

16. Khayanen YeV. Conditions of personal reflex formation in growing-up age : synopsis of candidate thesis on psychology: 19.00.13. -. – М., 2005. – 21 p. (Rus.)

Работа поступила в редакцию 18.07.2017 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.127-074:577.12+616.12-008.64-036.1+616.12-008.313:615.849

*А. И. Гоженко, Ю. И. Карпенко, Е. М. Левченко, А. В. Горячий, В. В. Горячий,
М. А. Кузнецова, М. И. Арапу*

РОЛЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ

Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта,
Одесская Областная клиническая больница

Summary. Gozhenko A. I., Karpenko Yu. I., Levchenko E. M., Goryachiy A. V., Goryachiy V. V., Kuznetsova M. A., Arapu M. I. **MATRIX METALLOPROTEINASE-1 ROLE IN LEFT ATRIUM REMODELING IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION.** - *Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odessa Regional Clinical Hospita; e-mail:1*

The Objectives: To study serum level of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) changing in patients with various forms of atrial fibrillation (AF). **Methods:** In the research under discussion, we have studied MMP-1 level as one of the collagen synthesis markers. The study group consisted of - 69 people, the control group - 23. **Results:** Patients with persistent and long standing AF had a significantly lower level of MMP-1 in comparison with patients with paroxysmal AF (11.87 ± 4.79 ng/ml, 10.90 ± 4.91 ng/ml versus 13.89 ± 5.34 ng/ml, $p = 0.033$). **Conclusions:** The serum level of MMP-1 was significantly different between healthy people and patients with AF. Moreover, this marker also differs depending on the AF form. It can be assumed that the intensity of extracellular synthesis and degradation of collagen type I can be related to the severity and type of AF.

Key words: atrial fibrillation, matrix metalloproteinase, collagen synthesis.

Реферат. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Горячий В. В., Кузнецова М. А., Арапу М. И. **РОЛЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ.** **Цель:** исследовать изменение сывороточного уровня матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий (ФП). **Методы:** В данной работе исследовалась ММП-1 как маркер синтеза коллагена. Исследуемую группу составили -69 человек, контрольную - 23. **Результаты:** У пациентов с персистирующей и хронической формами ФП отмечался значительно более низкий уровень матриксной металлопротеиназы-1 ММП-1 в сравнении с пациентами с пароксизмальной формой ФП (11.87 ± 4.79 нг/мл, 10.90 ± 4.91 нг/мл против 13.89 ± 5.34 нг/мл, $p=0.033$). **Выводы:** Сывороточный уровень ММП-1 значительно отличается между здоровыми людьми и пациентами с ФП. Более того данный маркер также отличается в зависимости от формы ФП. Можно предположить, что интенсивность внеклеточного синтеза и деградации коллагена I типа может быть связана с тяжестью и типом ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, матриксная металлопротеиназа, синтез коллагена.

© А. И. Гоженко, Ю. И. Карпенко, Е. М. Левченко, А. В. Горячий, В. В. Горячий,
М. А. Кузнецова, М. И. Арапу

Сывороточный уровень ММП-1 оценивался с помощью иммуноферментного анализа с использованием лабораторных наборов (Human Biotrack, Amersham Biosciences, США). Измерение выполнялось персоналом заслепленным к клинической информации о состоянии пациентов. Внутри и межпробирочные коэффициенты вариации составили <8% и <10% соответственно.

Статистический анализ. Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение), с ненормальным распределением — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием.

Результаты

Исходные клинические и демографические характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 1. Группу I – составили 23 пациента с пароксизмальной формой ФП, группу II – 22 пациентов с персистирующей формой ФП, группу III – 24 пациента с хронической формой ФП и группу IV (контрольную) – 23 пациента без ФП. Не было существенных различий в половой принадлежности ($p=0,40$) или возрасте ($p=0,058$) между группами ФП и контрольной группой. Пациенты с персистирующей и хронической формой ФП имели более низкие уровни фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ($p = 0.038$) и большие размеры ЛП ($p<0.001$) по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП и контрольной группой.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

	I гр. n=23	II гр. n=22	III гр. n=24	IV гр. n=23	P
Возраст(лет)	62.45 \pm 13.17	64.44 \pm 13.81	67.88 \pm 13.31	63.65 \pm 13.34	0.025
Пол(м/ж)	15/8	17/5	16/8	14/9	0.621
ФВЛЖ(%)	55.39 \pm 3.32	53.65 \pm 3.27	51.65 \pm 3.21	60.09 \pm 3.2	0.227
ЛП(мм)	36.23 \pm 3.87	43.47 \pm 4.52	45.57 \pm 4.75	37.45 \pm 3.68	<0.001
ИМТ(кг/м ²)	27.32 \pm 1.64	27.65 \pm 1.73	27.91 \pm 1.71	26.85 \pm 1.42	0.919
САД(мм.рт.ст)	137.35 \pm 11.90	138.59 \pm 12.52	138.59 \pm 12.52	131.75 \pm 10.03	0.079
ДАД(мм.рт.ст)	84.74 \pm 4.34	83.91 \pm 4.35	83.91 \pm 4.35	83.75 \pm 4.55	0.633
ММП-1(нг/мл)	13.89 \pm 5.34	11.87 \pm 4.79	10.90 \pm 4.91	12.53 \pm 6.16	0.033

Значения выражены как среднее \pm SD.

Последующий анализ показал значительное варьирование возраста и диаметра ЛП между пациентами контрольной группы, пациентами с персистирующей и хронической формами ФП. Уровень ММП-1 также значительно отличался у пациентов разных групп.

Пациенты с персистирующей и хронической формой ФП имели более низкие уровни ММП-1 ($p=0,026$) по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП (таблица 1, рисунок 1). Уровень ММП-1 в плазме не отличался достоверно ($p= 0,20$) между исследуемыми пациентами разных групп и контрольной группой.

У всех пациентов с ФП, взятых вместе, наблюдалась положительная корреляция между уровнями ММП-1 и ФВ ЛЖ ($r=0,30$, $p=0,012$), тогда как была обратная связь между уровнями ММП-1 и размером ЛП ($r=-0,615$, $p<0,001$). Логистический регрессионный анализ показал, что возраст, пол, размер ЛП, уровень ММП-1 и возраст ассоциированы с наличием ФП (таблица 2).

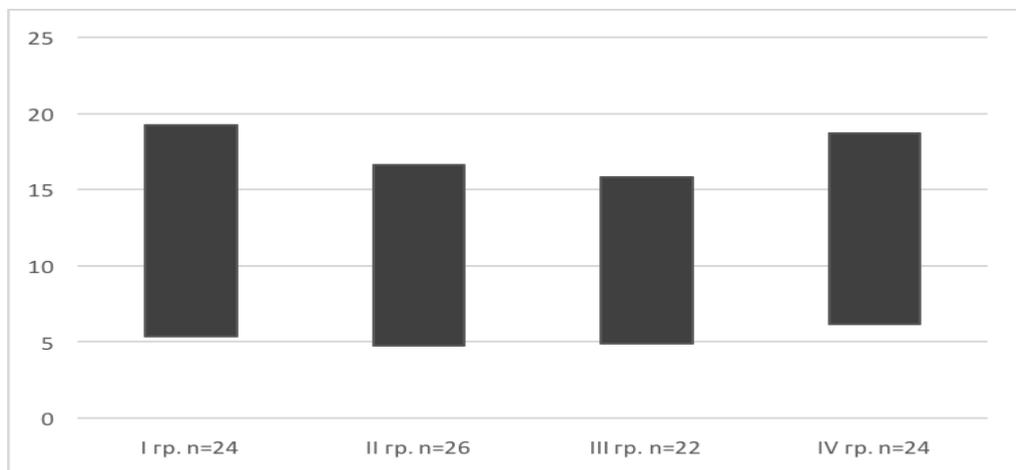


Рис. 1. Уровень ММП-1 у пациентов с различными формами ФП

Таблица 2

Пошаговый логистический регрессионный анализ, предикторы ФП

Переменная	Соотношение	95% ДИ	
ММП-1	1.76	1.27-2.27	0.001
Возраст	1.16	1.06-1.34	0.005

ДИ – доверительный интервал

Обсуждение

Однажды возникшая пароксизмальная ФП в дальнейшем имеет тенденцию к прогрессированию в конечном итоге переходя в персистирующую и хроническую форму. На сегодняшний день, патофизиологические механизмы возникновения и прогрессирования ФП плохо изучены, однако считается, что персистирующая и хроническая форма ФП возникают в результате ремоделирования предсердий (9, 10). В свою очередь, чисто электрическое ремоделирование не может объяснить развитие устойчивой ФП (10, 11). Возможно участие фиброза предсердий, как фактора с более медленным течением вовлечено в данный процесс (3, 12, 13).

В этом исследовании мы продемонстрировали изменение уровня ММП-1 у пациентов с различными формами ФП. Уровень ММП-1 снижался по мере прогрессирования ФП. В контрольной группе наблюдался более низкий уровень ММП-1, чем при пароксизмальной ФП, но выше чем у пациентов с постоянной и персистирующей формами ФП (хотя различия не достигли статистической значимости). Это кажется парадоксальным, но это может быть результатом активации ММП-1, который зависит от природы раздражителя и отличается при острой и хронической стимуляции (14). Таким образом, пароксизмальная ФП может приводить к резкой перегрузке давления или объема, активируя систему ММП-1, которая затем компрометируется пролонгированием и стабилизацией стимула.

Еще одно интересное открытие состояло в том, что у пациентов с ФП с большими размерами ЛП и меньшей ФВЛЖ, вероятно, в результате более длительной продолжительности аритмии были более низкие уровни ММП-1.

Поскольку в нашем исследовании принимали участие только пациенты с изолированной ФП, мы можем предположить, что вышеупомянутые изменения были связаны с самой аритмией, а не с наличием или отсутствием какого-либо сопутствующего фактора с прогрессирующим увеличением фиброза от пароксизмальной до хронической формы ФП. Кроме того, усиленный фиброз, особенно у пациентов с хронической формой ФП, может также являться причинной, как инициации, так и поддержания ФП.

Ограничения исследования и клинические последствия. Сывороточные маркеры коллагена не специфичны для сердца. Кроме того, мы не подтвердили наши данные с использованием данных биопсии предсердной ткани или отбора проб коронарного синуса. Тем не менее, мы приложили максимальные усилия для исключения из исследования субъектов с условиями, связанными с образованием фиброза.

И, наконец, небольшая выборка пациентов не позволяет сделать серьезных выводов относительно взаимосвязи между системным фиброзом и ФП. Однако необходимо проведение дальнейших исследований.

Выводы

Показатель сывороточного уровня ММП-1 может стать важным предиктором перспектив фармакологического и инвазивного методов лечения пациентов с различными формами ФП. Выявить степень и механизм фиброобразования миокарда ЛП. Однако приведенных данных недостаточно, необходимо дальнейшее изучение и проведение рандомизированных исследований для выяснения точной роли ММП-1 в формировании структурного ремоделирования миокарда ЛП.

Литература:

1. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–4.
2. Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 15.
3. Veidal SS, Nielsen MJ, Leeming DJ, et al. Phosphodiesterase inhibition mediates matrix metalloproteinase activity and the level of collagen degradation fragments in a liver fibrosis ex vivo rat model. *BMC Res Notes* 2012; 5: 686.
4. López B, González A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Díez J. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001;38:1222–6.
5. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest* 2000; 106: 55–62.
6. Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn, and L. Wallentin Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation *Clinical Chemistry* 63:1 152–164 (2017)
7. Lijnen P, Petrov V, Fagard R. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor- β 1. *Mol Genet Metab* 2000;71:418–35.
8. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, Hans-Christoph Diener Hein, Heidebuchel Jeroen Hendriks. *Eur Heart J* (2016) 37 (38): 2893-2962.
9. Morishima M, Iwata E, Nakada C, Tsukamoto Y, Takanari H, Miyamoto S, Moriyama M, Ono K. Atrial Fibrillation-Mediated Upregulation of miR-30d Regulates Myocardial Electrical Remodeling of the G-Protein-Gated K(+) Channel, IK₁ACH. *Circ J.* 2016 May 25;80(6):1346-55. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1276.
10. Martin Aguilar, Xiao Yan Qi, Hai Huang, Philippe Comtois, Stanley Nattel Fibroblast Electrical Remodeling in Heart Failure and Potential Effects on Atrial Fibrillation *Biophysical Journal* Volume 107 November 2014 2444–2455
11. Kato K, Fujimaki T, Yoshida T, et al. Impact of matrix metalloproteinase-2 levels on long-term outcome following pharmacological or electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11: 332–337.
12. Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer E, Schaper J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002;54:361–79.
13. Chiang CE, Naditch-Bru[^]le L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 632–639.

Работа поступила в редакцию 15.07.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования