windows 10 using the STATISTICA 10.0 program (StatSoft, Inc.).

**Results.** In all types of aortic aneurysms (uncomplicated and complicated), an increase in the level of MMP-9 was noted concerning the control values: in patients of the 1st group, the level of MMP-9 was increased on average by 284.5%, in the 2nd group - by 176, 9% and in patients with uncomplicated aneurysms - by 91.7%, respectively, to the control values ( $p < 0.05$ ). At the same time, the level of MMP-2 was increased in all the studied groups but did not differ significantly between the groups ( $p = 0.37$ ).

The concentration of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-2) in patients with acute dissection of the aortic aneurysm was on average 40.4% higher than the control values ( $p < 0.001$ ); in patients with chronic dissection of the aneurysm, the differences were insignificant; and in patients with uncomplicated aortic aneurysms, the level of TIMP-2 was, on average, 12% lower than that obtained in the control group ( $p < 0.05$ ).

With a confidence level of 0.95% ( $p < 0.05$ ), the MMP-9 index significantly differed in all three groups.

The MMP-9/TIMP-2 coefficient (inhibition coefficient according to MMP-9) was higher in patients with complicated aneurysms and amounted to 0.67, respectively (in the control – 0.25) ( $p < 0.001$ ). In patients with uncomplicated aneurysms, this integral indicator was lower than in the first two groups but exceeded the indicators of the control group by 112% ( $p < 0.001$ ).

With the progression of degenerative changes in the middle lining of the vessel, MMP-9 and TIMP-2 decreased compared with patients with uncomplicated aneurysm and chronic dissection.

**Conclusions.** Severe course of acute aortic dissection is associated with the presence of high MMP-9 levels, while SMC disorders occur against the background of oxidative stress and an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines are associated with inhibition of TIMP-2. In various types of complicated aortic aneurysms, there is an imbalance of MMP and their inhibitors, which affect the rate of proteolysis of extracellular matrix components with a predominance of the processes of their formation and accumulation.

**Вступ.** Серед найбільш розповсюджених причин смерті у пацієнтів усіх вікових груп аневризма аорти посідає 18-те місце, що значно перевищує смертність серед хворих на СНІД [1]. На думку експертів, навіть 30000 летальних випадків на рік свідчить про соціальну значущість проблеми і потребує її негайного вирішення [2].

Серед основних етіологічних факторів розвитку аневризм грудного відділу аорти слід виділяти атеросклероз,

артеріальну гіпертензію (АГ), спадкові порушення сполучної тканини, у першу чергу синдром Марфана, при якому дилатація грудного відділу аорти діагностується у 60–80% хворих [3]. Крім зазначених захворювань, у 45% пацієнтів з природженим двостулковим аортальним клапаном через 9 років після верифікації вади виявляється дилатація синуса та/або висхідної частини аорти [3-4].

Патогенетичні механізми, які є основою розвитку аневризми грудного відділу аорти, досі залишаються

недостатньо вивченими. Існує низка гіпотез формування аневризми аорти, одна з яких пов'язана з підвищенням активності тканинних протеаз.

Добре відомо, що матриксні металопротеїнази (ММР) беруть активну участь у процесах ремоделювання позаклітинного матриксу за рахунок деградації колагену, еластину, фібронектину і глюкозаміногліканів [5-9]. Однак залишається відкритим питання – чи існує зв'язок між структурними змінами висхідного відділу аорти, активністю ММР та етіологією захворювання.

**Мета дослідження.** Вивчити зміни профіброгенних медіаторів у хворих із розшаруванням грудного відділу аорти.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено у 66 пацієнтів з розшаруваннями аневризми висхідного відділу та дуги аорти, які виникали на фоні атеросклерозу і АГ, віком від 48 до 73 років. Відповідно до завдання дослідження пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша група – 32 пацієнти з гострими дисекціями, 2-га група – 34 пацієнти з підгострими та хронічними розшаруваннями, 3-тя група – 30 пацієнтів з аневризмами грудного і черевного відділів аорти, у яких діагноз встановлений при плановому обстеженні. Контролем слугували результати лабораторних досліджень, отримані у 28 здорових добровольців. За основними клінічними критеріями і тяжкості стану групи були рандомізовані ( $\chi^2=0,901$ ,  $p=1,000$ ).

До стандарту лабораторних досліджень включені клінічний і біохімічний аналізи крові, аналіз крові на тропонін I, коагулограма, загальний аналіз сечі, розрахунок кліренсу креатиніну. Визначали групу крові, реуз-фактор. В обов'язковому порядку хворих досліджували на наявність австралійського антигену, антитіл до вірусного гепатиту С, проводили реакцію Вассермана, обстежували на наявність ВІЛ інфекції. Дослідження проводили за стандартними методиками.

Визначення рівня ММР-9, її інгібітор ТІМР-2 та комплекс з інгібітором (ММР-9/ТІМР-2) у сироватці крові проводили з використанням імуоферментного методу, ММР-9, ТІМР-2 досліджували за допомогою комерційних діагностичних наборів фірм R&D Diagnostics

Inc. (США): Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit, кат. GA30092; Human TIMP-2 Quantikine ELISA Kit, кат. BE69073).

Набір Human TIMP-2 Quantikine ELISA Kit використовували для кількісного визначення тканинного інгібітору металопротеїнази-2 (ТІМР-2) у зразках сироватки.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали на персональному комп'ютері IBM PC Intel Core i5-6500U з ОС MS Windows 10 за допомогою програми STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc.).

**Результати дослідження та їх обговорення.** При усіх типах аневризми аорти (неускладнених і ускладнених) відзначено підвищення рівня ММР-9 по відношенню до контрольних значень: у пацієнтів 1-ї групи рівень ММР-9 був підвищеним, у середньому, на 284,5%, 2-ї групи – на 176,9% і в осіб із неускладненими аневризмами – на 91,7% відповідно до контрольних значень ( $p < 0,05$ ). При цьому рівень ММР-2 був підвищений в усіх досліджуваних групах, але істотно не відрізнявся між групами ( $p=0,37$ ) (табл.).

Концентрація тканинного інгібітору матриксних металопротеїназ (ТІМР-2) у пацієнтів із гострим розшаруванням аневризми аорти була, в середньому, на 40,4% вище контрольних значень ( $p < 0,001$ ); в осіб із хронічним розшаруванням аневризми відмінності були недостовірними; а у хворих на неускладнені АА рівень ТІМР-2 був, у середньому, на 12% нижче, ніж показник, отриманий у групі контролю ( $p < 0,05$ ).

При довірчій імовірності 0,95% ( $p < 0,05$ ) показник ММР-9 значимо відрізнявся у всіх трьох групах (рис. 1).

Коефіцієнт ММР-9/ТІМР-2 (коефіцієнт інгібування за ММР-9) був вищим у пацієнтів з ускладненими аневризмами, і становив відповідно 0,67 (у контрольній – 0,25) ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів із неускладненими аневризмами цей інтегральний показник був нижчим, ніж у перших двох групах, але на 112% перевищував показники групи контролю ( $p < 0,001$ ).

У середньому співвідношення ММР-9/ТІМР-2 значимо відрізнялося тільки для контрольних показників як у групі хворих із неускладненими аневризмами, так

Таблиця

Зміни показників ММР-9, ММР-2і ТІМР-2 у хворих на аневризму аорти (M±m)

Групи хворих	Показники		
	ММР-9, пг/мл 316,8±8,23 (299,7-335,8)	ММР-2, пг/мл 190,3±34,8 (161,5-235,1)	ТІМР-2, пг/мл 1292±47,55 (1222-1357)
1-ша (n=32)	1218±189,8* (823,4-1553)	393,7±63,4* (328,3-460,1)	1814±237,2* (1411-2112)
2-га (n=34)	877,2±138,6** (624,7-1099)	384,5±69,3* (311,2-463,7)	1307±188,3** (1145-1873)
3-тя (n=30)	607,3±105,3 *** (499,9-811,6)	301,4±44,6* (265,8-352,2)	1137±147,6*** (911-1467)
p	p=0,000	p=0,37	p=0,000

**Примітка:** \* – достовірно з контролем; \*\* – достовірно між 1-ю і 2-ю групами; \*\*\* – достовірно між 2-ю і 3-ю групами ( $p < 0,05$ ).

Оригінальні дослідження

і між першою і другою досліджуваними групами (рис. 3), що є проявом компенсаторної реакції, яка спрямована на пригнічення деструкції колагенової мережі і на запобігання подальшій перебудові сполучної тканини стінки аорти.

При прогресуванні дегенеративних змін у середній оболонці судини MMP-9 і TIMP-2 знижувалися порівняно з хворими на неускладнену аневризму і з хронічним розшаруванням.

Розвиток аневризми аорти залежить від стану ендотеліального матриксу (ЕЦМ) судинної стінки, якісний і кількісний склад якого залежить від співвідношення процесів синтезу і деградації головних його компонентів. Підтримання балансу в ЕЦМ має велике значення для

збереження постійності структури та функції судинної стінки. ЕЦМ не тільки забезпечує механічну підтримку гладком'язових клітин (ГМК) судин, але й бере участь у регуляції їх функціональної активності. Кількісна та якісна модифікація білків сполучної тканини може призводити до фенотипової трансформації ГМК у стінці судини з формуванням їх секреторного фенотипу [10].

Дисекція аорти пов'язана з дегенеративними змінами в середній оболонці судини. Зменшується кількість ГМК, відбувається фрагментація еластичних волокон та акумуляція мукополісахаридів. Фрагментація еластичних волокон – один із найбільш важливих факторів, що призводить до дисекції аорти. Цей процес асоційований із локальним підвищенням продукції протеолітичних ферментів. На думку дослідників, некроз, апоптоз і фіброз є процесами динамічними й проходять під контролем поліпептидів, до яких і відноситься TGF-β1, однією з функцій якого є регулювання балансу між негативними і позитивними процесами, що відбуваються в тканинах судини [11].

За руйнування ЕЦМ відповідають MMP – група ендопептидаз, які виробляються PSCs, а їх протеолітична активність регулюється тканинними інгібіторами – групою білків, які теж продукуються PSCs [12]. Регуляція експресії MMP відбувається на трьох рівнях: геномному; за допомогою активації проензиму, і інгібуванням активності ензимів за участю тканинних інгібіторів. Модуляторами експресії MMP є TNFα, IL-1b, IL-8, IL-17, епідермальний фактор росту, TGF та ін. Усі вони викликають стійкі порушення функцій різних типів імункомпетентних клітин [13]. Інгібують експресію MMP остеокальцитонін, доксициклін, ретиноїди, глюкозаміноглікани.

Характер експресії MMP, що є компонентами клітинних мембран, дуже схожий на експресію класичних гострофазових білків і факторів гуморального природженого імунітету й регулюється протизапальними цитокинами, а також бактеріальними ліпополісахаридами. Експресію MMP називають найважливішим фактором у розвитку деградації ЕЦМ, «критичним кроком» у його ремоделюванні, маркером активності запалення і фіброзу в медії аорти. Гіалуронова кислота, тканинні інгібітори MMP (TIMP-1, TIMP-2), ламінін, лептин, колаген IV типу та ін. використовуються як показники, що відображають кількість сполучної тканини [14].

Активність ферментів залежить як від рівня експресії їх генів, так і наявності активаторів та інгібіторів. MMP, в основному, відносяться до «індукованих» ферментів, транскрипція яких підпорядковується цілій низці чинників: стероїдні та тиреоїдні гормони, цитокини, фактори росту, хімічні агенти та ін. Виняток становить MMP-2, експресія якого відбувається за конституціональним типом, а регуляція активності ферментів на посттрансляційному рівні здійснюється активацією зимогенів або взаємодією з тканинними інгібіторами MMP. Проведені раніше дослідження переконливо доводять факт підвищення експресії MMP, у першу чергу MMP-2 у хворих на синдром Марфана [15].

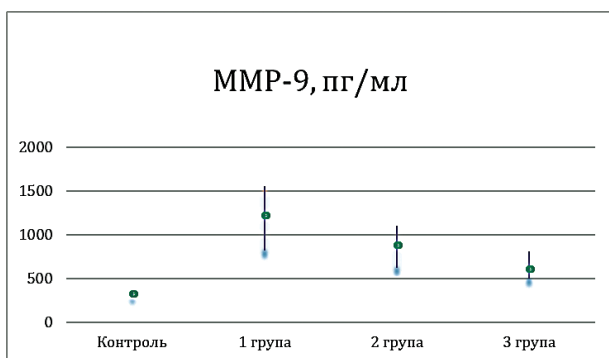


Рис.1. Вміст MMP-9 у сироватці крові хворих на аневризму аорти

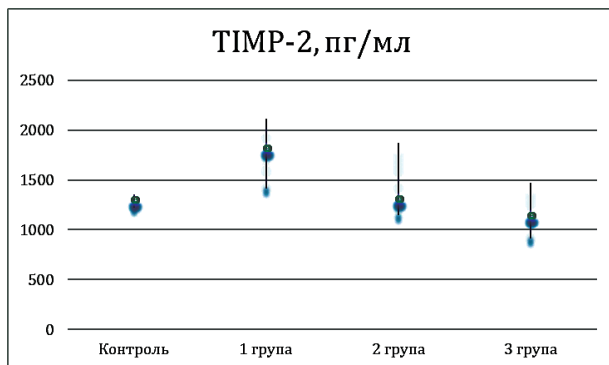


Рис.2. Вміст TIMP-2 у сироватці крові у хворих на аневризму аорти

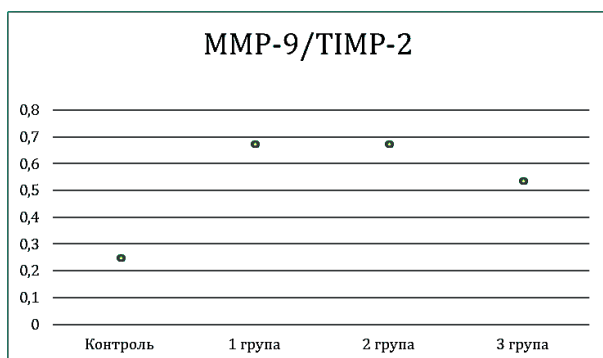


Рис. 3. Коефіцієнти інгібування за MMP-9 у хворих на аневризму аорти

**Висновки.** Агресивний і тяжкий перебіг захворювання у хворих із гострими розшаруваннями аорти асоціюється з наявністю високих значень рівня MMP-9, а порушення ГМК асоціюється з інгібуванням TIMP-2, що відбувається на фоні окиснювального стресу і дисбалансу між прозапальними і протизапальними цитокінами. При різних типах ускладнених аневризм аорти має місце порушення балансу MMP та їх інгібіторів, що, у підсумку, має визначальне значення для швидкості протеолізу позаклітинних матриксних компонентів із переважанням процесів їх утворення та накопичення.

#### References

1. Minino AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD. Centers for disease control and prevention national center for Health Statistics National Vital Statistics System. Deaths: final data for 2004. Natl Vital Stat Rep. 2007;55(19):1-119.
2. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. J Am Coll Cardiol. 2010 Feb 23;55(9):841-57. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.084.
3. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010): the task force on the management of grown-up congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31(23):2915-57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq249.
4. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Circulation. 2006 Aug;114(5):84-231. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176857.
5. Ince H, Nienaber CA. Etiology, pathogenesis and management of thoracic aortic aneurysm. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007 Aug;4(8):418-27. DOI: 10.1038/ncpcardio0937.
6. Segura AM, Luna RE, Horiba K, Stetler-Stevenson WG, McAllister HA, Willerson JT, et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their inhibitors in thoracic aortic aneurysms

and aortic valves of patients with Marfan's syndrome. Circulation. 1998 Nov 10;98(19):I331-7.

7. Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, Stroud RE, Clark LL, Kaplan BL, et al. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Feb 26;133(4):1028-36. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.10.083.

8. Kirsch EW, Radu NC, Gervais M, Allaire E, Loisanse DY. Heterogeneity in the remodeling of aneurysms of the ascending aorta with tricuspid aortic valves. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Nov 1;32(8):1010-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.04.051>.

9. Gelse K, Poschl E, Aigner T. Collagens-structure, function, and biosynthesis. Adv Drug Deliv Rev. 2003 Nov 28;55(12):1531-46. DOI: 10.1016/j.addr.2003.08.002.

10. Schmid FX, Bielenberg K, Schneider A, Haussler A, Keyser A, Birnbaum D. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins. Eur J Cardiothorac Surg. 2003 Apr;23(4):537-43. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00833-3.

11. Combs MD, Yutzy KE. Heart valve development: regulatory networks in development and disease. Circ Res. 2009 Aug 28;105(5):408-21. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.201566.

12. Phillippi JA, Klyachko EA, Kenny JP, Eskay MA, Gorman RC, Gleason TG. Basal and oxidative stress induced expression of metallothionein is decreased in ascending aortic aneurysms of bicuspid aortic valve patients. Circulation. 2009 Apr 27;119(18):2498-506. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.770776.

13. Gelse K, Poschl E, Aigner T. Collagens-structure, function, and biosynthesis. Adv Drug Deliv Rev. 2003 Nov 28;55(12):1531-46. DOI: 10.1016/j.addr.2003.08.002.

14. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. Biochem Pharmacol. 2008;75(2):346-59. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.07.004.

15. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. Circulation. 2005 Mar 22;111(11):150-7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000155243.70456.F4.

#### Відомості про авторів

Грамачук Світлана Миколаївна – канд. мед. наук, дир. Інституту клітинної біореабілітації МОЗ України, м. Харків, пр-т Московський, буд. 191, тел. +38 099 154 91 44, ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-4238-7031>, Scopus Author ID: 57208187870.

Іванова Юлія Вікторівна – д-р. мед. наук, проф. кафедри хірургії №1 ХНМУ, керів. хірургічного департаменту Інституту клітинної біореабілітації; м. Харків, пр-т Московський, буд. 191, тел. +380668196482, [dr.ivanova23@gmail.com](mailto:dr.ivanova23@gmail.com).

Кравченко Віталій Іванович – канд. мед. наук, завідувач відділу хірургічного лікування патології аорти ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», м. Київ, вул. М.Амосова 6, +380442752788, ORCID iD – <https://orcid.org/0000-0003-4873-5367>.

Логвіненко Олександра Олександрівна – лікар-анестезіолог-реаніматолог, 03038, Україна, м. Київ, вул. Амосова, 6, 0638886135, [oleksandra.lohvinenko@gmail.com](mailto:oleksandra.lohvinenko@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-7948-7293>.

#### Сведения об авторах

Грамачук Светлана Николаевна – канд. мед. наук, директор Института клеточной биореабилитации МОЗ Украины, г. Харьков, пр-т Московский, д. 191, тел. +38 099 154 91 44, ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-4238-7031>, Scopus Author ID: 57208187870.

Иванова Юлия Викторовна – д-р. мед. наук, проф. кафедры хирургии №1 ХНМУ, руковод. хирургического департамента Института клеточной биореабилитации; г. Харьков, пр-т Московский, д. 191, тел. +380668196482, [dr.ivanova23@gmail.com](mailto:dr.ivanova23@gmail.com)

Кравченко Виталий Иванович – канд. мед. наук, заведующий отделом хирургического лечения патологии аорты ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев, ул. Амосова, 6, +380442752788, ORCID iD – <https://orcid.org/0000-0003-4873-5367>.

Логвиненко Александра Александровна – врач-анестезиолог-реаниматолог, 03038, Украина, г. Киев, ул. Амосова,

---

**Оригінальні дослідження**

---

6, 0638886135, oleksandra.lohvinenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7948-7293>.

**Information about the authors**

Gramatiuk Svitlana – Candidate of Medical Sciences, Director of the Institute of Clinical Biorehabilitation of the Ministry of Health of Ukraine. Kharkiv, prosp. Moskovsky, bud. 191, +38 099 154 91 44, ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-4238-7031>, Scopus Author ID: 57208187870.

Ivanova Yuliya – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgery №1 of the KhNMU, Head of the Surgical Department of the Institute of Clinical Biorehabilitation. Kharkiv, prosp. Moskovsky, bud. 191, +380668196482, [dr.ivanova23@gmail.com](mailto:dr.ivanova23@gmail.com)

Kravchenko Vitaliy – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Surgical Treatment (Aortic Pathology of Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine), Kyiv. vul. M. Amosova 6, +380442752788, ORCID iD - <https://orcid.org/0000-0003-4873-5367>

Lohvinenko Oleksandra – anesthesiologist-intensivist at the Department of Surgical Treatment of Aortic Pathology (Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine), 03038, Ukraine, Kyiv, vul. M. Amosova 6, 0638886135, [oleksandra.lohvinenko@gmail.com](mailto:oleksandra.lohvinenko@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-7948-7293>

*Надійшла до редакції 28.08.2020*

*Рецензент — проф. Польовий В.П.*

*© С.М. Граматюк, Ю.В. Іванова, В.І. Кравченко, О.О. Логвіненко, 2020*

---