

Стан активності судинного ендотеліального фактора росту, нітрогену та матриксної металопротеїнази-9 у жінок з раком грудної залози та ішемічною хворобою серця

В.І. Кошля, Шах Фероз

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти»

Метою дослідження було вивчення ролі судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) і нітрогену у жінок з артеріальною гіпертензією у поєднанні з пухлинними захворюваннями грудної залози, а також їхні зміни під впливом амбулаторного лікування. Рівень VEGF та ММП-9 визначали за даними імуноферментних методик, а вміст нітрогену – за реакцією відновлення нітратів до нітритів з визначенням останніх за допомогою реакції з реактивом Грісса.

Під спостереженням знаходились 33 жінки з раком грудної залози у поєднанні зі стабільною стенокардією напруження II та III функціональних класів.

Проведені дослідження встановили наявність підвищених рівнів VEGF та ММП-9 та зниження вмісту нітрогену відносно контрольної групи (здорових), що супроводжувалось тенденцією до зростання рівня естрадіолу.

У процесі 6-місячного лікування спостерігали тенденцію до нормалізації показників VEGF та ММП-9 на тлі нормалізації рівня нітрогену та естрадіолу.

Ключові слова: рак грудної залози, стабільна стенокардія напруження, периндоприл, бісопролол та розувастатин.

У галузі наукових досліджень ішемічної хвороби серця (ІХС) та раку грудної залози визначені основні проблемні напрямки [1]. Дослідження ендотеліальних факторів розвитку та прогресування стабільної стенокардії напруження (ССН) при пухлинних захворюваннях грудної залози свідчать, що ІХС і на сьогоднішній день є основною причиною смертності серед дорослого населення [2, 3], а також виникнення та прогресування серцевої недостатності. За останні 30 років структура смертності від серцево-судинних захворювань у світі практично не змінилася – близько 90% випадків припадає на ІХС та мозковий інсульт, що робить захворювання серцево-судинної системи однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології [2].

Збільшення кількості пацієнтів з ІХС у поєднанні з пухлинними захворюваннями грудної залози [3, 4] свідчать про значну роль ендотеліальних факторів, які можуть бути активними чинниками її прогресування. Відомо, що, з одного боку, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) та матриксна металопротеїназа-9 (ММП-9) допомагає зберегти життєдіяльність і функціональний стан серцевого м'язу, а з іншого – з'являється загроза неоваскуляризації атеросклеротичної бляшки, і це може призводити до її дестабілізації і при раку грудної залози може спричинювати метастазування пухлини.

При цьому VEGF є найбільш значущим фактором, який може впливати на формування нового аномального судинного русла у пухлині.

Мета дослідження: вивчення вихідного стану VEGF і ММП-9, а також їхніх змін під впливом амбулаторного лікування у співставленні з вмістом естрадіолу і нітрогену [9–12].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Стан ендотеліальних факторів (VEGF, ММП-9 та нітрогену) був вивчений у 33 хворих жінок з раком грудної залози (Т2N1) у поєднанні з ССН, які були розподілені на 2 групи: 1-а група – хворі з ССН II функціонального класу (ФК); 2-а група – хворі з ССН III ФК.

Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідної статі та віку.

Дослідження вмісту VEGF, ММП-9 і естрадіолу проводили за даними імуноферментних методик, які апробовані в клініці і забезпечують відтворюваність і точність результатів, необхідних у наукових дослідженнях.

Визначення кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) у крові базувалось на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за допомогою реакції з реактивом Грісса.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як встановили проведені дослідження, вихідні показники VEGF достовірно зростали відносно здорових ($205,74 \pm 6,45$ нг/мл), що у пацієнтів з ССН II ФК склало 15,6% ($237,84 \pm 4,33$ нг/мл; $p < 0,05$); у пацієнтів з ССН III ФК – 32,5% ($272,61 \pm 5,24$ нг/мл; $p < 0,001$). При цьому у частини пацієнтів з II ФК та III ФК ССН у поєднанні з раком грудної залози проводили додаткову операцію оваріоектомії. У даних хворих зростання вмісту VEGF відносно контролю склало 46,5% ($301,35 \pm 5,81$ нг/мл; $p < 0,001$). Водночас аналогічну динаміку відзначали і з боку ММП-9. Так, показник ММП-9 у пацієнтів з ССН II ФК і III ФК зростав відносно здорових ($101,48 \pm 5,60$ нг/мл), відповідно по групах – на 14,2% ($115,93 \pm 7,24$ нг/мл; $p < 0,001$) і 22,6% ($124,41 \pm 8,51$ нг/мл; $p < 0,001$). При цьому спостерігалась пряма кореляційна залежність між рівнем VEGF та вмістом ММП-9 ($r = +0,422$; $p < 0,001$) і зворотна між VEGF та NO ($r = -0,399$; $p < 0,05$).

Під час аналізу вихідного вмісту естрадіолу у групах хворих з пухлинними захворюваннями грудної залози відносно контрольної групи відзначали тенденцію до його збільшення, за виключенням групи пацієнтів, яким була проведена додаткова операція оваріоектомії. Так, у хворих із ССН II ФК збільшення вмісту естрадіолу склало 1,2%, у хворих із ССН III ФК – 2,1%, а у групі пацієнтів із раком грудної залози, які перенесли додаткову операцію оваріоектомії, відзначали зниження вмісту естрадіолу на 20,6% ($p < 0,001$).

Як засвідчили проведені дослідження, у процесі лікування хворих із застосуванням периндоприлу, бісопрололу і розувастатину в усіх групах відзначали істотні позитивні зміни вмісту VEGF, ММП-9 та нітрогену. Так, у процесі проведеної терапії рівень VEGF у хворих із ССН II ФК знижувався на 9,8% ($214,53 \pm 7,16$ нг/мл; $p < 0,05$), у хворих із ССН III ФК –

на 13,5% ($267,64 \pm 6,19$ нг/мл), а ММП-9 відповідно на 13,6% ($100,16 \pm 4,83$ нг/мл; $p < 0,001$) і 14,9% ($105,87 \pm 6,55$ нг/мл). При цьому рівень нітрогену зростав у 1-й групі на 19,5,0% ($p < 0,001$), у 2-й групі – на 21,6% ($p < 0,001$).

Як засвідчив аналіз динаміки рівня естрадіолу у всіх групах, за виключенням пацієнтів з додатковою операцією оваріоектомії, відзначали тенденцію до зростання його рівня у процесі лікування (7,2%). Таким чином, поєднана терапія периндоприлом, бисопрололом та розувастатином у хворих жінок з пухлинними захворюваннями грудних залоз на тлі ССН II ФК та III ФК зумовлювали істотне зниження активності VEGF та ММП-9.

Як відомо, дисфункція ендотелію належить до ранніх маркерів судинних порушень і є істотним чинником розвитку і прогресування ССН, атеротромбозу та характеризується не тільки дисбалансом вазодилатувальних і вазоконстрикторних субстанцій, підвищеною експресією молекул міжклітинної адгезії, а й активацією ангиогенезу.

Основною речовиною, що продукується ендотелієм, є природний вазодилататор – NO. NO знижує адгезію форми-

них елементів крові до судинної стінки, пригнічує проліферацію гладком'язових клітин судин і перешкоджає виділенню тканинних факторів, які підвищують ймовірність тромбоутворення [5], і гальмує ангиогенез, що зменшує ризик метастазування. Ендотелій є джерелом і вазоконстрикторних факторів, які врівноважують вплив NO і простагліцину на судинний тонус.

Такими чином, застосований комплекс амбулаторного лікування [6,7] є досить ефективним при ССН II ФК і III ФК у жінок, хворих на рак грудної залози.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг ІХС при раку грудної залози супроводжується зростанням вмісту судинного ендотеліального фактора росту та ММП-9 на тлі зниження рівня нітрогену.

2. Включення в комплекс терапії ІХС у жінок, хворих на рак грудної залози, інгібітора АПФ периндоприлу, бета-адреноблокатора бисопрололу та розувастатину істотно сприяє нормалізації рівня цитокінів та нормалізації вмісту нітрогену.

Состояние активности сосудистого эндотелиального фактора роста, нитрогена и матриксной металлопротеиназы-9 у женщин с раком грудной железы и ишемической болезнью сердца В.И. Кошля, Шах Фероз

Целью исследования было изучение роли сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и нитрогена у женщин с артериальной гипертензией в сочетании с опухолевыми заболеваниями грудной железы, а также их изменения под влиянием амбулаторного лечения.

Уровень VEGF и ММП-9 определяли по данным иммуноферментных методик, а содержание нитрогена – по реакции восстановления нитратов до нитритов с определением последних с помощью реакции с реактивом Грисса.

Под наблюдением находились 33 женщины с раком грудной железы в сочетании со стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов.

Проведенные исследования установили наличие повышенных уровней VEGF и ММП-9 и снижение содержания нитрогена относительно контрольной группы (здоровых), что сопровождалось тенденцией к росту уровня эстрадиола.

В процессе 6-месячного лечения наблюдали тенденцию к нормализации показателей VEGF и ММП-9 на фоне нормализации уровня нитрогена и эстрадиола.

Ключевые слова: рак грудной железы, стабильная стенокардия напряжения, периндоприл, бисопролол и розувастатин.

Condition activity of vascular endothelial growth factor, and matrix nitrogen metalloproteinase-9 in women with cancer mammary and coronary heart disease V.I. Koshlya, Shah Feroz

The purpose was to study the role of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and nitrogen zhinokarteri-alsoyu hypertension and neoplastic diseases, breast cancer, and their changes under the influence of outpatient treatment.

The level of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 was determined according to enzyme immunoassay techniques, and the nitrogen content - based on the reduction reaction of nitrate to nitrite recent definition by reaction with sparkling.

We observed 33 female patients with breast cancer in combination with stable angina II and III functional class.

Studies have shown the presence of elevated levels of VEGF and MMP-9, and the reduction of nitrogen relative to the healthy control group, which was accompanied by a tendency to increase the level of estradiol.

During the 6 months of treatment there was a tendency to normalization of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 on the background normalization of nitrogen and estradiol.

Key words: breast cancer, stable angina, perindopril, bisoprolol and rosuvastatin.

Сведения об авторах

Кошля Владимир Иванович – Запорожская медицинская академия последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20. E-mail: fammad@mail.ru

Фероз Шах – Запорожская медицинская академия последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Голобородько О.О. Зміни активності симпатико-адреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем та вмісту естрадіолу і метаболітів оксиду азоту при ІХС у прооперованих онкологічно хворих жінок під впливом раміприлу та азопролу в амбулаторних умовах //Збірник наукових праць «Актуальні питання медичної науки та практики». – Вип. 78. – Т. 1, кн. 1. – 2011. – С. 63–67.
2. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии. – К.: МОРИОН, 2008. – 1424 с.
3. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – № 4. – С. 203–216.
4. Черенков В.Г., Тверезовский С.А., Петров А.Б. Опухоли молочной же-

5. Пути профилактики, ранней диагностики и сохранения груди // LAMBERT Academic Publishing. – 2013. – 164 с.
6. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with chronic stable angina – summary article // Circulation. – 2003. – V. 107. – P. 149–158.
7. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial / Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. // Lancet. – 2008. – V. 372. – P. 1174–1183.
8. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events // N. Engl. J. Med. – 2008. – V. 358. – P. 1547–1559.

Статья поступила в редакцию 17.11.2015