

DOI: 10.26693/jmbs05.04.189

УДК 616-018.2-007.17:616.126.423:616.379-008.64

Ніколенко О. Є.<sup>1</sup>, Павлов С. Б.<sup>2</sup>, Павлова Г. Б.<sup>2</sup>, Корж О. М.<sup>1</sup>

## СТАН ОБМІНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ ПРОЛАПСІ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ТИПУ

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

olena.nikolenko.kh@gmail.com

*Мета роботи* – порівняльний аналіз показників обміну сполучної тканини у хворих з пролапсом мітрального клапана, цукровим діабетом 1 типу і пацієнтів з поєднанням цих патологій.

Для вивчення процесів обміну сполучної тканини визначали рівень вільного і пов'язаного оксипроліну, а також вміст сульфатованих глікозаміногліканів в сироватці крові у пацієнтів з пролапсом мітрального клапана, цукровим діабетом 1 типу і з поєднанням цих патологій.

Виявлено порушення балансу деструктивних і синтетичних процесів в екстрацелюлярному матриксі сполучної тканини, яке характеризується підвищенням вмісту фракцій оксипроліну і сульфатованих глікозаміногліканів в сироватці крові у пацієнтів всіх груп. Показано, що у пацієнтів з коморбідною патологією спостерігалася найвища активація метаболізму колагену, про що свідчать високі рівні вільного і пептиднозв'язаного оксипроліну відносно норми і величин цих показників у пацієнтів з ізольованою патологією, а також збільшення частки пептиднозв'язаного оксипроліну. Зміни у вмісті сульфатованих глікозаміногліканів у хворих з поєднаною патологією були менш характерними, загальний рівень їх вмісту не відрізнявся від контролю. При цьому найбільш високі значення серед фракцій сульфатованих глікозаміногліканів були виявлені у групі хворих на цукровий діабет 1 типу (II фракція – середньорозчинні з'єднання: хондроїтин-4-сульфат, дерматан-сульфат). Отже у пацієнтів з пролапсом мітрального клапана, цукровим діабетом 1 типу і з поєднанням цих патологій мають місце зміни функціонального стану сполучної тканини, які проявляються змінами спрямованості і швидкості обміну колагену та протеогліканів позаклітинної речовини сполучної тканини.

У пацієнтів з коморбідною патологією (цукровий діабет 1 типу + пролапс мітрального клапана) виявлено порушення балансу деструктивних і синтетичних процесів в екстрацелюлярному матриксі сполучної тканини, яке проявляється підвищенням

вмісту в крові фракцій вільного і пептиднозв'язаного оксипроліну, зміною співвідношення вільного і пептиднозв'язаного оксипроліну зі збільшенням частки пептиднозв'язаного, а також підвищенням вмісту сульфатованих глікозаміногліканів II та III фракцій.

**Ключові слова:** пролапс мітрального клапана, цукровий діабет 1 типу, недиференційована дисплазія сполучної тканини, оксипролін, глікозаміноглікансульфати.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини медичного факультету ХНУ ім. В. Н. Каразіна МОН України «Ремоделювання еластично-тканинних структур при ранній діагностиці уражень серця при недиференційованій дисплазії сполучної тканини у молодих осіб з дисметаболічними зрушеннями», № державної реєстрації 0116U002834.

**Вступ.** Згідно сучасним уявленням, сполучна тканина (СТ) розглядається як фізіологічна система, реакція якої на пошкодження багато в чому визначає перебіг патологічного процесу [1]. Проведені нами раніше дослідження показали провідну роль патологічної відповіді та порушення регуляторної рівноваги СТ для розвитку та перебігу захворювань різного етіологічного походження [2, 3]. Прикладом хронічного порушення регуляторної рівноваги СТ можна вважати позасиндромні (недиференційовані) форми дисплазії СТ (ДСТ), які достатньо широко розповсюджені в популяції, і зустрічаються з частотою за даними різних авторів від 14 до 85% [4, 5].

Під терміном ДСТ маються на увазі генетично детерміновані стани, що характеризуються дефектами волокнистих структур і основної речовини СТ, які призводять до порушення формоутворення органів і систем, мають прогресивний перебіг, визначають особливості асоційованої патології, а

також фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів [5].

Будучи конституціональною основою поліорганичних порушень, ДСТ є преморбідним фоном для розвитку ідентифікованих захворювань різних органів і систем. Як прояв ДСТ розглядається велика кількість захворювань: Найбільш частим проявом "слабкості" (weakness) СТ в рамках недиференційованої форми ДСТ з боку серцево-судинної системи є пролапс мітрального клапана (ПМК). В той же час ДСТ може розглядатися як фоновий стан, що сприяє розвитку і прогресуванню цукрового діабету (ЦД), оскільки в основі патогенезу ДСТ і ЦД лежать зміни деструктивного і метаболічного характеру в СТ, в тому числі в розвитку діабетичних судинних ускладнень [6]. Останнім часом все більш чітко виявляється зв'язок між патологією СТ і розвитком та перебігом ЦД [7, 8, 9]. В свою чергу розвиток структурно-функціональних змін клапанного апарату та міокарду лівого шлуночка при ПМК, які є передумовою ускладненого перебігу хвороби, значно прискорюється за умов порушення регуляції обміну СТ [10] та наявності метаболічних порушень, характерних для ЦД [11].

Розкриття механізмів патогенезу захворювань є можливим за умов використанні системного підходу з урахуванням багатофакторності патогенетичних впливів. В якості сумарного відображення багатофакторності патологічних впливів може бути використана оцінка реакції СТ як фізіологічної системи на пошкодження. Реакція СТ як системи в патологічних умовах має стереотипну динаміку, внаслідок чого вона принципово не залежить від типу пошкоджуючого агента, хоча цей фактор, в залежності від його властивостей, визначає певну своєрідність реакції. Треба зауважити, що якщо на рівні організму кожен патологічний процес в залежності від етіології має свої особливості, тоді як на базових рівнях біологічної організації спостерігаються однотипні відповіді на дію пошкоджуючих факторів різної природи. Системна відповідна реакція СТ – патогенетична і клініко-фізіологічна основа різних патологічних процесів і захворювань [1]. Іншими словами, СТ реагує системно, як цілісна саморегульована система, що і дає змогу вважати її системою і позначати як фізіологічну систему СТ. Тому з точки зору спроби реалізації системного підходу представляється актуальним комплексне дослідження коморбідного перебігу ПМК та ЦД з урахуванням стану та реакції СТ.

**Мета дослідження** – порівняльний аналіз показників обміну СТ у хворих з ПМК, ЦД 1 типу і пацієнтів з поєднанням цих патологій.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстеження охоплювало 68 хворих на ЦД 1 типу 19-33 років,

що знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні КНП ХОР "Обласна клінічна лікарня", та 29 осіб з діагностованим ПМК серед пошукачів вищої освіти 5, 6 курсів ХНУ імені В.Н. Каразіна. Усіх хворих було розподілено на 3 групи: 1 групу склали хворі на ЦД 1 типу із супутнім ПМК (n=33), 2 групу – хворі на ізолюваний ЦД 1 типу (n=36), 3 групу порівняння – хворі на ізолюваний ПМК (n=29). Середній вік хворих 1 групи склав 26,88±1,05 років, 2 групи –27,43±1,17 років, 3 групи –24,12±0,56 років. Діагноз ЦБ 1 типу та ступінь його тяжкості встановлювали згідно Наказу МОЗ України від 27 червня 2014 року N 1021 [12]. Верифікація діагнозу ПМК здійснювалася за ехокардіографічними критеріями L. Freed і ін. (2002) [13]. Контрольну групу склали 22 практично здорові особи репрезентативних за віком і статтю.

Дослідження проводилося відповідно до вимог Гельсінкської декларації (перегляд 2008, 2013 рр.) зі схвалення місцевого біоетичного комітету. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх пацієнтів.

Для визначення порушень метаболізму СТ у хворих досліджували рівні вільного оксипроліну (ОП) та пептиднозв'язаного ОП у сироватці крові за методом П. Н. Шараєва [14], який базується на визначенні оптичної щільності червоного хромогена, одержуваного в результаті окислення молекули ОП хлораміном Б і конденсації продуктів його окислення з парадиметиламінобензальдегідом. Приготування калібрувального розчину ОП здійснювали реактивами Pierce (Голландія). Вміст ОП в сироватці крові виражали в мкмоль/л. Розраховували співвідношення вільного і пептиднозв'язаного ОП.

Фракції глікозаміноглікансульфатів (ГАГс) у сироватці крові визначали за методом М. Р. Штерн [15], що ґрунтується на їх осадженні резохіном з подальшим вимірюванням помутніння проби. Метод дозволяє визначати загальний вміст сульфатованих ГАГ, а також наступні фракції: I фракція – розчинні сульфоглікани (хондроїтин-6-сульфат), II – середньорозчинні з'єднання (хондроїтин-4-сульфат, дерматан-сульфат), III – важкорозчинні компоненти (сума залишкових фосфогліканів).

Статистична обробка проводилася в пакеті статистичних програм Statistica 6.0 з використанням методів варіаційної статистики, пакету програм Statistica 6.0 – статистичного методу one-way ANOVA (Fisher LCD post-hoc test). Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп – 0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При вивченні показників обміну СТ у сироватці крові обстежених хворих встановлено наступне (табл. 1).

Встановлено, що вміст вільного ОП порівняно з контролем достовірно підвищувався у хворих 1 групи. При порівнянні груп хворих між собою статистично значущих відмінностей між показниками вільного ОП виявлено не було. Відомо, що рівень вільного ОП відображає процеси деградації колагену [16]. Підвищення його вмісту у хворих 1 групи (з поєднаною патологією) свідчить про перева-

жання деградації колагену, посилення інтенсивності деструктивних процесів в СТ, характерних для запального процесу. У той же час хронічне низької інтенсивності («субклінічне») запалення розглядається як один з важливих механізмів у розвитку ЦД, його судинних ускладнень і метаболічного синдрому. В умовах активації запалення змінюються фізико-хімічні властивості не тільки колагену, але і протеогліканів, які структурують фібрили і волокна колагену. Ці зміни супроводжуються активацією і проліферацією клітинного компоненту СТ (макрофагів, тучних клітин, лейкоцитів, нейтрофілів), що в свою чергу призводить до активації протеолітичних ферментів, порушенню нормальної структурної і просторової організації колагенових волокон. Неадекватна гістоархітектоніка може грати роль самостійного патогенетичного фактора у підтримці активності запального процесу, хронізації хвороби, визначаючи її прогноз.

Рівень пептиднозв'язаного ОП, який відображає одночасно ступінь розпаду і патологічний синтез колагену, достовірно підвищувався порівняно з контролем у хворих 1 групи. При порівнянні даних рівня пептиднозв'язаного ОП поміж групами виявилося, що його рівні у хворих 2 і 3 груп були достовірно нижчими, ніж у хворих 1 групи.

Оскільки на фоні підвищення рівня вільного ОП, найбільш високий рівень його пептиднозв'язаної фракції був виявлений у хворих 1 групи (з поєднаною патологією) (перевищував норму в 1,9 рази), можна припустити, що в даному випадку має місце значне порушення динамічної рівноваги між синтезом і деградацією колагену.

Відомо, що в основі механізму ауторегуляції росту СТ лежить зворотній зв'язок між розпадом і синтезом колагену. Продукти руйнування колагену

**Таблиця 1** – Показники обміну колагену, вміст ГАГс та їх фракцій у сироватці крові хворих на ЦД 1 типу, ПМК та при їх поєднанні

Показники	1 група (ЦД 1 типу +ПМК)	2 група (ізолюваний ЦД 1 типу)	3 група (ізолюваний ПМК)	Контроль
Вільний ОП, мкмоль/л	17,98±2,32 <sup>4</sup>	15,10±1,21	14,0±1,87	13,2±1,16 <sup>1</sup>
ПЗОП, мкмоль/л	16,06±1,54 <sup>2,3,4</sup>	12,38±1,34 <sup>1</sup>	10,06±1,73 <sup>1</sup>	8,7±0,81 <sup>1</sup>
Співвідношення ВОП/ПЗОП	1,12 <sup>3,4</sup>	1,22	1,36 <sup>1</sup>	1,52 <sup>1</sup>
ГАГс, загальний вміст, оощ	13,32±1,59 <sup>4</sup>	12,07±1,04 <sup>4</sup>	11,75±0,83 <sup>4</sup>	9,7±0,62 <sup>1,2,3</sup>
ГАГс, I фракція, оощ	7,06±2,34	6,46±3,28	5,94±1,47	5,19±1,08
ГАГс, II фракція, оощ	4,96±0,59 <sup>4</sup>	4,35±1,83	4,7±0,6 <sup>4</sup>	3,14±0,2 <sup>1,3</sup>
ГАГс, III фракція, оощ	4,2±0,6 <sup>3,4</sup>	3,9±0,5 <sup>3,4</sup>	2,5±0,8 <sup>1,2</sup>	2,61±0,4 <sup>1,2</sup>

**Примітки:** <sup>1</sup> – відмінності достовірні відносно показника 1 групи; <sup>2</sup> – відмінності достовірні відносно показника 2 групи; <sup>3</sup> – відмінності достовірні відносно показника 3 групи; <sup>4</sup> – відмінності достовірні відносно показника контрольної групи (p<0,05). оощ – одиниці оптичної щільності.

(амінокислоти, пептиди) посилюють ріст і диференціювання фібробластів, продукцію колагену і фібрилогенез, пов'язують колагеназу макрофагів та інших клітин, що веде до переважання синтезу над катаболізмом і до накопичення колагену [17]. Функціонально-надлишкові волокна колагену, впливаючи на мембрану фібробластів, пригнічують біосинтез колагену і підсилюють фіброклазію, запобігаючи таким чином подальшому росту СТ, приводячи до її перебудови та інволюції. Порушення цього ауторегуляторного механізму веде до формування структурних дефектів в СТ, а отже до недостатності її функції.

Одночасне підвищення рівнів вільного і пептиднозв'язаного ОП у хворих з коморбідною патологією може бути пояснено генетично детермінованим зниженням протективної функції балансу внутрішніх ауторегуляторних процесів росту СТ, що проявилися патологією стулок мітрального клапана в рамках ДСТ.

Пептиднозв'язаний ОП (у складі олігопептидів), який утворюється в результаті деградації колагену, являє собою продукт його неповного розпаду, не може бути безпосередньо залучений у вторинний синтез і виводиться з організму [18]. Крім того, рівень пептиднозв'язаного ОП може опосередковано відображати появу патологічних атипичних форм колагену, які в процесі розпаду не метаболізуються повністю до амінокислот і залишаються у вигляді пептидних олігомерів. Аномалія структури колагену веде до порушення організації надмолекулярних структур та взаємодії колагену з іншими компонентами СТ і є одним з найважливіших показників неповноцінності тканини. Такого роду порушення часто є первинною основою розвитку патологічного процесу.

Слід зазначити, що у хворих 2 групи (ізолюваний ЦД 1 типу), на відміну від 1 групи, рівень пептиднозв'язаного ОП не мав достовірних відмінностей з контролем. Отже можна припустити, що значне підвищення його рівня у хворих з коморбідною патологією (1 група) в більшій мірі обумовлено проявом ДСТ– змінами функціонального стану СТ і, можливо, аномаліями її тканинної структури.

Примітно, що співвідношення рівнів вільного і пептиднозв'язаного ОП також зазнавало характерних змін (зі збільшенням частки пептиднозв'язаного ОП) у хворих з поєднаною патологією (1 група) і було нижчим за контрольні величини в 1,4 рази. У пацієнтів 3 групи величина цього співвідношення була достовірно вищою, ніж в 1 групі. При цьому достовірної різниці між величинами цього показника у хворих 2 і 3 груп порівняно з контролем виявлено не було. У зв'язку з тим, що співвідношення рівнів вільного і пептиднозв'язаного ОП можна розглядати як співвідношення розпаду колагену й активізації синтетичних процесів, у тому числі патологічних, зниження цього показника може свідчити про збільшення частки атипичних змін в обміні колагену, виникнення збоїв взаємопов'язаного ланцюга процесів ремоделювання СТ, в результаті чого формуються структури, які не повною мірою відповідають здоровій тканині.

Для додаткового підтвердження наведених результатів ми досліджували інший важливий компонент екстрацелюлярного матриксу СТ – сульфатовані ГАГ, які утворюють взаємопов'язані з колагеном надмолекулярні структури, і також відображають процеси ремоделювання СТ. При дослідженні загального вмісту ГАГс, а також їх I, II та III фракцій у сироватці крові обстежених хворих, з'ясувалося, що зміни цих показників у хворих з коморбідною патологією не були достовірно більш значущими в порівнянні з групами ізолюваних патологій.

Порівняно з контролем у хворих 1 групи мали місце достовірні зміни двох показників – підвищення вмісту ГАГс II та III фракцій. У хворих 2 групи достовірно підвищувався вміст ГАГс III фракцій, а також загальний вміст ГАГс. У хворих 3 групи теж виявлені достовірні зміни двох показників – підвищення вмісту ГАГс II фракцій і їх загального вмісту.

Виявлено статистично значущі відмінності між групами у вмісті ГАГс II та III фракцій: вміст ГАГс II фракції у хворих 1 групи був недостовірно вищим порівняно з таким у хворих 2 і 3 груп; вміст ГАГс III фракції у хворих 1 та 2 групи – вищим за такий у хворих 3 групи. При цьому порівняно найбільш високі значення серед фракцій сульфатованих глікозаміногліканів були виявлені у групі хворих на цукровий діабет 1 типу та ПМК (II фракція – середньорозчинні з'єднання: хондроїтин-4-сульфат, дерматан-сульфат).

ГАГ відіграють важливу роль у метаболізмі міжклітинного матриксу, відомо, що вони накопичуються в зонах розвитку активного фіброзного процесу на ранніх стадіях. Відносна специфічність окремих фракцій обумовлена місцем знаходження сульфатованих ГАГ в різних тканинах. Хондроїтинсульфати, які входять до складу I та II фракцій ГАГс, містяться здебільшого у сухожиллях, зв'язках, хрящах, шкірі, а також у артеріях і клапанах серця [17]. Дерматансульфати, які також представляють II фракцію ГАГс, крім шкіри в значній мірі містяться у кровоносних судинах і, що важливо, у серцевих клапанах. Гепарансульфати, які знаходяться у III фракції ГАГс входять до складу базальних мембран кровоносних судин.

Менш виражені зміни вмісту ГАГс у сироватці крові пацієнтів з поєднаною патологією можуть бути пояснені тим, що порушення обміну ГАГ і глікопротеїдів є первинним у патологічному процесі, колаген залучається внаслідок зміни складу і властивостей біополімерів, які беруть участь в його синтезі і в фібрилогенезі. Відомо, що накопичення ГАГ (спочатку гіалуринової кислоти, а потім хондроїтинсульфатів) в тканинах відбувається там, де йде активний фібрилогенез, причому синтез полісахаридів випереджає активний біосинтез колагену [19]. Можна припустити, що у хворих з коморбідною патологією переважає тканинне накопичення ГАГ, що веде до відносного зменшення їх вмісту в сироватці крові. Ймовірно, на певному етапі патологічного процесу цей рівень може зменшуватись за рахунок витрачання ГАГ у процесі формування колагенових волокон. Отримані дані потребують подальшого аналізу з урахуванням динаміки та стадії патологічного процесу.

В основі порушення обміну ГАГс можуть лежати дві основні причини. По-перше, спадково обумовлений дефект метаболізму, що приводить до структурної і функціональної неспроможності міжклітинної речовини. В цьому випадку порушення обміну протеогліканів може бути одним з пускових ланок розвитку захворювання. По-друге, в основі патохімічних зрушень можуть лежати вторинні ендокринні та дистрофічні порушення, запальні процеси, а також зрушення в системі імунітету. Перше положення скоріше стосується патогенетичних особливостей формування ПМК як прояв ДСТ, друге – розвитку та перебігу ЦД. На наш погляд, в патогенезі коморбідної патології має місце поєднання генетичного дефекту обміну протеогліканів з вторинними змінами обміну цих біополімерів в умовах метаболічних порушень при ЦД.

Таким чином, наші дослідження показали, що не дивлячись на наявні особливості, ПМК, ЦД 1 типу і їх поєднання, супроводжуються істотними



змiнами в обмінi біополімерів СТ, спрямованість і ступiнь вираженостi яких мають загальнi закономірностi. Відомо, що в основi загальнопатологічних процесів: запалення, регенерації і склерозу лежить реакція СТ, що формує таким чином розвиток стереотипної реакції організму на пошкодження і резерви адаптації. Всі ці процеси є базовими для розвитку захворювання, визначають поточний і віддалений прогноз.

#### Висновки

- У всіх обстежених пацієнтів (з ПМК, ЦД 1 типу і з поєднанням цих патологій) виявлені зміни функціонального стану СТ:
  - зміни спрямованості обміну і швидкості синтезу колагену, що проявляються підвищенням вмісту ОП – основного біохімічного маркера СТ – та його фракцій в сироватці крові і зміною їх співвідношення;
  - зміни обміну протеогліканів позаклітинної речовини СТ, що проявляються підвищенням вмісту сульфатованих ГАГ та їх фракцій у сироватці крові.
- У пацієнтів з коморбідною патологією (ЦД 1 типу + ПМК), виявлено порушення балансу деструктивних і синтетичних процесів в екстрацелюлярному матриксі сполучної тканини, яке

проявляється підвищенням вмісту в крові фракцій вільного і пептиднозв'язаного ОП, а також зміною співвідношення вільного і пептиднозв'язаного ОП зі збільшенням частки пептиднозв'язаного.

- Встановлено, що у пацієнтів з ізольованими патологіями (ПМК або ЦД 1 типу) загальний вміст ГАГс достовірно підвищувався щодо контролю, достовірно не відрізняючись від групи з коморбідною патологією. При цьому показники II фракції ГАГс переважали у порівнянні з контролем при наявності ПМК (ЦД 1 типу + ПМК та ізольований ПМК), показники III фракції ГАГс – при наявності ЦД 1 типу (ізольований ЦД 1 типу та ЦД 1 типу + ПМК). Отримані дані можуть свідчити про напруженість компенсаторних механізмів системної відповіді СТ на пошкодження у хворих з поєднаною патологією.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому буде проведена оцінка впливу показників обміну сполучної тканини вільного оксипроліну, пептиднозв'язаного оксипроліну, загального вмісту глікозоаміноглікансульфатів, фракцій глікозоаміноглікансульфатів на ускладнений перебіг поєднаної патології пролапсу мітрального клапану та цукрового діабету 1 типу.

#### References

- Khvysyuk OM, Pavlov SB, Pavlova GB. Do pytannya pro rol funktsionalnogo stanu spoluchnoyi tkany v realizatsiyi systemnoyi vidpovidy na poskodzhennya [On the question of the role of the functional state of connective tissue in the implementation of the systemic response to damage]. *Problemy bezpererвної medychnoyi osvity ta nauky*. 2016; 3: 55-61. [Ukrainian]
- Goncharova AV, Pavlov SB, Kumetchko MV. Interactions of RANKL, osteoprotegerin and adipokinesin regulation of bone remodeling in experimental chronic kidney function disorder. *Georgian medical news*. 2018; 7-8 (280-281): 168-73.
- Pavlov SB, Babenko NM, Kumetchko MV, Litvinova OB. Violations of cell-molecular mechanisms of bone remodeling under influence of glucocorticoids. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2018; 9(1): 124-9. doi: 10.15421/021818
- Zemtsovskyy EV, Tymofeev EV, Malev EG. Nasledstvennye narusheniya (dysplazyy) soedynitelnoy tkany. Kakaya yz dvukh deystvuyushchikh natsyonalnykh rekomendatsyy predpochtytelna? [Hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue. Which of the two current national recommendations is preferable?]. *Pedyatr*. 2017; 8(4): 6-18. [Russian]. doi: 10.17816/PED846-18
- Klynycheskiye rekomendatsyy Rossyyskogo nauchnogo medytynskogo obshchestva terapevtov po dyagnostyke, lechenyyu y reabylytatsyy patsyentov s dysplazyyamy soedynitelnoy tkany (pervyy peresmotr) [Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists in the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first review)]. *Medytynskyy vestnyk Severnogo Kavkaza*. 2018; 13(1-2): 137-209. [Russian]. doi: 10.14300/mnnc. 2018.13037
- Chernyshova TE, Kurnykova YA, Maslova YS. Dysplazyya soedynitelnoy tkany: prognostycheskoe znachenye v dyabetologyy [Connective tissue dysplasia: prognostic value in diabetology]. *Kubansky nauchnyy medytynskyy vestnyk*. 2009; 6: 76-9. [Russian]
- Alymova YL, Pashynskaya NB, Pleskachevskaya TA. Osobennosti techenyya sakharnogo dyabeta 1 tipa u detey y podrostkov na fone dysplazyy soedynitelnoy tkany [Features of the course of type 1 diabetes in children and adolescents on the background of connective tissue dysplasia]. *Medytynskyy vestnyk Severnogo Kavkaza*. 2016; 2(2): 272-5. [Russian] doi: 10.14300/mnnc.2016.11053
- Arsentev VG, Sereda YuV, Tykhonov VV. Dysplazyy soedynitelnoy tkany – konstitutsyonalnaya osnova polyorgannykh narushenyy u detey y podrostkov [Connective tissue dysplasia - the constitutional basis of multiple organ disorders in children and adolescents]. *Pedyatryya. Zhurnal ym GN Speranskogo*. 2011; 90(5): 54-7. [Russian]
- Sherstyuk LL, Nykolenko EYa. Morfologicheskaya kharakterystyka pochky bolnykh SD 2 tipa sredney stepeny tyazhesty na fone dysplazyy soedynitelnoy tkany [Morphological characteristics of the kidney of patients with type 2 diabetes of moderate severity against the background of connective tissue dysplasia]. *Visnyk problem biologiyi i medytyny*. 2013; 4: 302-6. [Russian]

10. Klemenov AV. Prolaps mytralnogo klapana: sovremennyye predstavleniya y nereshennyye voprosy (obzor) [Mitral valve prolapse: current views and unresolved issues (review)]. *Sovremennyye tekhnology v medytseyne*. 2017; 9(3): 126-37. [Russian]. doi: 10.17691/stm.2017.9.3.17
11. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, Rundek T, Sacco RL, Homma S, et al. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol*. 2008 Jun 15; 101(12): 1787-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.082
12. *Nakaz MOZ Ukrayiny N 1021 vid 29 grudnya 2014 roku «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhenya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomogy pry tsukrovomu diabeti 1 typu u molodykh lyudey ta doroslykh»* [On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for type 1 diabetes in young people and adults]. [Ukrainian]. Available from: [https://ips.ligazakon.net/document/view/moz24121?an=7&ed=2014\\_12\\_29](https://ips.ligazakon.net/document/view/moz24121?an=7&ed=2014_12_29)
13. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Mitral valve prolapse in the general population. The benign nature of echocardiography features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 2; 40(7): 1298-304. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02161-7
14. Sharaev PN, Sakhabutdynova EP, Lekomtseva OY, Koshykova SV. Opredelenye svobodnogo y peptydno-svyazannogo gydroksyprolyna v syvorotke krovy [Determination of free and peptide-bound hydroxyproline in blood serum]. *Klynycheskaya laboratornaya dyagnostyka*. 2009; 1: 7-9. [Russian]
15. *Patent 960626 SSSR, MPK G 01N 33/48. Sposob opredeleniya glykozamynoglykansulfatov v syvorotke krovy [The method for determination of glycosaminoglycan sulfates in blood serum] / Shtern MR, Tymoshenko OP, Leonteva FS. (SSSR); zayavl 23.10.80; opubl 23.09.82. Otkrytiya. Izobretenyya. 1982; 35: 163. [Russian]*
16. Furtseva LN. Byokhymyya kostnoy y khryashchevoy tkany. In: *Aktualnye problemy teoreticheskoy y klynycheskoy osteoartrologyy* [Biochemistry of bone and cartilage. In: Actual problems of theoretical and clinical osteoarthrology]. Pod red YuY Denysov-Nykolskiy, SP Myronov, YuP Omelyanenko, YV Matveychuk. M: OAO Typografyya-Novosty; 2005. 336 s. [Russian]
17. Bekkers JE, Creemers L, Dhert WJ, Saris DB. Diagnostic modalities for diseased articular cartilage – from defect to degeneration are view. *Cartilage*. 2010; 1(3): 157-64. doi: 10.1177/1947603510364539
18. Serov VV, Shekhter AB. *Soedynytelnaya tkan (funktsyonalnaya morfologyya y obshchaya patologyya)* [Connective tissue (functional morphology and general pathology)]. M: Medytseyna; 1981. 312 s. [Russian]
19. Gorbach EN, Matveeva EL, Romanenko SA. Sostoyanye vnekletochnoy matryksa kozhy eksperymentalnykh zhyvotnykh pry udlynenyy goleny po llyzarovu [The state of the extracellular matrix of the skin of experimental animals with lengthening of the tibia according to Ilizarov]. *Genyy ortopedyy*. 2011; 3: 137-41. [Russian]

УДК 616-018.2-007.17:616.126.423:616.379-008.64

#### **СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

**Николенко Е. Е., Павлов С. Б., Павлова Г. Б., Корж А. Н.**

**Резюме.** *Цель работы* – сравнительный анализ показателей обмена соединительной ткани у больных с пролапсом митрального клапана, сахарным диабетом 1 типа и пациентов с сочетанием этих патологий.

Для изучения процессов обмена соединительной ткани определяли уровень свободного и связанного оксипролина, а также содержание сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови у пациентов с пролапсом митрального клапана, сахарным диабетом 1 типа и с сочетанием этих патологий.

Выявлены нарушения баланса деструктивных и синтетических процессов в экстрацеллюлярном матриксе соединительной ткани, которые характеризуются повышением содержания фракций оксипролина и сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови у пациентов всех групп. Показано, что у пациентов с коморбидной патологией наблюдалась наивысшая активация метаболизма коллагена, о чем свидетельствуют высокие уровни свободного и пептидносвязанного оксипролина относительно нормы и величин этих показателей у пациентов с изолированной патологией, а также увеличение доли пептидносвязанного оксипролина. Изменения в содержании сульфатированных гликозаминогликанов у больных с сочетанной патологией были менее характерными, общий уровень их содержания не отличался от контроля. При этом наиболее высокие значения среди фракций, сульфатированных гликозаминогликанов были выявлены в группе больных сахарным диабетом 1 типа (II фракция – среднерастворимые соединения: хондроитин-4-сульфат, дерматан-сульфат). Следовательно, у пациентов с пролапсом митрального клапана, сахарным диабетом 1 типа и с сочетанием этих патологий имеют место изменения функционального состояния соединительной ткани, которые проявляются изменениями направленности и скорости обмена коллагена и протеогликанов внеклеточного вещества соединительной ткани.

У пациентов с коморбидной патологией (сахарный диабет 1 типа + пролапс митрального клапана) выявлено нарушение баланса деструктивных и синтетических процессов в экстрацеллюлярном матриксе соединительной ткани, которое проявляется повышением содержания в крови фракций свободного и пептидосвязанного оксипролина, изменением соотношения свободного и пептидосвязанного оксипролина с увеличением доли пептидосвязанного, а также повышением содержания сульфатированных гликозаминогликанов II и III фракций.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, сахарный диабет 1 типа, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, оксипролин, гликозаминогликансульфаты.

UDC 616-018.2-007.17:616.126.423:616.379-008.64

### **State of Connective Tissue Metabolism in Mitral Valve Prolapse in Combination with Type 1 Diabetes Mellitus**

**Nikolenko O., Pavlov S., Pavlova G., Korzh O.**

**Abstract.** *The purpose of the study was to compare the indicators of connective tissue metabolism in patients with mitral valve prolapse, type 1 diabetes mellitus, and patients with a combination of these pathologies.*

*Material and methods.* To study the processes of connective tissue metabolism, we determined the level of free and bound hydroxyproline, as well as the content of sulfated glycosaminoglycans in the blood serum of patients with mitral valve prolapse, type 1 diabetes mellitus and a combination of these pathologies were determined. The ratio of free and peptide-bound hydr was calculated.

*Results and discussion.* We found violations of the balance of destructive and synthetic processes in the extracellular matrix of connective tissue. They were characterized by an increase in the content of hydroxyproline fractions and sulphated glycosaminoglycans in the blood serum of patients of all groups. The obtained results showed that patients with comorbid pathology had the highest activation of collagen metabolism, as evidenced by high levels of free and peptide-bound hydroxyproline relative to the norm and the values of these indicators in patients with isolated pathology, as well as an increase in the proportion of peptide-bound hydroxyproline. Changes in the content of sulphated glycosaminoglycans in patients with combined pathology were less characteristic, the overall level of their content did not differ from the control. At the same time, the highest values among the fractions of sulfated glycosaminoglycans were found in the group of patients with type 1 diabetes (II fraction – medium-soluble compounds: chondroitin-4-sulfate, dermatan-sulfate). Consequently, in patients with mitral valve prolapse, type 1 diabetes mellitus and a combination of these pathologies changed the functional state of connective tissue, which were manifested by changes in the direction and rate of exchange of collagen and proteoglycans of the extracellular substance of connective tissue.

*Conclusion.* We revealed the imbalance of the destructive and synthetic processes in the extracellular matrix of connective tissue in patients with comorbidity (diabetes mellitus type 1 + mitral valve prolapse). It was manifested by increased blood content of the fractions of free and peptidoglycan hydroxyproline, the changing balance of free and peptidoglycan hydroxyproline an increase in the proportion peptidoglykanov, as well as increased content of sulphated glycosaminoglycans II and III fractions.

**Keywords:** mitral valve prolapse, type 1 diabetes mellitus, undifferentiated connective tissue dysplasia, hydroxyproline, glycosaminoglycansulfates.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 10.04.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування