

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-005.6

Шкорик Е.В.¹, Маркелова Е.В.¹, Силаев А.А.², Гельцер Б.И.³, Семенихин А.А.¹, Федянина Л.Н.³

Матриксные металлопротеиназы-1, -8, -9 и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС до и после реваскуляризации миокарда

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, г. Владивосток, Россия, просп. Острякова, д. 2

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, г. Иркутск, Россия, Красного Восстания, д. 1

³ ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Министерства Образования и науки Российской Федерации, 690950, г. Владивосток, Россия, ул. Суханова, д. 8

До сих пор существует потребность в поиске биомаркеров для раннего прогнозирования и диагностики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ИБС. **Цель** — определение роли матриксных металлопротеиназ (ММП-1, 8, 9) в риске развития ССО у пациентов с ИБС до и после аортокоронарного шунтирования (АКШ). **Методика.** В исследование включены 75 больных с ИБС до и после реваскуляризации миокарда методом АКШ, из них 40 мужчин и 35 женщин в возрасте от 45 до 74 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: I группа — 25 больных с зарегистрированными ССО после АКШ (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоэмболия легочных ветвей); II группа — 50 больных с ИБС без осложнений после реваскуляризации миокарда. Забор крови осуществлялся за сутки до операции, в 1-е, 3-и и 10-е сутки после АКШ. Определение уровня ММП-1, -8, -9 проводилось в сыворотке крови методом твердофазного ИФА, с использованием специфических реактивов «RD Diagnostics Inc.», USA. Результаты выражали в нг/мл. Данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me, Q₂₅, Q₇₅). Внутри и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна—Уитни, коэффициента корреляции Спирмена и критерия χ^2 в рамках прикладной программы SPSS №16. Статистически значимыми считали различия между показателями при отклонении нулевой гипотезы и уровне значимости $p < 0,05$. **Результаты.** Выявлено статистически значимое повышение концентрации ММП-1 и ММП-8 у больных в I группе. Не выявлено значимой динамики ММП-9 у пациентов после реваскуляризации миокарда. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что уровень ММП-1 2,5 нг/мл и более у пациентов с ИБС является диагностическим критерием риска возникновения ТЭ осложнений. Не установлено связи между повышенным содержанием ММП-8 и наличием осложнений у пациентов после операции. Не выявлено значимой динамики ММП-9 у пациентов после реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа; сердечно-сосудистые осложнения.

Для цитирования: Шкорик Е.В., Маркелова Е.В., Силаев А.А., Гельцер Б.И., Семенихин А.А., Федянина Л.Н. Матриксные металлопротеиназы -1, -8, -9 и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС до и после реваскуляризации миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(2): 37—45.

DOI: 10.25557/0031-2991.2017.02.37-45

Для корреспонденции: Шкорик Елена Валерьевна, аспирант каф. нормальной и патологической физиологии человека ФГБОУ ВО ТГМУ г. Владивостока, врач анестезиолог-реаниматолог ФГАУ ВО Медицинского центра ДВФУ г. Владивостока, e-mail: shkorikev@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.12.2016

Shkorik E.V.¹, Markelova E.V.¹, Geltser B.I.³, Silaev A.A.², Semnikhin A.A.¹, Fedjanina L.N.³

Matrix metalloproteinase-1, -8, -9 and the risk of cardiovascular complications in patients with CHD before and after myocardial revascularization

¹ FGBOU IN «Vladivostok State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok (690002, Vladivostok, prospect Ostryakova 2)

² FGBOU IN «Irkutsk State Medical University» of the Ministry of Health of Russian Federation, Irkutsk (664003, Irkutsk, Red 1 Uprising)

³ FGAOU IN «Far Eastern Federal University» of the Ministry of Education and science of the Russian Federation, Vladivostok (690950, Vladivostok, ul. Sukhanova 8)

There is still a great need for detection of biomarkers for early prediction and diagnosis of cardiovascular complications (CVC) in patients with CHD. Objective: To determine the role of MMP-1, 8, 9 in the risk of CCO in patients with CHD before and after coronary artery bypass grafting (CABG). Methods. The study included 75 patients with coronary heart dis-

ease before and after myocardial revascularization by CABG, including 40 men and 35 women aged from 45 to 74 years. Patients were divided into two groups: I group — 25 patients with CVC registered after CABG (acute myocardial infarction, ischemic stroke, pulmonary thromboembolism Branch); II group — 50 patients with coronary heart disease without complications after myocardial revascularization. Blood sampling was performed the day before surgery, on the 1st, 3rd and 10th days after CABG. Determining the level of MMP-1, 8, 9 in the serum was performed by ELISA using reagents specific «RD Diagnostics Inc.», USA. Results are expressed in ng/ml. Data are presented as medians and quartiles of two (Me, Q25, Q75). Within and between-group differences were evaluated using the Mann — Whitney, Spearman correlation coefficient and χ^2 test within the application program SPSS №16. Statistically significant differences between the indicators considered when you reject the null hypothesis and significance level of $p < 0,05$. Results. A statistically increased concentration of MMP-1 and MMP-8 in patients in group I. Undetermined significant dynamics of MMP-9 in patients after myocardial revascularization. Conclusion. The results indicate that the level of MMP-1, 2.5 ng/ml or more in patients with CAD is a diagnostic criterion for the risk of TE complications. No association between high content of MMP-8 and the presence of complications in patients after surgery. There were no significant dynamics of MMP-9 in patients after myocardial revascularization.

Keywords: matrix metalloproteinase; cardiovascular complications.

For citation: Shkorik E.V., Markelova E.V., Silaev A.A., Geltser B.I., Semehin A.A. Fedyanina L.N. Matrix metalloproteinase -1, -8, -9 and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease before and after myocardial revascularization. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(2): 37—45 (In Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2017.02.37-45

For correspondence: Shkorik Elena V., graduate student of normal and pathological human physiology FGBOU IN TSMU Vladivostok, anesthesiologist-intensivist FGAOU IN Medical Center, Far Eastern Federal University in Vladivostok, 690002, Russian Federation, e-mail: shkorikev@mail.ru

Information about authors:

Shkorik E.V. <http://orcid.org/0000-0001-8969-6777>

Markelova E.V. <http://orcid.org/0000-0001-5846-851X>

Silaev A.A. <http://orcid.org/0000-0001-7663-4768>

Geltser B.I. <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>

Semehin A.A. <http://orcid.org/0000-0002-2201-3967>

Fedyanina L.N. <http://orcid.org/0000-0002-9849-8358>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received 15.12.2016

Введение

Несмотря на высокий уровень развития кардиологии, сердечно-сосудистые (СС) заболевания остаются основной причиной смертности населения во всем мире [1—5]. Основной задачей в лечении данной группы пациентов являются диагностика, лечение и снижение риска развития тромботических осложнений [3]. Матричные металлопротеиназы (ММП) играют важную роль в воспалительных процессах. В настоящее время получило широкое признание утверждение, что развитие и разрыв уязвимой бляшки участвует в возникновении острого коронарного синдрома (ОКС). ММП-1 является одним из членов семейства ММП и вырабатывается несколькими типами клеток, в том числе эндотелиальными клетками атеросклеротических бляшек. Некоторые авторы предполагают, что ММП-1 может играть ключевую роль в разрыве уязвимой бляшки [6], ММП-8, по мнению авторов, связана с прогрессированием роста атеросклеротических бляшек [7].

В миокарде человека идентифицировано 6 представителей ферментов семейства ММП (ММП-1, 2, 3, 9, 13, 14) [8]. Однако, исследования проводятся в основном в отношении ММП-1, 2, 9, но и для них окончательно не установлена роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Существует потребность в поиске биомаркеров для раннего прогнозирования и диагностики СС осложнений (ОКС и ишемический инсульт (ИИ)) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Цель — определение роли ММП-1, 8, 9 в риске развития СС осложнений у пациентов с ИБС до и после аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Методика

В исследовании включены 75 больных с ИБС до и после реваскуляризации миокарда методом аорто-коронарного шунтирования (АКШ), из них 40 мужчин и 35 женщин в возрасте от 45 до 74 лет. Пациенты после АКШ были разделены на 2 основные группы:

I группа — 25 больных с зарегистрированными СС осложнениями после реваскуляризации миокарда (острый инфаркт миокарда (ОИМ), ишемический инсульт (ИИ), тромбоэмболия ветвей легочных артерий (ТЭ)); II группа — 50 больных с ИБС без осложнений после реваскуляризации миокарда.

Пациенты обеих групп были разделены в зависимости от пола, возраста, функционального класса (ФК) стенокардии напряжения, наличия или отсутствия постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), наличия и срока давности инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе заболевания (до 6 мес, от 6 до 12 мес. и более), длительности искусственного кровообращения (ИК) (менее/более 90 мин). Группу контроля составили 30 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу.

Забор крови осуществлялся за сутки до операции, в 1-е, 3-и и 10-е сут. после АКШ. Сыворотку крови получали центрифугированием в течение 10 мин при 1500 об/мин, образцы разливали по 1,0 мл и хранили при -36°C . Определение уровня ММП-1, -8, -9 проводилось в сыворотке крови методом твердофазного ИФА, с использованием реактивов «RD Diagnostics Inc.», USA. Результаты выражали в нг/мл. Данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me, Q₂₅, Q₇₅). Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна—Уитни, коэффициента корреляции Спирмена и критерия χ^2 в рамках прикладной программы SPSS №16. Статистически значимыми считали различия между показателями при отклонении нулевой гипотезы и уровне значимости $p < 0,05$. Для исследования значимости

изменения уровня ММП-1 и выбора оптимального значения для прогнозирования развития тромбоэмболических (ТЭ) осложнений у больных с ИБС после АКШ, вычисляли площадь, ограниченную ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций (AUC), при помощи пакета программ Graph Pad Prism 4.00 for Windows (Graph Pad Prism Software Inc., США).

Результаты и обсуждение

Результаты динамики уровня ММП-1, -8, -9 у больных с ИБС в сравнении с группой здоровых добровольцев представлены в табл. 1. ММП-1 была повышена до операции в 1,3 раза, в 1-е и 3-и сут. ее уровень соответствовал референсному значению, а на 10-е сут. после АКШ определено повторное существенное ее увеличение. Концентрация ММП-8 в 1-е сут. после операции не отличалась от референсного значения, на 3-и сутки выявлено максимальное ее значение в сравнении с группой контроля, далее на 10-е сут. ее уровень снижался, но оставался статистически значимо более высоким в сравнении с референсным показателем. Дооперационное содержание ММП-8 было самым низким в сравнении с здоровыми людьми и с ее концентрацией в послеоперационном периоде на протяжении всего мониторинга. Дооперационный уровень ММП-9 у больных с ИБС был значимо ниже, чем в группе контроля, далее ее содержание после операции в динамике на протяжении всех сроков наблюдения соответствовало контролю (табл. 1).

Таблица 1

Содержание матричных металлопротеиназ в сыворотке крови обследованных пациентов с ИБС до и после АКШ и контрольной групп

№	Показатели (Me; Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Больные с ИБС до и после АКШ (n = 75)	Группа контроля (n = 30)
1	ММП-1 (нг/мл) до АКШ	2,72* (1,8; 3,48) $p_1 < 0,05$	1,1 (0,56; 3,3)
	1-е сутки после АКШ	1,9 (1,63; 2,56)	
	3-и сутки после АКШ	1,84 (0,9; 2,67)	
	10-е сутки	3,7*** (2,86; 5,94) $p_{5,6} < 0,001$	
2	ММП-8 (нг/мл) до АКШ	9,34*** (6,3; 16,7) $p_{1,2,3} < 0,001$	20,35 (20,08; 25,6)
	1-е сутки после АКШ	24,8 (11,9; 36,73)	
	3-и сутки после АКШ	33,0*** (22,3; 43,7)	
	10-е сутки	27,74* (12,08; 41,17)	
3	ММП-9 (нг/мл) до АКШ	222,72* (136,73; 319,2)	336,7 (229,69; 396,5)
	1-е сутки после АКШ	279,47 (227,13; 376,5)	
	3-и сутки после АКШ	377,93 (184,4; 468,7)	
	10-е сутки	348,8 (269,1; 467,6)	

Примечание. Статистическая значимость различий показателей с группой контроля: $p < 0,05$ — *; $p < 0,01$ — **; $p < 0,001$ — ***; статистическая значимость различий показателей в динамике: p_1 (до АКШ — 1-е сут.); p_2 (до АКШ — 3-и сут.); p_3 (до АКШ — 10-е сут.); p_4 (1-3-и сут.); p_5 (1-10-е сут.); p_6 (3-10-е сут.).

У больных обоего пола и возрастов в сравнении с здоровыми людьми ММП-1 была повышена только на 10-е сут. после АКШ, до этого ее концентрация соответствовала референсному значению. У лиц среднего возраста (44—59 лет) и мужского пола ММП-1 на 10-е сут. была увеличена в 2,5 раза (3,5 (3,43; 7,34) нг/мл при $p < 0,05$ и 3,51 (2,9; 4,36) нг/мл при $p < 0,01$ в сравнении с 1,1 (0,56; 3,3) нг/мл), а у пациентов 60—74 лет и женского пола — в 3,5 раза (3,9 (3,0; 5,95) нг/мл при $p < 0,001$ и 5,59 (3,73; 4,36) нг/мл при $p < 0,05$).

Концентрация ММП-8, как у больных различного возраста, так и обоих полов, была понижена в 1,5 раза до реваскуляризации в сравнении с здоровыми людьми ($p < 0,01$). Далее у пациентов женского пола в 1-е и 3-и сут. уровень ММП-8 повышался в 1,5 раза (28,5 (26,96; 39,12) нг/мл и 32,34 (20,07; 46,93) нг/мл в сравнении с 20,35 (20,08; 25,6) нг/мл при $p < 0,05$) и на 10-е сут. достигал показателя группы контроля. Тогда как, у мужчин ее концентрация была увеличена в сравнении с здоровыми людьми только на 10-е сут. после АКШ (26,33 (12,15; 40,54) нг/мл при $p < 0,05$).

У пациентов старшего возраста после АКШ на 3-и сут. зафиксирована гиперпродукция ММП-8 в сравнении с группой контроля (33,8 (22,3; 43,87) нг/мл против 20,35 (20,08; 25,6) нг/мл при $p < 0,001$). Других статистически значимых различий у пациентов в зависимости от возраста не выявлено.

Уровень ММП-9 у пациентов женского пола был понижен в 1,5—2 раза до операции (167,4 (142,9; 330,8) нг/мл против 336,7 (229,7; 396,5) нг/мл при $p < 0,05$), на протяжении дальнейшего мониторинга не установлено значимых различий у пациентов различного возраста и пола в сравнении с группой здоровых добровольцев и между подгруппами.

Содержание ММП-1 у больных с ИБС было повышено до АКШ, затем снижалось до уровня здоровых людей и повторно возрастало на 10-е сут. после операции (табл. 1). ММП-1 является интерстициальной коллагеназой, которая считается основным ферментом, ответственным за деградацию коллагена [9]. ММП-1, в первую очередь, обнаруживается в атеросклеротических бляшках и в клетках в области нестабильных уязвимых бляшек и чем выше ее уровень, тем выше риск разрыва атеросклеротической бляшки и возникновения ОКС. Была установлена гиперпродукция ММП-1 на 10-е сутки после реваскуляризации у лиц старшего возраста.

При распределении пациентов на 2 исследуемые группы в зависимости от наличия или отсутствия осложнений в послеоперационном периоде, были получены следующие результаты: в I группе с ТЭ осложнениями (табл. 2) концентрация ММП-1 на протяжении всего мониторинга была статистически значимо повышена в сравнении с группой контроля и ее уровень до АКШ и на 3-и сут. после операции был значимо выше, чем во II группе пациентов с ИБС со стабильным течением послеоперационного

Таблица 2

Содержание матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови обследованных пациентов с ИБС до и после АКШ и контрольной группах

№	Показатели (Me; Q ₂₅ ; Q ₇₅) нг/мл	I группа (n = 25)	II группа (n = 50)	Группа контроля (n = 30)
1	ММП-1 до АКШ	4,35*** (3,5; 7,5)	2,24* (1,5; 4,2)	1,1 (0,56; 3,3)
	1-е сутки после АКШ	2,78* (2,3; 7,96)	2,06 (1,22; 4,75)	
	3-и сутки	3,98** (2,95; 9,5)	2,0 (1,25; 3,88)	
	10-е сутки	3,27** (3,14; 4,5)	3,98** (3,08; 7,07)	
2	ММП-8 до АКШ	14,65** (12,84; 27,5)	6,83* (6,29; 17,65)	20,35 (20,08; 25,16)
	1-е сутки после АКШ	16,59 (6,2; 45,48)	27,47 (15,46; 36,73) $p_1 < 0,05$	
	3-и сутки	36,17* (32,47; 51,23) $p_2 < 0,001$	19,95 (18,57; 31,17) $p_2 < 0,05$	
	10-е сутки	32,39* (28,89; 41,69) $p_3 < 0,001$	16,3 (12,49; 40,15) $p_3 < 0,05$	
3	ММП-9 до АКШ	144,7* (133,35; 374,4)	222,72 (136,73; 319,19)	336,71 (229,69; 396,5)
	1-е сутки после АКШ	284,04 (107,23; 476,89)	279,47 (227,13; 376,51)	
	3-и сутки	353,14 (190,2; 562,8)	377,93 (184,4; 468,7)	
	10-е сутки	384,03 (295,9; 605,7)	348,8 (269,1; 467,55)	

Примечание. Статистическая значимость различий показателей с группой контроля: $p < 0,05$ — *; $p < 0,01$ — **; $p < 0,001$ — ***; статистическая значимость различий показателей между I и II группами: $p < 0,05$ — #; $p < 0,01$ — ##; $p < 0,001$ — ###; статистическая значимость различий показателей в динамике: p_1 (до АКШ-1-е сут.); p_2 (до АКШ-3-и сут.); p_3 (до АКШ-10-е сут.); p_4 (1-3-и сут.); p_5 (1-10-е сут.); p_6 (3-10-е сут.).

периода. Уровень ММП-1 во II группе был статистически значимо повышен только в сравнении с референсным значением до операции и на 10-е сут. после АКШ.

Предыдущие исследования показали, что высокие уровни ММП-1 у пациентов с ИБС, могут быть связаны с наличием нестабильных бляшек в коронарных артериях. Кроме того, концентрация ММП-1 в сыворотке крови положительно ассоциируется с некальцинированным поражением коронарных артерий, которые в первую очередь были обнаружены у больных с ОКС и нестабильной стенокардией [10, 11].

Показано, что тромбоциты покрывают ММП-1, которая в свою очередь, приводит к активации самих тромбоцитов [12]. Таким образом, ММП-1 может играть патогенную роль в развитии атеросклероза и его осложнений с помощью двух разных, но дополняющих друг друга, механизмов, а именно — деградации матрицы в стенке сосуда и тромбин-независимого влияния и активации тромбоцитов [12]. Нами был выявлен статистически значимо повышенный уровень ММП-1 у больных с ТЭ осложнениями на протяжении всего исследования, а его предоперационная концентрация была выше, чем у пациентов со стабильным течением в послеоперационном периоде во II группе, что может являться диагностическим показателем для больных с риском возникновения ТЭ осложнений. Нами зарегистрирована статистически значимая связь между повышенной концентрацией ММП-1 (более 2,5 нг/мл) и возникновением тромбоэмболических осложнений при $p < 0,05$, $\chi^2 = 4,8$.

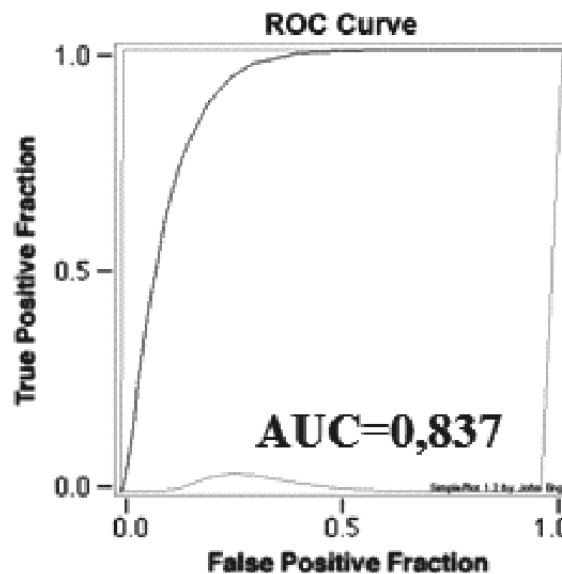
Обнаруженное увеличение уровня ММП-1 в сыворотке крови пациентов с зарегистрированными ТЭ осложнениями в послеоперационном периоде позволили поставить вопрос об исследовании значимости определения данного маркера как предиктора развития вышеуказанных осложнений в клинике с использованием ROC-анализа. Определяли площадь, ограниченную ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций (AUC). Выявлено, что AUC соответствует 0,837, что свидетельствует о достаточно высоком качестве предлагаемого диагностического признака (рисунок).

В I группе уровень ММП-8 был существенно повышен в сравнении с группой контроля (табл. 2) на 3-и и 10-е сут. после операции, а его дооперационное содержание было значимо более низким в сравнении с здоровыми людьми, но статистически значимо более высоким в сравнении со II исследуемой группой. Во II группе (табл. 2) зарегистрирован лишь значимо пониженный уровень ММП-8 до реваскуляризации в сравнении с группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

ММП-8, также известная как коллагеназа-2 или нейтрофильная коллагеназа, связана с воспалительными состояниями. Она содержится в основном в нейтрофилах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках, в макрофагах в атеросклеротических поражениях [13]. По данным авторов, апоптоз эндотелиальных клеток и высвобождение ММП-8 способствуют превращению стабильных поражений в нестабильные и может приводить к разрыву бляшки, повышенные уровни ММП-8 были обнаружены в уязвимых бляшках, склонных к разрыву. А инактивация ММП-8 приводит к существенному снижению степени атеросклероза, с уменьшением числа макрофагов и увеличением содержания коллагена в атеросклеротических поражениях [14]. Нами было выявлено повышенное содержание ММП-8 у больных в группе с ТЭ осложнениями. Однако анализ связи между повышенным содержанием ММП-8 и наличием ТЭ осложнений у пациентов с ИБС после АКШ, не подтвердил этого ($\chi^2 = 0,53$; $p > 0,05 < 0,25$).

При анализе уровня ММП-9 у больных обеих исследуемых групп, была установлена низкая ее концентрация в сравнении с здоровыми людьми в I группе до АКШ, далее ее значение достигало референсных величин.

При разделении исследуемых групп на подгруппы, у больных в зависимости от давности ИМ (табл. 3), в I группе в подгруппе с ИМ до 6 мес. концентрация ММП-1 была статистически значимо более высокой в сравнении с здоровыми людьми на протяжении всего мониторинга, а у больных с



ROC-анализ показателей экспрессии ММП-1 у пациентов с ИБС и ТЭ осложнениями после реваскуляризации миокарда методом АКШ.

ИМ от 6 до 12 мес. в ее содержание соответствовало значениям у здоровых людей. Во II группе в сравнении с группой контроля ММП-1 у больных с ИМ до 6 мес. была существенно повышена до операции и на 10-е сут. достигала ее предоперационного показателя, а у пациентов с ИМ от 6 до 12 мес. — только на 10-е сут. после реваскуляризации определено ее увеличение в 3-4 раза, до этого значение ММП-1 соответствовало референсной величине (табл. 3).

У больных с ИМ до 6 мес. в I группе дооперационная концентрация ММП-8 была понижена в 1,7 раза в сравнении с группой контроля, а в остальные исследуемые сроки после операции увеличивалась в 1,5 раза. В подгруппе с ИМ от 6 до 12 мес. уровень ММП-8 был статистически значимо повышен в сравнении с здоровыми людьми только на 3-и сут. после операции, а на протяжении дальнейшего наблюдения достигала уровня здоровых добровольцев. Во II группе у пациентов с ИМ до 6 мес. статистически значимо повышенная ММП-8 в сравнении

с группой контроля выявлена только на 3-и сут. после АКШ. У пациентов в подгруппе с ИМ от 6 до 12 мес. дооперационный уровень ММП-8 был двукратно ниже в сравнении с группой контроля, а на 3-и и 10-е сут. после АКШ ее уровень повышался в 1,5 раза. Концентрация ММП-9 на протяжении всего мониторинга в зависимости от давности развития ИМ (табл. 3) изменялась мало и соответствовала референсному значению.

У больных в зависимости от степени ФК стенокардии, в I группе у пациентов с III ФК до операции и в 1-е сут. после АКШ уровень ММП-1 достигал референсного значения, далее на 3-и сут. повышался двукратно (2,72 (2,15; 4,26) нг/мл ($p < 0,05$) против 1,1 (0,56; 3,3) нг/мл) и на 10-е сут. был выше в 3 раза (3,93 (2,75; 5,87) нг/мл ($p < 0,01$) в сравнении с здоровыми людьми. В подгруппе с II ФК в I группе ММП-1 была статистически значимо повышена только на 10-е сут. после реваскуляризации в сравнении с группой контроля (3,67 (2,63; 5,2) нг/мл ($p < 0,01$)).

Таблица 3

Содержание матричных металлопротеиназ в сыворотке крови у больных с ИБС до и после АКШ в зависимости от давности ИМ

	Показатели (Ме; Q ₂₅ ; Q ₇₅) нг/мл	I группа (n = 25)		II группа (n = 50)	
		ИМ до 6 мес. (n = 14)	ИМ от 6 до 12 мес. (n = 11)	ИМ до 6 мес. (n = 28)	ИМ от 6 до 12 мес. (n = 22)
1	ММП-1 до АКШ	4,1** (3,4; 6,15)	2,8 (2,14; 4,78)	3,2* (2,49; 5,14)	2,14 (1,76; 3,32)
	1-е сутки после АКШ	3,8** (3,2; 5,93)	2,92 (2,44; 3,74)	2,43 (1,98; 2,56)	2,39 (1,73; 3,36)
	3-и сутки	3,2* (2,7; 5,54)	2,42 (1,98; 3,85)	2,2 (1,07; 2,8)	1,7 (1,42; 2,5)
	10-е сутки	3,8** (3,12; 5,86)	2,96 (1,82; 3,64)	3,21* (2,95; 5,06)	3,98*** (3,12; 5,6) p _{3,5,6} < 0,05
2	ММП-8 до АКШ	11,3* (7,8; 15,64)	18,3 (16,34; 24,2)	16,34 (16,23; 22,56)	8,56* (6,3; 23,85)
	1-е сутки после АКШ	28,53* (19,72; 41,34) p ₁ < 0,05	26,64 (22,43; 37,8)	24,12 (12,2; 36,6)	30,6 (11,85; 36,74)
	3-и сутки	38,64* (28,62; 44,73) p ₂ < 0,01	28,72* (19,83; 36,53)	35,36* (27,73; 46,93) p ₂ < 0,01	27,57* (18,6; 46,8) p ₂ < 0,05
	10-е сутки	35,64* (27,64; 42,44) p ₃ < 0,01	23,5 (17,64; 28,63)	26,46 (26,3; 53,94)	37,98* (17,87; 41,7) p ₃ < 0,05
3	ММП-9 до АКШ	289,63 (221,7; 382,12)	245,9 (176,2; 293,14)	244,43 (184,8; 391,04)	269,18 (156,2; 358,45)
	1-е сутки после АКШ	315,18 (268,6; 367,92)	293,43 (214,08; 376,68)	251,93 (239,9; 394,42)	279,5 (227,13; 370,5)
	3-и сутки	387,18 (312,5; 435,9)	337,4 (276,8; 383,72)	407,3 (395,7; 479,8)	365,41 (209,8; 393,85)
	12-е сутки	362,82 (287,34; 433,76)	312,8 (286,5; 393,87)	344,13 (315,4; 329,83)	305,06 (269,1; 412,6)

Примечание. Статистическая значимость различий показателей с группой контроля: p < 0,05 — *; p < 0,01 — **; p < 0,001 — ***; статистическая значимость различий показателей между I и II группами: p < 0,05 — #; p < 0,01 — ##; p < 0,001 — ###; — статистическая значимость различий показателей с исследуемой подгруппой больных: p < 0,05 — °; p < 0,01 — °°; p < 0,001 — °°°; статистическая значимость различий показателей в динамике: p₁ (до АКШ-1-е сут.); p₂ (до АКШ-3-и сут.); p₃ (до АКШ-10-е сут.); p₄ (1-3-и сут.); p₅ (1-10-е сут.); p₆ (3-10-е сут.).

Во II группе в подгруппах с II и III ФК концентрация ММП-1 соответствовала референсному значению до 3-х исследуемых суток. На 10-е сут. она была увеличена в 3—4 раза в сравнении с группой контроля (3,7 (3,46; 5,06) нг/мл и 4,5 (3,27; 6,9) нг/мл ($p < 0,01$).

Уровень ММП-8 в I группе у пациентов с III ФК до операции был понижен в 2 раза (10,56 (8,76; 18,75) нг/мл ($p < 0,05$), далее в 1-е сут. соответствовал референсному значению, а на 3-и и 10-е сут. увеличивался в 1,5 раза в сравнении с группой контроля (38,4 (20,2; 52,6) нг/мл и 31,1 (23,5; 48,93) нг/мл против 20,35 (20,08; 25,16) нг/мл ($p < 0,05$), а у пациентов с II ФК наблюдалась аналогичная динамика ММП-8, но на 10-е сут. его содержание достигало референсного уровня. Во II группе дооперационное содержание ММП-8 было ниже, чем у здоровых людей в обеих подгруппах, далее у пациентов с II ФК в 1-е и 3-и сут. после АКШ выявлено его умеренное (в 1,5 раза) повышение (31,85 (26,96; 38,12) нг/мл и 31,05 (29,6; 46,8) нг/мл ($p < 0,05$) и на 10-е сут. — снижалось до референсного значения. У пациентов с III ФК во II группе после операции не зарегист-

рировано статистически значимого различия уровня ММП-8 в сравнении с группой контроля и между подгруппами.

При анализе ММП-9 у пациентов в зависимости от степени ФК стенокардии, в I группе было выявлено более низкое ее содержание в сравнении с здоровыми людьми, в 1,5 раза в обеих подгруппах до АКШ (118,6 (98,2; 267,56) нг/мл и 121,43 (101,5; 278,5) нг/мл ($p < 0,05$) против 336,7 (229,7; 396,5) нг/мл), далее уровень ММП-9 повышался до референсного значения и на 10-е сут. снова уменьшался до предоперационной пониженной концентрации (145,6 (105,64; 237,8) нг/мл и 178,5 (112,3; 283,3) нг/мл ($p < 0,05$). А во II группе также установлено статистически значимо более низкое содержание ММП-9 в сравнении с группой контроля, но исключительно в подгруппе с II ФК — до АКШ (129,53 (100,14; 388,13) нг/мл ($p < 0,05$) и в 1-е сут. после операции (218,2 (203,46; 235,15) нг/мл ($p < 0,01$) против 336,7 (229,7; 396,5) нг/мл), на протяжении дальнейшего мониторинга не выявлено значимых различий в сравнении с здоровыми людьми и между подгруппами.

Таблица 4

Содержание матричных металлопротеиназ в сыворотке крови больных с ИБС до и после АКШ в зависимости от наличия / отсутствия ПИКС

	Показатели (Me; Q ₂₅ ; Q ₇₅), нг/мл	I группа (n = 25)			
		ПИКС (n = 11)	Нет ПИКС (n = 14)	ПИКС (n = 25)	Нет ПИКС (n = 25)
1	ММП-1 до АКШ	2,8* (1,92; 4,2)	3,3* (1,8; 4,52)	2,49* (1,96; 3,5)	3,01* (1,95; 7,33)
	1-е сутки после АКШ	2,2 (1,15; 3,4)	3,2* (2,3; 4,93)	1,98 (1,39; 2,7)	2,46 (1,89; 4,6)
	3-и сутки	2,05 (1,56; 3,6)	3,52* (2,4; 4,86)	1,77 (1,38; 2,7)	3,45* (2,15; 4,9)
	10-е сутки	3,34** (2,3; 5,63) $p_6 < 0,05$	3,92** (2,12; 6,23)	3,27** (2,98; 4,95) $p_3 < 0,05$; $p_{5,6} < 0,001$	4,5** (3,29; 9,24)
2	ММП-8 до АКШ	13,6 (9,82; 18,54)	10,7* (8,64; 16,98)	8,95* (6,29; 20,16)	8,9* (7,37; 23,23)
	1-е сутки после АКШ	28,32 (19,14; 38,26)	36,45* (21,85; 48,73) $p_1 < 0,01$	29,6 (10,95; 36,19)	24,8 (17,79; 37,95)
	3-и сутки	32,43 (22,23; 48,67) $p_2 < 0,01$	31,34 (25,6; 39,87) $p_2 < 0,01$	35,19* (19,5; 45,25)	27,01 (24,04; 34,46) $p_2 < 0,05$
	10-е сутки	30,16 (24,67; 42,92) $p_3 < 0,01$	27,58 (18,18; 39,57) $p_3 < 0,05$	27,96 (10,78; 40,66) $p_3 < 0,05$	26,3 (17,63; 46,08)
3	ММП-9 до АКШ	212,13 (176,5; 324,87)	254,6 (179,87; 348,7)	268,1 (151,1; 395,57)	200,06* (164,25; 245,12)
	1-е сутки после АКШ	285,6 (192,4; 378,32)	300,58 (213,45; 385,12)	265,02 (235,15; 361,84)	279,47 (220,03; 450,46) $p_1 < 0,02$
	3-и сутки	368,76 (304,5; 413,6) $p_2 < 0,05$	348,3 (287,6; 401,2)	377,93 (189,23; 408,21)	391,82 (312,9; 484,99) $p_2 < 0,01$
	10-е сутки после АКШ	302,4 (267,8; 378,8) $p_3 < 0,05$	305,6 (267,8; 389,9)	314,57 (258,03; 445,56)	369,52 (344,13; 496,75) $p_3 < 0,001$

Примечание. Статистическая значимость различий показателей с группой контроля: — статистическая значимость различий показателей с группой контроля: $p < 0,05$ — *; $p < 0,01$ — **; $p < 0,001$ — ***; — статистическая значимость различий показателей между I и II группами: $p < 0,05$ — #; $p < 0,01$ — ##; $p < 0,001$ — ###; — статистическая значимость различий показателей с исследуемой подгруппой больных: $p < 0,05$ — °; $p < 0,01$ — °°; $p < 0,001$ — °°°; статистическая значимость различий показателей в динамике: p_1 (до АКШ-1-е сут.); p_2 (до АКШ-3-и сут.); p_3 (до АКШ-10-е сут.); p_4 (1-3-и сут.); p_5 (1-10-е сут.); p_6 (3-10-е сут.).

В I группе у пациентов без ПИКС (табл. 4) ММП-1 была повышена в 3 раза в сравнении с группой контроля на протяжении всего этапа исследования, а в подгруппе с ПИКС до операции уровень ММП-1 был увеличен в 2 раза в сравнении с здоровыми людьми, далее ее концентрация достигала референсного значения и на 10-е сут. снова зарегистрировано трехкратное ее повышение. Во II группе концентрация ММП-1 была повышена до АКШ и на 10-е сут. достигала предоперационного содержания в обеих подгруппах в сравнении с здоровыми добровольцами.

В I группе у пациентов без ПИКС дооперационный уровень ММП-8 был ниже в 2 раза в сравнении с здоровыми людьми, далее в 1-е сут. ее концентрация двукратно возрастала, а на 3-и и 10-е сут. ММП-8 снова уменьшалась до референсных величин (табл. 4). А в подгруппе с кардиосклерозом содержание ММП-8 соответствовало уровню здоровых людей на протяжении всего мониторинга (табл. 4). Во II группе в обеих подгруппах значение ММП-8 до операции было статистически значимо более низким в сравнении с группой контроля, далее у пациентов без ПИКС ее уровень достигал референсного значения, а в подгруппе с ПИКС на 3-и сут. после операции ММП-8 увеличивалась в 1,5 раза в сравнении с группой здоровых добровольцев и далее достигала референсных величин.

При характеристике ММП-9, определено значимо более низкое ее содержание в сравнении с группой контроля во II группе до реваскуляризации в подгруппе без ПИКС (табл. 4). Нами не зафиксировано других статистически значимых различий уровня ММП-9 ни в сравнении с здоровыми людьми, ни между подгруппами.

В зависимости от продолжительности искусственного кровообращения (ИК) в I группе пациентов ММП-1 была увеличена трехкратно до операции в обеих подгруппах в сравнении с референсным значением (3,8 (2,56; 5,62) нг/мл ($p < 0,01$) и 3,2 (2,2; 4,14) нг/мл ($p < 0,05$) против 1,1 (0,56; 3,3) нг/мл), на 1-е и 3-и сут. ее концентрация уменьшалась до уровня группы контроля и на 10-е сут. снова увеличивалась в 2,5 раза (3,2 (2,68; 4,35) нг/мл ($p < 0,05$) и 3,05 (2,34; 4,78) нг/мл ($p < 0,05$)). Во II группе у пациентов с ИК менее 90 мин до АКШ зарегистрирована гиперпродукция ММП-1 (3,85 (2,69; 6,94) нг/мл ($p < 0,001$)), в 1-е сут. ее уровень уменьшался до референсной величины, на 3-и сут. ММП-1 увеличивалась в 2 раза (2,7 (2,04; 4,6) нг/мл ($p < 0,05$) против 1,1 (0,56; 3,3) нг/мл) в сравнении с группой контроля, нарастая на 10-е сут. (3,11 (2,83; 7,07) нг/мл ($p < 0,05$)). В подгруппе с ИК более 90 мин

уровень ММП-1 до АКШ был повышен в 2 раза (2,36 (1,8; 3,62) нг/мл ($p < 0,05$)), далее — в 1-е и 3-и сут. ее концентрация достигала референсного значения и на 10-е сут. снова зарегистрировано ее увеличение (в 3,5 раза) в сравнении с группой контроля (3,8 (3,04; 4,74) нг/мл ($p < 0,001$)).

При анализе содержания ММП-8 в I группе был выявлен значимо более низкий уровень до реваскуляризации в обеих подгруппах (13,5 (9,8; 21,23) нг/мл и 11,8 (7,56; 19,04) нг/мл ($p < 0,05$) против 20,35 (20,08; 25,6) нг/мл). После операции ее концентрация соответствовала референсному значению на протяжении всего мониторинга. Во II группе у пациентов с ИК менее 90 мин ММП-8 была повышена в 2 раза в сравнении с группой контроля только на 3-и сут. после АКШ (43,0 (29,14; 51,5) нг/мл ($p < 0,05$)). В другие исследуемые периоды ее уровень не отличался от референсной величины. Концентрация ММП-8 в подгруппе с ИК более 90 мин до АКШ была значимо пониженной (6,56 (5,98; 25,5) нг/мл ($p < 0,05$)) также как и в I группе, далее в 1-е и 3-и сут. сравнивалась с референсным значением, а на 10-е сут. повышалась в 2 раза в сравнении с группой контроля (40,1 (14,74; 41,7) нг/мл против 20,35 (20,08; 25,6) нг/мл ($p < 0,05$)). Концентрация ММП-9 на протяжении всего мониторинга, в зависимости от длительности ИК, соответствовала уровню группы контроля.

Таким образом, ММП-1 была статистически повышена на протяжении всего этапа исследования до и после АКШ, у больных с ИБС в I группе с ТЭ осложнениями, в подгруппе с ИМ до 6 мес. и без ПИКС. В остальных исследуемых подгруппах и во II группе ее концентрация была умеренно повышена в сравнении со здоровыми людьми — до АКШ и на 10-е сут. после реваскуляризации, а в 1-е и 3-и сут. соответствовала референсному значению. На 10-е сут. после операции уровень ММП-1 стремился к ее дооперационным значениям.

Выводы

1. Уровень ММП-1 2,5 нг/мл и более у пациентов с ИБС является диагностическим критерием риска возникновения ТЭ осложнений.
2. Анализ концентрации ММП-8 у пациентов с ИБС до и после АКШ не выявил связи между повышенным ее содержанием и наличием осложнений у пациентов после операции.
3. Не выявлено значимой динамики ММП-9 у пациентов после реваскуляризации миокарда.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. Неврология. 2013; 5 (83): 7-12;
2. Невзорова В.А. Бродская Т.А., Саковская А.Н., Чикаловец И.В. Состояние жесткости аорты у пациентов молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015; 1: 43-47;
3. Панченко Е.П. Выбор антиагрегантной терапии у различных пациентов с острыми коронарными синдромами. Атеротромбоз. 2015; 2: 66-85;
4. Перуцкий Д.Н., Коваленко И.Б., Константинов С.Л. Современные подходы к оценке многососудистого поражения коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (6): 744-751;
5. Турмова Е.П., Григорюк А.А., Маркелова Е.В., Коцюрбий Е.А. и др. Мониторинг показателей структурно-функционального повреждения сосудов при экспериментальном атеросклерозе. Вестник медицинских технологий. 2012; XIX (2): 276;
6. Austin K.M., Nguyen N., Javid G., Covic L., Kuliopulos A. Noncanonical matrix metalloproteinase-1-protease-activated receptor-1 signaling triggers vascular smooth muscle cell dedifferentiation and arterial stenosis. *Biol Chem.* 2013; 288 (32): 23105-23115;
7. Henneman M.M., Schuijf J.D., Pundziute G., van Werkhoven J.M., Wall E.E. van der, Jukema J.W., Bax J.J. Noninvasive evaluation with multislice computed tomography in suspected acute coronary syndrome: plaque morphology on multislice computed tomography versus coronary calcium score. *J. Am Coll. Cardiol.* 2008; 52: 216-222;
8. Lehrke M., Greif M., Broedl U.C., Leberherz C., Laubender R.P., Becker A., et al. MMP-1 serum levels predict coronary atherosclerosis in humans. *Cardiovasc Diabetol.* 2009; 8 (50): 136-142;
9. Lenglet S., Mach F., Montecucco F. Role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013; 659-662;
10. Liu M., Zhang P., Chen M., et al. Aging might increase myocardial ischemia. Reperfusion-induced apoptosis in humans and rats. 2012; 34 (3): 621-632;
11. Nieminen M.T., Vesterinen P., Tervahartiala T., Kormi I., Sinisalo J., Pussinen P.J., Sorsa T. Practical implications of novel serum ELISA-assay for matrix metalloproteinase-8 in acute cardiac diagnostics. *Acute Card Care.* 2015; 17 (3): 46-47;
12. Pengyu Jia, Nan Wu, Xiaowen Zhang, Dalin Jia Association of matrix metalloproteinase-1-519A/G polymorphism with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(4): 5675-5682;
13. Ross C. Laxton, Yanhua Hu, Johan Duchene, A role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. *Circ Res.* 2009; 105(9): 921-929;
14. Spinale F.G. Matrix metalloproteinases: Regulation and dysregulation in the failing heart. *Circulation Research.* 2002; 90: 520-529.

Сведения об авторах:

Маркелова Елена Владимировна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. нормальной и патологической физиологии человека ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, e-mail: patphis-vl@mail.ru;

Силаев Андрей Анатольевич, канд. мед. наук, зав. отд. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии медицинского центра ДВФУ г.Владивостока, докторант ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, e-mail: silaevaa@mail.ru;

Гельцер Борис Израилевич, доктор мед. наук, член корр. РАН, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, e-mail: boris.geltser@vvsu.ru;

Семенихин Андрей Анатольевич, аспирант каф. нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, e-mail: andsema@mail.ru;

Федянина Людмила Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. биотехнологии и общественного питания ФГАОУ ВО ДВФУ Министерства Образования и науки России, e-mail: fedyanina.ln@dvfu.ru

References

1. Gusev E.I., Martynov M.Ju., Kamchatnov P.R. Ischemic stroke. Modern state of problem. *Nevrologiya.* 2013; 5 (83): 7-12. (in Russian)
2. Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Sakovskaya A.N., Chikalovets I.V. State of inflexibility of aorta for the patients of young and middle age with hypertensive illness. *Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 1: 43-7. (in Russian)
3. Panchenko E.P. The choice of antiplatelet therapy in different patients with acute coronary syndromes. *Aterotromboz.* 2015; 2: 66-85. (in Russian)
4. Perutskiy D.N., Kovalenko I.B., Konstantinov S.L. Modern approaches to the assessment of multi-vessel coronary lesion in patients with chronic ischemic heart disease. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2011; 7 (6): 744-51. (in Russian)
5. Liu M., Zhang P., Chen M., et al. Aging might increase myocardial ischemia. Reperfusion-induced apoptosis in humans and rats. 2012; 34 (3): 621-32.
6. Pengyu J., Nan W., Xiaowen Z., Dalin J. Association of matrix metalloproteinase-1-519A/G polymorphism with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(4): 5675-82.
7. Nieminen M.T., Vesterinen P., Tervahartiala T., Kormi I., Sinisalo J., Pussinen P.J., Sorsa T. Practical implications of novel serum ELISA-assay for matrix metalloproteinase-8 in acute cardiac diagnostics. *Acute Card Care.* 2015; 17 (3): 46-7.
8. Spinale F.G. Matrix metalloproteinases: Regulation and dysregulation in the failing heart. *Circulation Research.* 2002; 90: 520-9.
9. Turmova E.P., Grigorjuk A.A., Markelova E.V., Kocjurbij E.A. et al. The monitoring of indicators of structural and functional vascular damage in experimental atherosclerosis. *Vestnik meditsinskikh tehnologiy.* 2012; XIX (2): 276. (in Russian)
10. Lehrke M., Greif M., Broedl U.C., Leberherz C., Laubender R.P., Becker A., et al. MMP-1 serum levels predict coronary atherosclerosis in humans. *Cardiovasc Diabetol.* 2009; 8 (50): 136-42.
11. Henneman M.M., Schuijf J.D., Pundziute G., van Werkhoven J.M., Wall E.E. van der, Jukema J.W., Bax J.J. Noninvasive evaluation with multislice computed tomography in suspected acute coronary syndrome: plaque morphology on multislice computed tomography versus coronary calcium score. *J. Am Coll. Cardiol.* 2008; 52: 216-22.
12. Austin K.M., Nguyen N., Javid G., Covic L., Kuliopulos A. Noncanonical matrix metalloproteinase-1-protease-activated receptor-1 signaling triggers vascular smooth muscle cell dedifferentiation and arterial stenosis. *Biol Chem.* 2013; 288 (32): 23105-15.
13. Lenglet S., Mach F., Montecucco F. Role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013; 659- 662.
14. Ross C. L., Yanhua H., Johan D., A role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. *Circ Res.* 2009; 105(9): 921-9.