

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ. КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

ПЕЧЕРИНА Т.Б.¹, БАРБАРАШ О.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

TAMARA B. PECHERINA¹, OLGA L. BARBARASH^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

Биологические маркеры часто используются в качестве суррогатных точек оценки риска, тяжести и прогноза заболевания. При этом не все из них формально являются потенциально мониторируемыми. Для наиболее оптимального использования биомаркеров в прогнозировании сердечно-сосудистого риска они должны отличаться не только точностью и воспроизводимостью при последовательных количественных измерениях, но и демонстрировать высокую чувствительность и специфичность. В последние годы наряду с классическими биомаркерами некроза миокарда, занявшими прочные позиции в клинике, появились новые – отражающие различные стороны разви-

тия патологического процесса при развитии инфаркта миокарда (ИМ): маркеры некроза (тропонины), активации воспалительного процесса [(С-реактивный белок (СРБ), цитокины, матриксные металлопротеиназы (ММП)] и маркеры миокардиальной дисфункции (предсердный и мозговой натрийуретические пептиды). При этом классические биомаркеры широко используются для своевременной диагностики ИМ, в то время как все большее число новых маркеров рассматриваются с позиции стратификации риска неблагоприятных исходов у больных острым коронарным синдромом (ОКС).

Ключевые слова: биологические маркеры, инфаркт миокарда, матриксные металлопротеиназы.

English ►

Abstract

Biomarkers are often used as a surrogate measure in the assessment of risk, severity, and prognosis of the disease. For the optimal use of biomarkers in predicting cardiovascular risk, they should demonstrate reproducibility in sequential quantitative measurements and show high sensitivity and specificity. In recent years, classic biomarkers of myocardial necrosis such as troponins were complemented by inflammatory markers (C-reactive

protein, cytokines, matrix metalloproteinases) and markers of myocardial dysfunction (atrial and cerebral natriuretic peptides). Currently, conventional biomarkers are widely used for the timely diagnosis of myocardial infarction while an increasing number of novel markers are utilized to evaluate the risk of adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome.

Keywords: biomarkers, myocardial infarction, matrix metalloproteinases.

В течение последних нескольких лет активно дискутируется вопрос поиска новых биологических маркеров с высокой чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики острых форм ишемической болезни сердца (ИБС), а также прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как внезапная смерть, повторный инфаркт миокарда (ИМ), жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости, а также прогрессирование сердечной недостаточности. При этом, несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), отмечается неуклонный рост частоты возникновения острых форм ИБС: нестабильной стенокардии, ИМ и внезапной сердечной смерти. Большое количество пациентов погибают именно от осложнений ИМ до обращения за медицинской помощью [1].

Биологические маркеры часто используются в качестве суррогатных точек оценки риска, тяжести и прогноза заболевания [2, 3]. При этом не все из них формально являются потенциально мониторируемыми. Биологические маркеры позволяют экономить расходы системы здравоохранения на оптимизацию процессов скрининговой диагностики больных, выбора оптимальной стратегии лечения и оценки ее адекватности [4]. Для наиболее оптимального использования биомаркеров в прогнозировании сердечно-сосудистого риска они должны отличаться не только точностью и воспроизводимостью при последовательных количественных измерениях, но и демонстрировать высокую чувствительность и специфичность [5].

В последние годы наряду с классическими биомаркерами некроза миокарда, занявшими прочные позиции в клинике, появились новые – отражающие различные стороны развития патологического процесса при развитии ИМ: маркеры некроза (тропонины), активации воспалительного процесса [(С-реактивный белок (СРБ), цитокины, матриксные металлопротеиназы (ММП)] и маркеры миокардиальной дисфункции (предсердный и мозговой натрийуретические пептиды). При этом классические биомаркеры широко используются для своевременной диагностики ИМ, в то время как все большее число новых маркеров рассматриваются с позиции стратификации риска неблагоприятных исходов у больных острым коронарным синдромом (ОКС) [6, 7].

Структура, метаболизм и классификация матриксных металлопротеиназ

Семейство ММП насчитывает более 25 изоформ цинксодержащих протеаз (**таблица 1**), расщепляющих экстрацеллюлярный матрикс [8], характеризующихся наличием содержанием ионов металлов, как правило, цинка, в активном центре, который является интегральной частью структуры фермента [9]. Основная функция ММП – разрушение экстрацеллюлярного матрикса. Практически все изоэнзимы, кроме ММП-11, секретируются в неактивной форме, функционируют при нейтральной pH и блокируются специфическим тканевым ингибитором. На основании данных структурной организации и субстратной специфичности в семействе ММП выделены 4 подсемейства: коллагеназы (ММП-1, -8, -13), стромелизины (ММП-3, -7, -10, -11), желатиназы (ММП-2, -9) и ММП мембранного типа (MT-ММП), которые секретируются активными и локализируются на клеточной мембране [10]. Остальные ММП секретируются в неактивном виде, во внеклеточном пространстве они обнаруживаются как проферменты (proММП) и активируются каскадом определенных биохимических реакций («cysteine switch») [11]. Почти все ММП секретируются в виде проферментов, а их активация происходит путем соединения профермента с активным центром (цинком). Однако доказано, что ММП-11 расщепляется внутриклеточно и секретируется в качестве активного фермента. MT-ММП также активируется внутриклеточно, а их активные формы могут в дальнейшем активировать другие ММП.

В клетке активность ММП регулируется на разных уровнях, включая транскрипцию, активацию белка и взаимодействие с эндогенными ингибиторами, такими как тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) [12]. Выявлено 4 основных вида ТИМП, наиболее изученными из которых являются ТИМП-1 и ТИМП-2, причем ТИМП-1 является универсальным ингибитором большинства ММП. Однако ТИМП-1 высоко специфичны для ММП в целом, но низко специфичны для любой конкретной ММП. ТИМП подавляют активность ММП, взаимодействуя с цинксвязанным доменом ММП, прерывая их последующую связь с субстратом.

У здоровых лиц уровень активности ММП достаточно низкий, тогда как провоспалительные цитокины [интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6,

Таблица 1.
Субстратная
специфичность
и классификация
матриксных
металлопротеиназ
(адаптирована по W
Phatharajaree et al.,
2007) [15]

Table 1.
Substrate specificity
and classification
of matrix
metalloproteinases
(adapted from
Phatharajaree et al.,
2007) [15]

Тип фермента <i>Enzyme</i>	ММП <i>MMP</i>	Субстраты <i>Substrates</i>
Желатиназы <i>Gelatinases</i>		
Желатиназа А <i>Gelatinase A</i>	ММП-2 <i>MMP-2</i>	Желатин, коллагены I, IV, V, VII и X, фибронектин, ламинины, агрекан, витронектин <i>Gelatin, collagens I, IV, V, VII and X, fibronectin, laminins, aggrecan, vitronectin</i>
Желатиназа В <i>Gelatinase B</i>	ММП-9 <i>MMP-9</i>	Желатин, коллагены IV, V и XIV, агрекан, эластин, энтактин, витронектин <i>Gelatin, collagens IV, V and XIV, aggrecan, elastin, entactin, vitronectin</i>
Коллагеназы <i>Collagenases</i>		
Интерстициальная коллагеназа <i>Interstitial collagenase</i>	ММП-1 <i>MMP-1</i>	Коллагены I, II, III, VII и X, желатин, энтактин, агрекан <i>Collagens I, II, III, VII and X, gelatin, entactin, aggrecan</i>
Нейтрофильная коллагеназа <i>Neutrophil collagenase</i>	ММП-8 <i>MMP-8</i>	Коллагены I, II и III, агрекан <i>Collagens I, II and III, aggrecan</i>
Коллагеназа III <i>Collagenase III</i>	ММП-13 <i>MMP-13</i>	Коллагены I, II, III, желатин, фибронектин, ламинины, тенасцин-С <i>Collagens I, II and III, gelatin, fibronectin, laminins, tenascin-C</i>
Коллагеназа IV <i>Collagenase IV</i>	ММП-18 <i>MMP-18</i>	Не известно <i>Not known</i>
Стромелизины <i>Stromelysins</i>		
Стромелизин 1 <i>Stromelysin 1</i>	ММП-3 <i>MMP-3</i>	Желатин, фибронектин, ламинины, коллагены III, IV, IX и X, тенасцин-С, витронектин <i>Gelatin, fibronectin, laminins, collagens III, IV, IX and X, tenascin-C, vitronectin</i>
Стромелизин 2 <i>Stromelysin 2</i>	ММП-10 <i>MMP-10</i>	Коллаген IV, фибронектин, агрекан <i>Collagen IV, fibronectin, aggrecan</i>
Стромелизин 3 <i>Stromelysin 3</i>	ММП-11 <i>MMP-11</i>	Фибронектин, желатин, ламинины, коллаген IV, агрекан <i>Fibronectin, gelatin, laminins, collagen IV, aggrecan</i>
МТ-ММП <i>MT-MMP</i>		
МТ1-ММП <i>MT1-MMP</i>	ММП-14 <i>MMP-14</i>	Коллагены I, II и III, фибронектин, ламинины, витронектин, протеогликаны, активированные про-ММП-2 и про-ММП-13 <i>Collagens I, II, and III, fibronectin, laminins, vitronectin, proteoglycans, activated pro-MMP-2 and pro-MMP-13</i>
МТ2-ММП <i>MT2-MMP</i>	ММП-15 <i>MMP-15</i>	Активированная про-ММП-2 <i>Activated pro-MMP-2</i>
МТ3-ММП <i>MT3-MMP</i>	ММП-16 <i>MMP-16</i>	Не известно <i>Not known</i>
МТ4-ММП <i>MT4-MMP</i>	ММП-17 <i>MMP-17</i>	Активированная про-ММП-2 <i>Activated pro-MMP-2</i>
МТ5-ММП <i>MT5-MMP</i>	ММП-24 <i>MMP-24</i>	---
МТ6-ММП <i>MT6-MMP</i>	ММП-25 <i>MMP-25</i>	---
Другие <i>Other</i>		
Матрилизин <i>Matrilysin</i>	ММП-7 <i>MMP-7</i>	Желатин, фибронектин, ламинины, коллаген IV, тенасцин-С, эластин, витронектин, агрекан <i>Gelatin, fibronectin, laminins, collagen IV, tenascin-C, elastin, vitronectin, aggrecan</i>
Металлоэластаза <i>Metalloelastase</i>	ММП-12 <i>MMP-12</i>	Эластин <i>Elastin</i>
Энамилизин <i>Enamelysin</i>	ММП-20 ММП-23 <i>MMP-20 MMP-23</i>	Агрекан <i>Aggrecan</i>
Эндометаза <i>Endometase</i>	ММП-26 <i>MMP-26</i>	---
Неклассифицируемая <i>Unclassified</i>	ММП-19 <i>MMP-19</i>	Не известно <i>Not known</i>

фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и факторы роста (трансформирующий, эпидермальный и фактор роста тромбоцитов) способствуют его существенному повышению. ИЛ-4 и гепарин, напротив, снижают их экспрессию. Необходимо отметить, что конечный результат модуляции уровня активности ММП может зависеть от вида ткани и изоформы ММП [13, 14].

ММП активно синтезируются при воздействии воспалительных цитокинов, при этом основными источниками являются активированные макрофаги, моноциты, нейтрофилы, фибробласты, а также гладкомышечные клетки [8, 16]. Активация воспалительной реакции в сосудистой стенке является одним из механизмов негативного влияния традиционных факторов сердечно-сосудистого риска на течение заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Доказано, что при остром инфаркте миокарда увеличивается синтез целого ряда цитокинов, что в свою очередь повышает активность протеолитических систем, в том числе и ММП. Так, в исследовании, проведенном А. Manginas [17], доказано, что у пациентов с ОКС определяется положительная корреляционная связь между уровнями ИЛ-6 и ММП-9 ($r=0,28$, $p=0,031$), вместе с тем достоверных корреляционных взаимосвязей между концентрациями ИЛ-6 и ММП-1 получено не было ($p>0,05$). В то же время, по данным исследования К. Ueshima с соавторами [18], в которое вошли 36 пациентов с ИМ, определена положительная корреляционная зависимость между ИЛ-6 и ММП-1 в первые сутки ИМ. S. Lacraz с соавторами [19] доказали в эксперименте *in vitro*, что ИЛ-10 специфично регуляторно влияет на макрофаги и моноциты, тем самым происходит угнетение образования ММП посредством активного синтеза ТИМП-1, что, в конечном итоге, является противовоспалительным стимулом, стабилизирующим структуру атеросклеротической бляшки. В исследовании W. Bradham [20] доказано, что экспрессия ММП-9 и ММП-13 может индуцироваться ФНО- α . По данным В. Aggarwal [21], ФНО- α способен усиливать продукцию также ММП-2 и ММП-3. Сопоставимые результаты получены в исследовании L. Nilsson [22], в которое включено 234 пациента с ИМпСТ. У всех пациентов проводилось определение концентраций ММП-2, -8, -9, а также ФНО- α . Выявлено, что ФНО- α прямо коррелирует с концентрацией ММП-9. В других исследованиях также доказано, что именно ММП-9

обладает существенной цитокиновой зависимостью, при которой ФНО- α активно стимулирует ее транскрипцию в ранний постинфарктный период [23]. В исследовании Р. Garvin [24], напротив, продемонстрирована прямая корреляционная связь между уровнем СРБ и активностью ММП-9, что в свою очередь свидетельствует об иммуновоспалительном генезе процессов дестабилизации атеросклеротических бляшек. Такие же закономерности между концентрациями СРБ и ММП определены в исследовании J. Nurkic [25]. Вместе с тем в настоящем исследовании не получено достоверной связи между концентрациями ММП и СРБ. В работе G. Berton [26], в дизайн которой вошло 220 пациентов с острым ИМ, которым на первые, 3-е и 7-е сутки были определены сывороточные значения СРБ. Определено, что концентрация СРБ достигает своего максимума к 3-м суткам и снижается к 7-му дню развития ИМ. М. González [27] в своей работе также изучал сывороточные концентрации СРБ и ИЛ-6 у больных ИМпСТ и доказал, что СРБ имеет тенденцию к снижению к 7-м суткам ИМ, в то время как динамика концентраций ИЛ-6 достоверно не изменялась.

Факторы, влияющие на концентрацию матриксных металлопротеиназ

В ряде исследований доказано, что экспрессия ММП и ТИМП может ассоциироваться и с рядом клинических и патофизиологических факторов.

В исследовании Т. Nakamura и I. Ebihara [28] продемонстрированы достоверные различия концентраций ММП-9 и ТИМП-1 в зависимости от статуса курения пациентов с ССЗ. Согласно результатам исследования INTERHEART, курение увеличивает риск развития ИМ в 3-5 раз за счет повышения активности тромбоцитов и увеличения спазма коронарных артерий [29].

Принимая во внимание известные данные о возрастных и гендерных особенностях патогенеза, течения и прогноза ОКС, оценены различия в динамике ММП у пациентов разного пола и возраста. В исследовании К. Jung [30] и К. Thraillkill [31] выявлена взаимосвязь между уровнем ММП-2, -3 и возрастом пациентов. По данным исследования, проведенного К. К. Koh [32], определено, что у женщин в постменопаузальном периоде отмечаются более высокие значения провоспалительных маркеров, а также ММП-9.

Еще одним важным фактором сердечно-сосудистого риска является дислипидемия. По данным L. Oleksowicz [33], а также P. Libby [34], доказаны воспалительная природа атерогенеза, а также взаимосвязь маркеров воспаления и липидного статуса у пациентов с ИМ. В исследовании J. Pollanen [35] было высказано предположение, что высокая концентрация в сыворотке ММП-9 в сочетании с низким уровнем ЛПВП является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда.

В исследовании S. S. Signorelli с соавторами [36] наблюдали значительно более высокие концентрации ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Сопоставимые результаты получены в исследованиях N. Marx [37], а также J. Sundström [38], в которых продемонстрирована повышенная экспрессия ММП-9 у пациентов с СД 2-го типа. Вместе с тем в исследовании A. Parazafiroglou с соавторами [39] достоверных различий между концентрациями ММП-2 и ММП-9 у пациентов с СД 2-го типа и без него получено не было. Однако в группе пациентов с СД 2-го типа регистрировались достоверно более высокие значения ТИМП-1. A. K. Death [40] в своей работе продемонстрировал влияние гипергликемии на индуцирование экспрессии ММР-1 и ММР-2 в эндотелиальных клетках и экспрессии ММР-9 в макрофагах, без влияния на ТИМП-1. В исследовании A. Dominguez-Rodrigue [41] продемонстрировано, что повышенные концентрации ММП-9 у больных ИМпСТ в сочетании с СД 2-го типа являются неблагоприятным фактором развития госпитальных осложнений в этой группе больных.

Клиническая и прогностическая значимость матриксных металлопротеиназ у больных инфарктом миокарда

В настоящее время активно дискутируется роль ММП как независимых предикторов повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильными формами ИБС и у больных ОКС [41, 42]. Однако результаты ранее проведенных исследований неоднозначны и противоречивы, что делает необходимым дальнейшее изучение их прогностической значимости у больных ИМ [43, 44].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* подтвержден тот факт, что некоторые ММП играют ведущую роль в патогенезе дестабилизации ате-

росклеротической бляшки с последующим ее тромбозом и, как следствие, манифестацией ОКС [45, 46]. Так, например, в нормальной сосудистой стенке можно найти только ММП-2, ТИМП-1 и -2, тогда как большинство других ММП определяются только в атероме.

При проведении экспериментальных и клинических исследований было установлено, что после ИМ экспрессия ММП начинает повышаться уже через несколько часов и хорошо коррелирует с тяжестью регионарного вентрикулярного ремоделирования [47]. При этом активность ММП-1 достигает максимума через 1 час после формирования зоны некроза миокарда, а уровень ММП-2 и ММП-9 проявляет двухфазный характер с максимумами на 6-й час и 4-е сутки [48]. Причем если активность ММП-2 ассоциируется с тяжестью нарушений пространственной архитектоники миокарда, то активность ММП-9 в большей мере отражает объем сформировавшейся зоны некроза миокарда [49]. Существуют данные, что уровень циркулирующего стромелизина-1 (ММП-3) в плазме крови коррелирует с вероятностью наступления смертельного исхода, величиной ФВ ЛЖ, тяжестью нарушений локальной контрактильной и релаксационной способности миокарда, а также величиной постинфарктной дилатации полости ЛЖ [50]. Кроме того, уровень ММП может повышаться после проведения тромболитической терапии или коронарной инвазивной интервенционной процедуры. В то же время благоприятное влияние ингибиторов АПФ (иАПФ) и статинов в отношении ограничения постинфарктного ремоделирования миокарда тесно ассоциируется с их способностью супрессировать активность ММП [51].

Несмотря на то, что использование матриксных металлопротеиназ в прогнозировании неблагоприятных исходов у больных ИМ освещается многими российскими и зарубежными авторами, результаты данных исследований ограничены и противоречивы.

Активно дискутируется роль повышенной экспрессии ММП-1, -3, -9 в риске развития фатальных и нефатальных осложнений в течение года после перенесенного ИМ [8]. По результатам исследования O. S. Dhillon с соавторами, полученным в ходе обследования 1024 пациентов с ИМ, у которых концентрация ММП-2, -3, -9 оценена на 4-е сутки течения ИМ, установлено, что у пациентов с фатальным исходом в течение года после ИМ были более высокие

концентрации ММП-2 (ОШ=6,6; $p=0,001$), в то время как достоверных различий концентраций ММП-3 и -9 в группах наблюдения выявлено не было [52]. Однако, по данным S. Blankenberg [53], полученным в ходе обследования 1127 пациентов с ИБС, медиана концентрации ММП-9 была значительно выше среди пациентов с фатальным исходом за период наблюдения 4 года (ОШ=1,4; $p<0,0001$). По данным E. Armstrong [54], C. Nagesh [55], ММП рассматриваются как независимые предикторы сердечно-сосудистой смертности в краткосрочном прогнозе у пациентов с ОКС независимо от уровня тропонинов и СРБ.

Матриксная металлопротеиназа-1

ММП-1 (известная как коллагеназа-I) синтезируется фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами. Синтез ММП-1 стимулируется разными агентами, включая факторы роста, цитокины (некоторыми ИЛ и ФНО- α). ММП-1 ингибируется ТИМП-1 и -2, а также $\alpha 2$ -макроглобулином, принимает участие в деградации коллагеновых волокон и в процессе ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса. Высокие концентрации ММП-1 определяются при ревматоидном артрите, онкологии, тканевом ремоделировании, воспалительных заболеваниях кишечника, атеросклерозе, аневризме аорты и рестенозе в ранее имплантированных стентах [55].

В исследовании Y. Ноjo с соавторами [56] было изучено клиническое значение ММП-1 и -2 при ИМ, а также вовлечение моноцитов периферической крови, которые, возможно, являются источником ММП. Были обследованы 40 пациентов с ИМ, которым в 1-й, 7-й, 14-й и 21-й дни после ИМ определялись концентрации ММП-1 и -2 в плазме крови. Исследование показало, что уровень ММП-1 в плазме крови практически не менялся с момента начала инфаркта, а уровень ММП-2 повышался значительно после острого ИМ и достигал максимума к 21-му дню. Уровень ММП-1 в моноцитах пациентов с ИМ был значительно выше, чем у лиц контрольной группы. Прямая корреляционная связь была выявлена между максимальными значениями ММП-1 в моноцитах и значениями СРБ в плазме ($r=0,55$, $p<0,01$), а также индексом конечного диастолического объема ЛЖ ($r=0,63$, $p<0,001$).

Матриксная металлопротеиназа-3

ММП-3, также называемая стромелизи-

ном-1, катализирует деградацию многих компонентов соединительной ткани, включая протеогликаны, коллаген II, IV, IX и XI типов, ламинин и фибронектин. ММП-3 может также влиять на деградацию экстрацеллюлярного матрикса через активацию проколлагеназы-1. ММП-3 секретируется как профермент массой 57 кДа и активируется *in vivo* путем ограниченного протеолиза тканевыми и плазматическими эндопептидазами. ММП-3 производится в виде неактивной проформы, который требует протеолитического расщепления для активации. Активность ММП-3 ингибируется ТИМП, который взаимодействует с активной ММП-3 в стехиометрическом соотношении 1:1. Полагают, что равновесие между ММП-3 и ТИМП – определяющий фактор в разрушении межклеточного матрикса. Активность ММП-3 также может ингибироваться $\alpha 2$ -макроглобулином. Считают, что ММП-3 играет важную роль в естественных процессах тканевого ремоделирования, а также в патологических процессах (остеоартритах и ревматоидных артритах). Циркулирующие уровни ММП-3 и их ингибиторов могут отражать активность атеросклеротического процесса. Недавние исследования продемонстрировали, что ММП-3 и ТИМП играют важную роль в различных сердечно-сосудистых заболеваниях, включая атеросклероз, ИМ и СН [57, 58]. В условиях трехнедельного наблюдения за пациентами с ИМ было установлено, что избыточный уровень ММП-3 и ММП-9 тесно коррелирует не только с выраженностью постинфарктной нейрогуморальной активации, но и с показателями общей и кардиоваскулярной смерти, частотой возникновения острой сердечной недостаточности и вероятностью разрыва миокарда ЛЖ [8, 60].

Несмотря на то, что количество работ, посвященных предикторной роли ММП в отношении развития неблагоприятных событий в течение года после ИМ, немногочисленно, D. Kelly с соавторами [41] продемонстрировали, что в группе пациентов с ОИМ и признаками патологического ремоделирования миокарда ЛЖ при значениях ММП-3 $>73,71$ пг/мл определена высокая частота повторных ИМ в течение 313 дней наблюдения (ОШ=1,816; 95% ДИ: 1,03-3,2; $p=0,037$). Аналогичные данные получены в работе F. Gerad-Mizon с соавторами [61], в которой также продемонстрирована предикторная роль ММП-3 в отношении развития сердечно-сосудистых событий в течение года у боль-

ных ИМ. В исследование Т. С. Wu [62] включено 165 пациентов с признаками коронарного атеросклероза и ишемией миокарда по электрокардиограмме, высокие концентрации ММП-3 и СРБ ассоциировались с высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 месяцев наблюдения (ОШ=2,47; 95% ДИ: 1,10-5,54; $p=0,028$). Однако в исследовании S. Ye [63], напротив, ММП-3 не проявила предикторной значимости в отношении развития конечных точек в период наблюдения 27 месяцев после ИМ.

В работе G. T. Karapanagiotidis [64] были изучены сывороточные концентрации ММП-1, -3, -9 у пациентов с острой ишемией миокарда и аневризмой аорты. Определено, что значительно более высокие уровни ММП-3 регистрировались у больных с острой ишемией миокарда по сравнению с пациентами с аневризмой аорты ($17,33 \pm 2,03$ нг/мл vs $12,92 \pm 1,01$ нг/мл, $p < 0,05$). Кроме того, были выявлены гендерные различия в концентрациях изучаемых ММП. Так, более высокие уровни ММП-1 и ММП-3 были обнаружены у мужчин. Выявлена положительная корреляция концентраций ММП-1 и ММП-3 с возрастом пациентов ($r=0,38$, $p < 0,05$). В ряде клинических исследований определены высокие концентрации ММП-3 у пациентов с гипертонией, нестабильной стенокардией. Кроме того, есть данные о том, что повышение концентраций ММП-3 наблюдается у пациентов после трансплантации сердца [65]. В исследовании J. L. Beaudoux [66] было установлено, что средний уровень циркулирующих ММП-3, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови был значительно выше у пациентов с гиперлипидемией по сравнению с пациентами с нормальными значениями холестерина. Кроме того, повышенные сывороточные уровни ММП-3 и ТИМП-1 ассоциировались с наличием атеросклероза брахиоцефальных артерий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Матриксная металлопротеиназа-9

ММП-9 (желатиназа В) продуцируется моноцитами, макрофагами. ММП-9 участвует в активации повышенной экспрессии ФНО- α , а также в опухолевом росте и тканевом ремоделировании [58].

В исследовании AtheroGene выявлено, что ММП-9 и ТИМП-1 являются независимыми предикторами ССЗ и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС. Установлено, что

уровень ММП-9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла. Показано достоверное повышение уровня ММП-9 и ТИМП-1 при атеросклерозе по сравнению с больными стенокардией напряжения и здоровыми людьми. Это дает основание использовать эти два белка в качестве маркеров острой фазы разрыва бляшки. В исследовании LIPID было установлено, что высокие плазменные концентрации ММП-9 совместно с ТИМП-1 являются независимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ [67]. В другое исследование, организованное D. Fukuda с соавторами [68], были последовательно включены 47 пациентов, из них: 23 пациента с острым ИМ, 19 пациентов имели нестабильную стенокардию и 19 пациентов – стабильную стенокардию. Всем пациентам проводились следующие исследования: коронароангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование и ЧКВ. До проведения ангиографии также определялись сывороточные концентрации ММП-1, -2, -9. Определено, что сывороточные концентрации ММП-9 в группе пациентов с острым ИМ и нестабильной стенокардией были значительно выше, чем в группе пациентов со стабильной формой стенокардии ($p=0,007$ и $p=0,04$ соответственно). По результатам проведения внутрисосудистого ультразвукового исследования, разрыв атеросклеротической бляшки был обнаружен у 26 пациентов (55%) в группе с острым ИМ и у 11 пациентов (48%) в группе с нестабильной стенокардией. Определено, что пациенты с диагностированными разрывами атеросклеротических бляшек имели значительно более высокие уровни ММП-9 по сравнению с пациентами, которые не имели разрыва бляшки ($p=0,03$ и $p=0,01$ соответственно). Логистический регрессионный анализ показал, что ММП-9 был единственным независимым предиктором разрыва атеросклеротической бляшки ($p=0,004$). В некоторых исследованиях продемонстрировано, что повышенный уровень ММП-9 имеет прогностическое значение в отношении развития рестенозов в имплантированных стентах [66]. D. Kelly [11] в своем исследовании, в котором приняли участие 404 пациента с острым ИМ, продемонстрировал, что ММП-9 может выступать в качестве одного из маркеров в риск-стратификации пациентов с ИМ, а именно для оценки риска развития комбинированной конечной точки (смерть и сердечная не-

достаточность). В этом же исследовании определено, что ТИМП-1 и ММП-9 коррелируют с эхокардиографическими параметрами ЛЖ, что поможет выявить пациентов с высоким риском развития патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ и неблагоприятным прогнозом, связанным с дисфункцией ЛЖ. В исследованиях A. Dominguez-Rodriguez и P. Abreu-Gonzalez [41] многофакторный анализ показал, что при включении в прогностическую модель повышенной концентрации ММП-9 и наличия сахарного диабета достоверно увеличивается риск возникновения фатальных исходов и кардиогенного шока в периоде госпитализации у больных ИМ (ОШ=1,6; $p=0,01$). В исследовании S. Blankenberg с соавторами [53] с участием 1127 пациентов со стабильной и нестабильной ИБС было показано, что повышение уровня ММП-9 более 71,6 нг/мл связано со значительным увеличением сердечно-сосудистой смертности в течение 4 лет наблюдения. Эта взаимосвязь наблюдалась среди пациентов как со стабильной, так и нестабильной формой ИБС. N. Eldrup [58] продемонстрировал, что пациенты со стенозами сонных артерий $\geq 50\%$ и уровнем ММП-9 более 41,9 нг/мл имели в 1,9 раза больший риск развития ишемических инсультов и смерти в течение 4 лет наблюдения (95% ДИ: 1,1-3,5). Абсолютный риск ишемического инсульта или сердечно-сосудистой смерти составил 34% и 17% соответственно. В собственном исследовании, посвященном изучению роли ММП в прогнозировании повторных сердечно-сосудистых осложнений в период пребывания в стационаре у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), доказана предикторная роль ММП-9 в отношении развития нежелательных событий [69].

Таким образом, в настоящее время нет однозначных данных о высокой прогностической ценности ММП в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий у больных после перенесенного ИМпST, что определяет актуальность проведения новых исследований, изучающих возможность использования биомаркеров и их комбинации для проведения наиболее эффективной риск-стратификации у

пациентов с ИМпST. Оценка индивидуального прогноза и определение биохимических маркеров, активность которых отражает процессы, происходящие не только в миокарде, но и в атеросклеротической бляшке у больных ИМ, является перспективным направлением в современной кардиологии. К числу таких маркеров можно отнести ММП, интерес к изучению которых активно растет в последнее время. Этот факт отчасти находит объяснение в «универсальности» ММП – их участия в патологическом процессе со стадии формирования факторов сердечно-сосудистого риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения и др.), развития острого коронарного события и его ранних и поздних осложнений. Но имеющиеся данные относительно роли ММП в формировании исходов ИМ, а также возможности их использования в оценке индивидуального риска носят ограниченный и противоречивый характер.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Funding

The study was performed within the Complex Program of Basic Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases # 0546-2015-0012 «Atherosclerosis and its comorbidities. Features of diagnostics and risk management in large industrial region of Siberia».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Литература / References:

1. Gaykovaya LB, Kukharchik GA, Nesterova NN, Vavilova TV, Burbello A, Shabrov AV. Up to date laboratory markers in assessment of the acute coro-

nary synrome prognosis and monitoring of therapy. Bulletin of Arrhythmology. 2009; 58: 52-59. Russian (Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н.,

- Вавилова Т.В., Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии // Вестник аритмологии. 2009. № 58. С. 52-59).
2. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria // *Stat Med*. 1989; 8 (4): 431-440.
3. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006; 113 (19): 2335-2362. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
4. De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin Trials*. 2001; 22 (5): 485-502. doi: 10.1016/S0197-2456(01)00153-2.
5. Hui BQ, Dang XF, Wang XF, Jin Z, Xia DS, Gao L, et al. Intravascular ultrasound study of coronary remodeling and determination of matrix metalloproteinase and hypersensitive C-reactive protein. *Zhonghua Xin Xue Guan Bin Za Zhi*. 2005; 33 (5): 428-432.
6. Belenkov YuN, Ageev FT, Mareev VYu. Neurohormones and cytokines in heart failure: a new theory of the old disease? *Heart Failure Journal*. 2000; 1 (4): 135-138. Russian (Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // Журнал Сердечная недостаточность. 2000. Т. 1, № 4. С. 135-138).
7. Kapelko VI. Myocardial remodeling: the role of matrix metalloproteinases. *Cardiology*. 2001; 41 (6): 49-55. Russian (Капелько В.И. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ // Кардиология. 2001. Т. 41, № 6. С. 49-55).
8. Bokarev IN, Aksyonova MB, Khlevchuk TV. Acute coronary syndrome and its treatment: a textbook. 2nd edition. Moscow: Applied Medicine Publishing House, 2009. 172 p. Russian (Бокарев И.Н., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Острый коронарный синдром и его лечение : учеб. пособие для вузов. 2-е изд., испр. и перераб. Москва: Практическая медицина, 2009. 172 с.)
9. Tourna AA, Toguzov RT. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension*. 2009; 15 (5): 532-538. Russian (Турна А.А., Тогузov Р.Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 5. С. 532-538).
10. Tumanyan SV, Simochkina OYu, Memarnishvili OV. The experience of using the APACHE III and SAPS II scales as criteria for the severity of the condition and prognosis in patients with true cardiogenic shock in acute myocardial infarction. *Bulletin of Intensive Care*. 2008; 1: 12-14. Russian (Туманян С.В., Симочкина О.Ю., Мемарнишвили О.В. Опыт использования шкал АРАСНЕ III и SAPS II в качестве критериев тяжести состояния и прогноза у больных с истинным кардиогенным шоком при остром инфаркте миокарда // Вестник интенсивной терапии. 2008. № 1. С. 12-14).
11. Kelly D, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Khan S, Samani NJ, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007; 28 (6): 711-718. doi: 10.1093/eurheartj/ehm003.
12. Barkagan ZS, Kostyuchenko GI. Inflammatory metabolic conception of atherothrombosis and new approaches to therapy of patients. *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2006; 26 (2): 132-138. Russian (Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // Бюллетень СО РАМН. 2006. Т. 26, № 2. С. 132-138).
13. Martinez Rosas M. Cardiac remodeling and inflammation. *Arch Cardiol Mex*. 2006; 76 (suppl. 4): 58-66.
14. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev*. 2007; 87 (4): 1285-1342. doi: 10.1007/s00251-018-1093-z.
15. Phatharajaree W, Phrommintikul A, Chattipakorn N. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2007; 23 (9): 727-733. doi: 10.1016/S0828-282X(07)70818-8.
16. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006; 8 (9): 746-837. doi: 10.1093/europace/eul108.
17. Manginas A, Bei E, Chaidaroglou A, Degiannis D, Koniavitou K, Voudris V, et al. Peripheral levels of matrix metalloproteinase-9, interleukin-6, and C-reactive protein are elevated in patients with acute coronary syndromes: correlations with serum troponin I. *Clin Cardiol*. 2005; 28 (4): 182-186. doi: 10.1002/clc.4960280405.
18. Uechima K, Shibata M, Suzuki T, Endo S, Hiramori K. Extracellular matrix disturbances in acute myocardial infarction: relation between disease severity and matrix metalloproteinase-1, and effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury. *Magnesium Res*. 2003; 16 (2): 120-126.
19. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, Welgus HG, Dayer JM. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest*. 1995; 96 (5): 2304-2310. doi: 10.1172/JCI118286.
20. Bradham WS, Moe G, Wendt KA, Scott AA, Konig A, Romanova M, et al. TNF- α and myocardial matrix metalloproteinases in heart failure: relationship to LV remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282 (4): 1288-1295. doi: 10.1152/ajpheart.00526.2001.
21. Aggarwal BB, Natarajan K. Tumor necrosis factors: developments during the last decade. *Europ Cytokine New*. 1996. 7 (2): 93-124.
22. Nilsson L, Eriksson P, Cherfan P, Jonasson L. Effects of simvastatin on proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic individuals. *Inflammation*. 2011; 34 (4): 225-230. doi: 10.1007/s10753-010-9227-y.
23. Turna AA, Toguzov RT. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension*. 2009; 15 (5): 532-538. Russian (Турна А.А., Тогузov Р.Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 5. С. 532-538).
24. Garvin P, Nilsson L, Carstensen J, Jonasson L, Kristenson M. Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in a middle-aged normal population. *PLoS One*. 2008; 3 (3): e1774. doi: 10.1371/journal.pone.0001774.
25. Nurkic J, Ljuca F, Nurkic M, Jahic E, Jahic M. Biomarkers of plaque instability in acute coronary syndrome patients. *Med. Arh*. 2010; 64 (2): 103-106.
26. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J*. 2003; 145 (6): 1094-1101. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00098-X.
27. González M, Ruiz Ros JA, Pérez-Paredes M, Lozano ML, Giménez DM, Martínez-Corbalán F, et al. Effect of the early administration of pravastatin on C-reactive protein and interleukin-6 levels in the acute phase of myocardial infarction with ST segment elevation. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57 (10): 916-923.
28. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Koide H. Effect of ciga-

- rette smoking on plasma metalloproteinase-9 concentration. *Clin Chim Acta*. 1998; 276 (2): 173-177. doi: 10.1016/S0009-8981(98)00104-1.
29. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364 (9438): 953-962. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17019-0.
30. Jung K. Serum or plasma: what kind of blood sample should be used to measure circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors? *J Neuroimmunol*. 2005; 162 (1-2): 1-2. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.12.021.
31. Thrallkill K, Cockrell G, Simpson P, Moreau C, Fowlkes J, Bunn RC. Physiological matrix metalloproteinase (MMP) concentrations: comparison of serum and plasma specimens. *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44 (4): 503-504. doi: 10.1515/CCLM.2006.090.
32. Koh KK, Ahn JY, Kang MH, Kim DS, Jin DK, Sohn MS, et al. Effects of hormone replacement therapy on plaque stability, inflammation, and fibrinolysis in hypertensive or overweight postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2001; 88 (12): 1423-1426. doi: 10.1016/S0002-9149(01)02126-9.
33. Olekiewicz L, Mrowiec Z, Zuckerman D, Isaacs R, Dutcher J, Puszkun E. Platelet activation induced by interleukin-6: evidence for a mechanism involving arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemostasis*. 1994; 72 (2): 302-308.
34. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (23): 2129-2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.
35. Pollanen JP, Karhunen PJ, Mikkelsen J, Laippala P, Perola M, Penttilä A, et al. Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(9): 1446-1450.
36. Signorelli SS, Malaponte G, Libra M, Di Pino L, Celotta G, Bevelacqua V, et al. Plasma levels and zymographic activities of matrix metalloproteinases 2 and 9 in type II diabetics with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2005; 10 (1): 1-6. doi: 10.1191/1358863x05vm582oa.
37. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A, et al. Antidiabetic PPAR gamma-activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23 (2): 283-288.
38. Sundström J, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sawyer DB, et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 109 (23): 2850-2856. doi: 10.1161/01.CIR.0000129318.79570.84.
39. Papazafropoulou A, Perrea D, Moyssakis I, Kokkinos A, Katsilambros N, Tentolouris N. Plasma levels of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 are not associated with arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2010; 24 (1): 20-27. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2008.10.004.
40. Death AK, Fisher EJ, McGrath KC, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis*. 2003; 168 (2): 263-269. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00140-0.
41. Kelly D, Khan S, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Samani NJ, et al. Circulating stromelysin-1 (MMP-3): a novel predictor of LV dysfunction, remodelling and all-cause mortality after acute myocardial infarction. *Eur J Heart Failure*. 2008; 10 (2): 133-139. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.12.009.
42. Tanindi A, Sahinarslan A, Elbeg S, Cemri M. Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and risk factors, clinical presentation, extent and severity of atherosclerotic coronary artery disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011; 5: 110-116. doi: 10.2174/1874192401105010110.
43. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 2348-2354.
44. Wang J, Xu D, Wu X, Zhou C, Wang H, Guo Y, et al. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction: a meta-analysis. *Heart*. 2011; 97 (19): 1542-1546. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300342.
45. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non ST elevation myocardial infarction: the British heart foundation RITA 3 randomised trial. Randomised intervention trial of unstable angina. *Lancet*. 2002; 360 (9335): 743-751. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09894-X.
46. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res*. 2001; 89 (3): 201-210.
47. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003; 108 (3): 275-281. doi: 10.1161/01.CIR.0000079170.10579.DC.
48. Xing Z, Zganiacz A, Santosuosso M. Role of IL-12 in macrophage activation during intracellular infection: IL-12 and mycobacteria synergistically release TNF-alpha and nitric oxide from macrophages via IFN-gamma induction. *J Leukoc Biol*. 2000; 68 (6): 897-902. doi: 10.1189/jlb.68.6.897.
49. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice. *J Am Col Cardiol*. 2009; 54 (23): 2129-2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.
50. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Elevated ICAM-1 and MCP-1 plasma levels in subjects at high cardiovascular risk are diminished by atorvastatin treatment. Atorvastatin on Inflammatory Markers study: a substudy of Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration. *Am Heart J*. 2007; 153 (5): 881-888. doi: 10.1016/j.ahj.2007.02.029.
51. Alan S. Maisel Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians. JP: Medical Ltd, 2012. 239 p.
52. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2003; 107 (12): 1579-1585. doi: 10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12.
53. Armstrong E, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part IV: Matrix metalloproteinases and biomarkers of platelet activation. *Circulation*. 2006; 113 (9): 382-385. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595553.
54. Nagesh C, Roy A. Role of biomarkers in risk stratification of acute coronary syndrome. *Indian J Med Res*. 2010; 132 (5): 627-633. doi: 10.4103/0971-5916.73419.
55. Spinale FG. Matrix metalloproteinases. Regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res*. 2002; 90 (5): 520-530.
56. Hojo Y, Ikeda U, Katsuki Ta, Mizuno O, Fujikawa H, Shimada K. Matrix metalloproteinase expression in the coronary circulation induced by coronary angioplasty. *Atherosclerosis*. 2002; 161 (1): 185-192. doi: 10.1016/S0021-9150(01)00615-3.

57. Dorent R, Beaudoux JL, Tezenas S, Ghossoub JJ, Roussouliere AL, Leger P, et al. Circulating Levels of Matrix Metalloproteinases in Heart Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2000; 32 (8): 2750-2751. doi: 10.1016/S0041-1345(00)01866-2.
58. Eldrup N, Grønholdt ML, Sillesen H, Nordestgaard BG. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. *Circulation.* 2006; 114 (17): 1847-1854. doi: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.105.593483.
59. Eldrup N, Grønholdt ML, Sillesen H, Nordestgaard BG. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (11): 1954-1958. doi: 10.1016/j.jacc.2004.01.045.
60. Mizon-Gérard F, de Groote P, Lamblin N, Hermant X, Dallongeville J, Amouyel P, et al. Prognostic impact of matrix metalloproteinase gene polymorphism in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2004; 25 (8): 688-693. doi: 10.1016/j.ehj.2004.01.015.
61. Wu TC, Leu HB, Lin WT, Lin CP, Lin SJ, Chen JW. Plasma matrix metalloproteinase-3 level is independent prognostic factor in stable coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2005; 3 (9): 537-545. doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01548.x.
62. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res.* 2006; 69 (3): 636-645. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.07.015.
63. Karapanagiotidis GT, Antonitsis P, Charokopos N, Foroulis CN, Anastasiadis K, Rouska E, et al. Serum levels of matrix metalloproteinases -1,-2,-3 and -9 in thoracic aortic diseases and acute myocardial ischemia. *J Cardiothorac Surg.* 2009; 4: 59. doi: 10.1186/1749-8090-4-59.
64. Dorent R, Beaudoux JL, Tezenas S, Ghossoub JJ, Roussouliere AL, Leger P, et al. Circulating Levels of Matrix Metalloproteinases in Heart Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2000; 32 (8): 2750-2751. doi: 10.1016/S0041-1345(00)01866-2.
65. Beaudoux JL, Giral P, Bruckert E, Bernard M, Foglietti MJ, Chapman MJ. Serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as potential markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 2003; 169 (1): 139-146. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00149-7.
66. West MJ, Nestel PJ, Kirby AC, Schnabel R, Sullivan D, Simes RJ, et al. The value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels as predictors of cardiovascular outcome in the LIPID study. *Eur Heart J.* 2008; 29 (7): 923-931. doi: 10.1093/eurheartj/ehn007.
67. Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kusuyama T, Yamashita H, Ehara S, et al. Comparison of Levels of Serum Matrix Metalloproteinase-9 in Patients With Acute Myocardial Infarction Versus Unstable Angina Pectoris Versus Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (2): 175-180. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.08.020.
68. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med.* 1996; 335(18): 1333-1341. doi: 10.1056/NEJM199610313351801.

Сведения об авторе

Печерина Тамара Борзалиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: окончательное редактирование текста статьи.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Корреспонденцию адресовать:

Печерина Тамара Борзалиевна,
650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6
E-mail: tb.pechorina@gmail.com

Для цитирования:

Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Матриксные металлопротеиназы. клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда // *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019. Т. 4, № 2. С. 84-94. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94>.

Author

Dr. Tamara B. Pecherina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Atherosclerosis Pathophysiology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Corresponding author:

Dr. Tamara B. Pecherina,
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation
E-mail: tb.pechorina@gmail.com

For citation:

Tamara B. Pecherina, Olga L. Barbarash. Clinical and prognostic significance of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019; 4 (2): 84-94. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94>.

Статья поступила: 13.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Received: 13.05.2019

Accepted: 31.05.2019