

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.155.2

Изможерова Н.В., Попов А.А., Шамбатов М.А., Кожевникова А.К., Мелькова А.В.**Роль матриксных металлопротеиназ в развитии атеросклероза**ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
620028, Екатеринбург, Россия, ул. Репина, д. 3

Физиологическая роль матриксных металлопротеиназ (ММП) заключается в регуляции экстрацеллюлярного матрикса. При развитии ряда патологических процессов секреция ММП клетками мезенхимального ряда и иммунокомпетентными клетками значительно повышается, что вызывает соответствующее ремоделирование матрикса. Значение матриксных металлопротеиназ крайне широко и распространяется на многие отрасли здравоохранения. Известно, что ММП участвуют в процессе метастазирования опухолей, следовательно, изучение их активности может помочь в разработке новых методов диагностики и терапии злокачественных новообразований. Более того, ММП связаны с деградацией хряща при остеоартрите. Их ингибиторы могут быть использованы для замедления прогрессирования заболевания. В контексте сердечно-сосудистой патологии, ММП привлекают внимание в связи с их значимым участием в ремоделировании сосудистой стенки. **Цель** исследования – на основании анализа научной литературы уточнить роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе коронарного атеросклероза. Проведен обзор литературы с элементами систематического обзора. Поиск статей производился через три онлайн-базы данных (Pubmed, Google Scholar и Cyberleninka). Критерии включения: полнотекстовые оригинальные статьи на английском и русском языках, исследования, в которых сообщалось о ММП при атеросклерозе и/или ИБС, и клинические исследования. Критериями исключения были: тезисы конференций, редакционные статьи, информационные бюллетени, книги и главы книг. Широкий спектр сердечно-сосудистых патологий, в том числе атеросклероз, во многом зависит от оборота экстрацеллюлярного матрикса. Дисбаланс между уровнем ММП и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ приводит к нарушению регуляции протеолитической активности и неблагоприятному ремоделированию внеклеточного матрикса, который связан с прогрессированием и нестабильностью атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. В результате повышенной активности матриксных металлопротеиназ, а также их дисбаланса с тканевыми ингибиторами металлопротеиназ происходит ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, из-за чего атеросклеротическая бляшка становится наиболее подверженной к разрыву. Поскольку чрезмерное ремоделирование тканей и повышенная активность ММП являются частью патогенеза атеросклеротического поражения, матриксные металлопротеиназы по-прежнему являются привлекательной мишенью для разработки антиатеросклеротических препаратов.

Ключевые слова: атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; коронарный атеросклероз; инфаркт миокарда; ММП

Для цитирования: Изможерова Н.В., Попов А.А., Шамбатов М.А., Кожевникова А.К., Мелькова А.В. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии атеросклероза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 117–126.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

Участие авторов: Изможерова Н.В., Шамбатов М.А., Попов А.А. – концепция обзора, отбор публикаций, критический пересмотр и редактирование текста, обсуждение результатов, написание статьи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Кожевникова А.К., Мелькова А.В. – обзор публикаций, сбор материала, анализ и систематизация данных литературы, написание статьи, обсуждение результатов. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Изможерова Надежда Владимировна, e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

Izmozherova N.V., Popov A.A., Shambatov M.A., Kozhevnikova A.K., Melkova A.V.

The role of matrix metalloproteinases in the development of atherosclerosisUral State Medical University of Ministry of Public Health of the Russian Federation,
3 Repina Str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

The physiological role of matrix metalloproteinases (MMPs) is the regulation of the extracellular matrix. During the development of a number of pathological processes, the secretion of MMPs by mesenchymal cells and immunocompetent cells increases significantly, which consistently causes matrix remodeling. The importance of MMPs is extremely latitudinous and extends to many areas of health care. MMPs are known to be involved in the process of tumor metastasis, therefore, studying their activity can help in the development of new methods for diagnosing and treating malignant neoplasms. Moreover, MMPs are associated with cartilage degradation in osteoarthritis. Their inhibitors can be used to slow down the progression of the disease. In the aspect of cardiovascular pathology, MMPs attract attention due to their significant participation in vascular wall remodeling. **The aim** of the study was to clarify the role of MMPs in the pathogenesis of coronary atherosclerosis based on the analysis of scientific literature with elements of a systematic review. Articles were searched in three online databases (PubMed, Google Scholar, and Cyberleninka). The inclusion criteria were full-text original articles in English and Russian, reports on MMPs in atherosclerosis and/or ischemic heart disease, and clinical trials. The exclusion criteria were conference abstracts, editorials, newsletters, books, and book chapters. Multiple cardiovascular pathologies, including atherosclerosis, largely depend on extracellular matrix turnover. An imbalance between MMPs and their tissue inhibitors leads to proteolytic activity dysregulation and adverse extracellular matrix remodeling, which is associated with the progression and instability of atherosclerotic plaques in the coronary arteries. Increased activity of MMPs, as well as their imbalance with tissue inhibitors of MMPs, results in remodeling of the extracellular matrix, which makes the atherosclerotic plaque more susceptible to rupture. Since excessive tissue remodeling and increased MMP activity are parts of the pathogenesis of atherosclerotic lesions, MMPs remain an attractive target for the development of anti-atherosclerotic drugs.

Keywords: atherosclerosis; ischemic heart disease; coronary atherosclerosis; myocardial infarction; MMP

For citation: Izmozherova N.V., Popov A.A., Shambatov M.A., Kozhevnikova A.K., Melkova A.V. The role of matrix metalloproteinases on the development of atherosclerosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 117–126. (in Russian)
DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

Author's contribution: Izmozherova N.V., Shambatov M.A., Popov A.A. – the concept of review, selection of publications, critical revision and editing the text, discussion of the results, writing an article, approval of the final version of the manuscript for publication; Kozhevnikova A.K., Melkova A.V. – review of publications, collection of material, analysis and systematization of literature data, writing the text, discussion of results. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Nadezhda V. Izmozherova*, M.D., Head, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, 3 Repina Str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation, e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Information about the authors:Izmozherova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>Shambatov M.A., <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>Popov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: 25.01.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Атеросклероз – мультифакторное заболевание, обусловленное сложным нарушением биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессов, которое характеризуется уплотнением стенки сосудов с формированием атеросклеротических бляшек (АСБ) и прогрессирующим течением [1].

Наиболее состоятельна патогенетическая теория, характеризующая атеросклероз как хроническое воспали-

тельное заболевание, которое включает в себя врожденные и адаптивные иммунные реакции, при этом решающую роль в образовании бляшек играют иммунные клетки [2–4].

При образовании атеросклеротических бляшек важное значение имеют матриксные металлопротеиназы (ММП) – ферменты, выделяемые нейтрофилами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами [5]. ММП способствуют разрушению и ремоделированию экстрацеллюлярной матрицы (ЭЦМ) сосудистой стенки, что приводит к увели-

чению её проницаемости и позволяет липидам проникать в сосудистую стенку [5].

Ремоделирование ЭЦМ – процесс, поддерживающий гомеостаз в различных органах и тканях посредством адаптации внеклеточного окружения [6]. Динамика и структура ремоделирования определяются соотношением активности депонирования и деградации компонентов ЭЦМ [6, 7]. Депонирование матрикса происходит в результате синтеза его компонентов: коллагенов, гликопротеинов, протеогликанов, регуляторов, секретируемых факторов и непосредственно связанных с ЭЦМ молекул, деградация осуществляется в основном за счет протеолиза вследствие действия ММП, протеаз семейств дезинтегринов и металлопротеиназ (A Disintegrin And Metalloproteinase, ADAM), ADAM-протеаз с тромбоспондинами (ADAMTS) и других ферментов [6].

Наиболее активными агентами, обеспечивающими деградацию коллагена, являются ММП [5, 6]. При развитии ряда патологических процессов, таких как, ревматоидный артрит, остеоартрит, злокачественные новообразование, воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз, аневризма аорты, секреция ММП клетками мезенхимального ряда и иммунокомпетентными клетками значительно повышается, что вызывает соответствующее ремоделирование матрикса [5, 6, 8–10].

Цель исследования – на основании анализа научной литературы уточнить роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе коронарного атеросклероза.

Методика

Проведен обзор литературы с элементами систематического обзора. Поиск статей производился через три онлайн-базы данных (Pubmed, Google Scholar и Cyberleninka). Для поиска использовались следующие ключевые слова: atheroscleroses OR ischemic heart disease OR (ACS) OR (coronary atherosclerosis) OR (myocardial infarction) AND (MMP).

Статьи изучались индивидуально двумя исследователями с учетом критериев включения и исключения. Критерии включения: полнотекстовые оригинальные статьи на английском и русском языках, исследования, в которых сообщалось о ММП при атеросклерозе и/или ИБС, и клинические исследования. Критериями исключения были: тезисы конференций, редакционные статьи, информационные бюллетени, книги и главы книг.

Всего было получено 329 статей из трёх онлайн-баз данных: PubMed (101), Google Scholar (178) и Cyberleninka (50). Удален 161 дубликат. После оценки названия и аннотации статей 70 статей были исключены. Полные тексты остальных 98 статей были получены и тщательно проверены. Из этих 98 статей только 61 были выбра-

ны для включения в данное исследование. Стратегия поиска и отбора публикаций представлена в виде блок-схемы PRISMA (см. рисунок).

Классификация ММП

ММП относятся к семейству эндопептидаз, включающему 28 ферментов, классифицируемых на основе их строения и организации структурных доменов [8]. Данные ферменты содержат ионы цинка в активном центре и ионы кальция для стабилизации молекулы [9]. Регуляция синтеза и секреции протеаз обеспечивается факторами роста, цитокинами и другими агентами [8]. ММП принимают участие в обмене белков соединительной ткани, в процессах нормального развития и ремоделирования клеточного матрикса, эмбриогенезе, репарации тканей, неоангиогенезе, а также в процессах опухолевой трансформации и метастазировании [5].

В зависимости от их внутриклеточного распределения и специфичности для компонентов экстрацеллюлярного матрикса, ММП делятся на матриксные металлопротеиназы мембранного типа (ММП-МТ), коллагеназы, желатиназы, стромелизины и матрилизины.

Коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13 и ММП-18) расщепляют трехспиральный фибриллярный коллаген, являющийся основным в костной ткани [5].

Желатиназы (ММП-2 и ММП-9) участвуют в ремоделировании ЭЦМ различных тканей, обеспечивая ангиогенез и нейрогенез [5, 6].

Стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11) представляют собой небольшие протеазы, разрушающие сегменты внеклеточного матрикса [5].

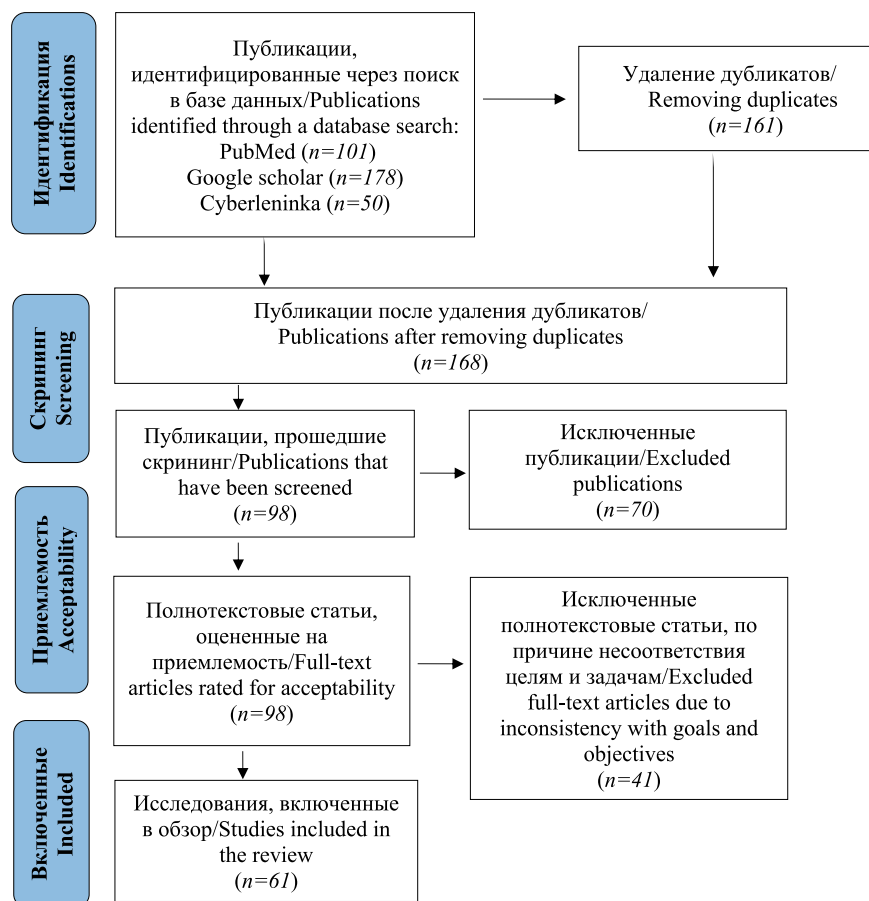
Матрилизины (ММП-7 и ММП-26) перерабатывают молекулы клеточной мембраны и переваривают компоненты ЭЦМ [5].

ММП-МТ обладают коллагенолитической активностью и могут активировать некоторые протеазы и компоненты клеточной мембраны [5].

Общие вопросы патогенеза атеросклероза

Атеросклероз начинается с «жировой полоски» в интима артерий, возникающей вследствие накопления насыщенных липидами пенистых клеток [3, 4]. Циркулирующие моноциты взаимодействуют с дисфункциональным эндотелием, который утратил свои антиадгезивные свойства, проникая в артериальную стенку, созревая в макрофаги и пенистые клетки, захватывающие и окисляющие холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что приводит к развитию видимых липидных отложений на внутренней оболочке артерий [3, 4].

Пенистые клетки представляют собой макрофаги, поглотившие окисленные частицы ЛПНП [4, 11]. Гипер-



Стратегия поиска и отбора публикаций.

The strategy of search and selection of publications.

холестеринемия является основным неблагоприятным стимулом развития атеросклеротической бляшки, воздействующим на образование пенистых клеток из макрофагов [4, 11]. По мере увеличения размеров и количества пенистых клеток возрастает давление на интиму, которая выпячивается в просвет сосуда [4, 12]. Более того, возрастающая популяция пенистых клеток привлекает к месту повреждения еще большее количество воспалительных клеток, которые нарушают архитектуру сосудов и способствуют миграции гладкомышечных клеток (ГМК). Миграция и увеличение количества ГМК в артериях приводят к дальнейшему уменьшению просвета сосудов. Сосудистые молекулы клеточной адгезии, выделяемые ГМК (Vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) участвуют в рекрутировании воспалительных клеток, способствуя прикреплению макрофагов к стенкам сосудов и проникновению в интиму артерий лейкоцитов и частиц окисленного холестерина ЛПНП. Это приводит к еще большему высвобождению сигнальных ци-

токиновых молекул, которые привлекают воспалительные клетки [12].

Атеросклеротические бляшки часто классифицируют как стабильные или уязвимые в зависимости от их состава и, следовательно, их предрасположенности к разрыву [13]. Стабильная атеросклеротическая бляшка характеризуется толстой фиброзной покрывкой, богатой гладкомышечными клетками сосудов и белками ВКМ, включая фибриллярные коллагены [13].

Турбулентность артериального кровотока, например, возникающая в разветвлениях, бифуркациях и изгибах, способствует взаимодействию тромбоцитов со стенкой сосуда [14]. Вероятно, этим и объясняется преимущественное расположение атером в местах измененного кровотока [15]. Активированные тромбоциты мигрируют к эндотелию в ответ на выработку цитокинов и факторов роста, выделяемых макрофагами и пенстыми клетками [15].

Гетеротипическое взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами, приводящее к активации последних, и отложе-

ние тромбоцитарных хемокинов на эндотелии, запускающее адгезию лейкоцитов, до сих пор считалось основными механизмами, посредством которых тромбоциты способствуют атерогенезу [15].

Повышенная активность ММП связана с ростом и дестабилизацией атеросклеротических бляшек, что способствует прогрессированию стабильных атеросклеротических бляшек в нестабильные путем разрушения ЭЦМ [16, 17].

При повышенном апоптозе пенистых клеток макрофагов наряду с деградацией фиброзной покрышки из-за повышенной активности ММП атеросклеротические бляшки становятся все более склонными к разрыву, что может вызвать образование окклюзионных тромбов и инфаркт миокарда (ИМ).

Деградация ЭЦМ приводит к истончению фиброзной оболочки бляшки и способствует ее нестабильности и склонности к разрыву [18, 19]. Нестабильные АСБ резко повышают риски кардиоваскулярных катастроф [20].

Активность ММП контролируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), которые являются регуляторами эндогенных белков [5]. Тканевые ингибиторы присутствуют во внеклеточном матриксе в растворимой форме, за исключением ТИМП-3. ТИМП избирательно ингибируют различные ММП и протеазы семейств ADAM и ADAMTS [5]. Также, они важны для активации и поглощения или удаления ММП из внеклеточной среды. Функция ТИМП определяет влияние внеклеточного матрикса на фенотип клеток, молекулы клеточной адгезии, цитокины, хемокины и факторы роста [6, 10, 21].

Дисбаланс между активностью ММП и ТИМП приводит к нарушению регуляции протеолиза, неблагоприятному ремоделированию ЭЦМ и связан с прогрессированием и нестабильностью атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [12, 22].

В развитие атеросклероза существенный вклад вносят ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-8, ММП-9, ММП-10, ММП-12, ММП-13 и ММП-14 [23, 24].

Из всех ММП в изучении развития атеросклероза наибольший интерес представляют ММП-2 и ММП-9 (желатиназы А и В), поскольку они секретируются гладкими миоцитами сосудов и макрофагами, а их специфичными субстратами являются компоненты базальной мембраны сосудов (коллаген IV типа и ламинин) и основной белок эластических волокон средней оболочки сосудов – эластин.

Роль ММП-2 в развитии атеросклероза

Значительные доказательства подтверждают центральную роль ММП-2 в развитии атеросклероза [25, 26, 27]. ММП-2 является конститутивной, ее уровень генетически обусловлен. Принято считать, что ММП-2 секретирует

ся в большом количестве как макрофагами, так и сосудистыми гладкомышечными клетками [16], однако распространенная в атеросклеротических бляшках трансдифференцировка ГМК с приобретением ими синтетического, макрофагального и остеогенного фенотипа существенно затрудняет точную идентификацию ответственных за синтез ММП-2 клеточных популяций [14]. В то же время можно предположить, что локализация и роль различных популяций неинтимальных ГМК в ремоделировании ЭЦМ будет значительно различаться [28]. ММП-2 связана как со стабильными, так и с нестабильными атеросклеротическими бляшками. Во время стабильного развития атеросклеротических бляшек ММП-2 участвует в накоплении ГМК в фиброзной покрышке, которая защищает бляшку. Матриксная металлопротеиназа 2 типа является первой протеиназой, которая, как было показано, ответственна за миграцию и пролиферацию СГМК [9].

Существуют исследования, подтверждающие, что делеция гена ММП-2 у лабораторных животных приводит к уменьшению размера атеросклеротических бляшек [29].

Активность ММП-2 увеличивалась в ГМК атеросклеротических бляшек фиброзного типа, что указывает на то, что ММП-2 тесно связана с развитием стабильных бляшек [30]. Также обнаружено, что ММП-2 повышает стабильность бляшек за счет накопления VSMC в фиброзной покрышке в сосудах мышей с нарушением синтеза атеросклеротического аполипопротеина-Е (АроЕ-/-) [31].

Доказано, что 4-гидроксинафеналь (ГНЕ) – высокореактивный продукт перекисного окисления липидов, усиливает выработку ММП-2 в гладкомышечных клетках фиброзной капсулы путем активации сигнальных путей активирующей тирозинкиназы/ядерного фактора каппа бета (Akt/NF- β) [32]. После воздействия ГНЕ наблюдалось увеличение экспрессии мРНК и белка ММП-2 в ГМК, что указывает на то, что ГНЕ регулирует выработку ММП-2 на уровне транскрипции [32]. Учитывая, что ГНЕ постоянно присутствует в значительных количествах в нестабильных атеросклеротических бляшках, предполагается, что ГНЕ ускоряет разрыв бляшек за счет стимуляции гиперпродукции ММП-2 [33]. Продемонстрирована более высокая экспрессия и активность ММП-2 в уязвимых регионах атеросклеротической бляшки [28].

Кроме того, было обнаружено, что ангиотензин-II усиливает экспрессию мРНК ММП-2 в гладкомышечных клетках фиброзной капсулы путем активации НАДФН-оксидазы [14]. ГМК, выделенные у мышей дикого типа, показали значительное увеличение экспрессии мРНК ММП-2 после воздействия ангиотензина-II. Также, ангиотензин-II стимулирует выработку активных форм кислорода, которые изменяют протеолитический баланс бляшек за счет усиления НАДФН-оксидазы и высвобождения

ММП-2. В конечном итоге это приводит к нестабильности бляшек [14].

В сыворотке крови пациентов с ОИМ выявлены более высокие уровни ММП-2 по сравнению со здоровыми субъектами [34]. Наблюдалось снижение сывороточного уровня ММП-2 у пациентов с ОИМ после лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы [34].

Более того, продемонстрированы более высокие сывороточные значения ММП-2 у пациентов с нестабильной ИБС в сравнении с пациентами со стабильной ИБС и здоровыми людьми [35]. Выявлена более высокая экспрессия ММП-2 в нестабильных атеросклеротических бляшках по сравнению со стабильными атеросклеротическими бляшками по данным иммуногистохимического (ИГХ) анализа [36]. ММП-2 преимущественно экспрессировалась в цитоплазме пенистых макрофагов атероматозного ядра и капсул нестабильных бляшек [36]. Однако, экспрессия ММП-2 существенно не отличалась между тремя типами нестабильных атеросклеротических бляшек (дегенеративно-некротическим типом, липидным типом и воспалительно-эрозивным типом) [35]. При этом, опубликованы данные, свидетельствующие об отсутствии значимых различий в уровнях ММП-2 между группами с ОИМ и стабильной ИБС [37].

Роль ММП-9 в развитии атеросклероза

ММП-9 синтезируется нейтрофилами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами в виде пре-профермента, а затем переносится во внеклеточную среду в виде фермента про-ММП-9. Активированная ММП-9 образуется в результате опосредованного протеазой расщепления фермента про-ММП-9 [38, 39].

Повышенная экспрессия и активность ММП-9 способствуют деградации экстрацеллюлярного матрикса, что может усиливать инфильтрацию воспалительными клетками [40, 41]. Гистологические исследования показали, что ММП-9 в основном распределялся в области плеча, некротическом ядре и фиброзной покрышке атеросклеротических бляшек, которые содержали большое количество воспалительных клеток [42]. Воспалительные клетки являются основным источником ММП-9 в бляшке [41]. ММП-9, полученная из макрофагов, может способствовать инфильтрации моноцитами в очаге поражения, но не влиять на размер «жировой полоски». Только сверхэкспрессия аутоактивирующей формы в макрофагах может вызывать значительное разрушение бляшек. Кроме того, протеазы могут способствовать миграции гладкомышечных клеток сосудов. ГМК могут дополнительно секретировать фак-

тор роста эндотелия сосудов, который играет важную роль в неоваскуляризации (фактор риска нестабильности бляшки) [43].

Существуют данные, доказывающие антиатеросклеротическое действие антагонистов рецепторов ангиотензина-II и нестероидных противовоспалительных средств, опосредованное ингибированием ЦОГ-2 и ММП-9 [44].

Эксперименты на животных показали, что у мышей с дефицитом ММП-9 значительно уменьшаются объем и длина бляшек. В бляшках сонных артерий этих мышей накапливалось меньше ГМК, коллагена, пенистых клеток и макрофагов [45]. Подавление активности данной протеазы может также снижать уровень С-реактивного белка в атеросклеротических бляшках аорты, указывая на то, что дефицит ММП-9 может стабилизировать бляшки, ингибируя их воспаление [46]. У больных с острым ИМ в пораженной коронарной артерии значительно увеличивается концентрация в крови ММП-9, ассоциированная с развитием нестабильности атеросклеротической бляшки [47, 48]. Также известно, что у больных с нестабильной атеросклеротической бляшкой сонных артерий нарушается баланс ММП-9/ТИМП-1 [48].

Неоднократно описывалась связь повышенной экспрессии или активности ММП-9 с нестабильным фенотипом бляшек [49-51].

Роль других ММП в развитии атеросклероза

ММП-1 синтезируется фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами. Синтез ММП-1 стимулируется различными агентами, например, эпидермальным фактором роста, цитокинами и фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- α), а также химическими соединениями, такими как цАМФ. ММП-1 ингибируется ТИМП, а также α 2-макроглобулином [16, 24]. ММП-1 принимает участие в деградации коллагена и, следовательно, в процессе ремоделирования внеклеточного матрикса. Значительную активность ММП-1 проявляет в очаге воспаления, где продуцируется фибробластами, макрофагами и другими клетками грануляционной ткани. Имеются данные о повышенном уровне экспрессии ММП-1 в гладкомышечных клетках сосудов при атеросклерозе [16, 24, 52].

ММП-7 обладает субстратной специфичностью в отношении коллагена IV типа, эластина, ламинина и протеогликана, а также некоторых неструктурных компонентов внеклеточного матрикса. Локальная гиперпродукция ММП-7 макрофагами обнаружена на границе между липидным ядром и фиброзной покрышкой [53]. Протеолитическая активность в этой области может ослабить прилегание капсулы и predispose к разрыву бляшки. Попытки определить специфический вклад ММП-7 в про-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

грессирование атеросклеротических бляшек у мышей показали, что инфильтрация гладкомышечных клеток сосудов в отсутствие ММП-7 повышена, но никаких изменений в росте бляшек не наблюдалось. Влияние ММП-7 на нестабильность фиброзной покрышки может быть связано с инициацией апоптоза ГМК посредством расщепления белка N-кадгерина [53].

Активация ММП-8 может быть опосредована активными формами кислорода (АФК), высвобождаемыми из активированных нейтрофилов, или различными протеазами, такими как катепсин G, химотрипсин или прочими ММП [54]. ММП-8 является индуцибельным ферментом, и высокая активность данного фермента ограничивается очагами воспаления, при низкой сывороточной концентрации ММП-8 [54]. После активации ММП-8 может расщеплять широкий спектр субстратов, в частности коллаген типа I, который является основным компонентом фиброзной покрышки, в 3 раза сильнее, чем ММП-1 и ММП-13 [54].

Специфический вклад ММП-10 в развитие атеросклероза не изучался так широко, из-за его связи с воспалительными маркерами, такими как СРБ. Однако в зрелых бляшках сонных артерий повышенная продукция ММП-10 была количественно определена в областях, сильно населенных макрофагами. Отслеживание иммунного медиатора CD40L в клеточных компонентах атеросклеротических бляшек позволило идентифицировать усиленную экспрессию ММП-11 в зрелых атеросклеротических бляшках, в то время как в здоровых артериях или жировых прожилках ММП-11 не визуализировалось. Эта пространственно-временная экспрессия ММП-10 и 11 определяет роль стромелизинов во влиянии на прогрессирование бляшек при продолжающейся воспалительной стимуляции [55].

В исследованиях на лабораторных животных подтверждено значение ММП-14 в формировании нестабильности бляшек. При этом, экспрессия ТИМП-3 может оказывать протективное действие, стабилизируя бляшку. Пенистые клетки с высокой экспрессией ММП-14 и низкой экспрессией ТИМП-3 преобладают в склонных к разрыву атеросклеротических бляшках, независимо от про- или противовоспалительной активации, снижение активности ММП-14 и увеличение ТИМП-3 снижают риск разрыва бляшки и риск атеротромбоза [23, 55–57].

Участие ММП в патогенезе заболеваний делает их привлекательной мишенью для лекарственных препаратов. К настоящему времени разработано большое число ингибиторов ММП для таргетной терапии различных заболеваний, начиная от низкомолекулярных ингибиторов, связывающихся с активными центрами протеаз, до макромолекулярных ингибиторов, воздействующих на экзосайты ММП, аллостерических ингибиторов, препара-

тов на основе эндогенных ингибиторов, моноклональных антител и др. Однако вовлеченность ММП во множество молекулярных реакций, широкая и зачастую перекрывающаяся субстратная специфичность, экспрессия во многих тканях, высокий уровень гомологии различных ММП являются возможными причинами того, что разрабатываемые препараты не смогли пройти клинические испытания [58, 59]. В настоящее время одобрен лишь один ингибитор ММП – доксициклин. Тем не менее исследования продолжаются, и новые поколения ингибиторов ММП в настоящее время находятся на стадии доклинических исследований [60, 61].

Заключение

В результате повышенной активности матриксных металлопротеиназ, а также их дисбаланса с тканевыми ингибиторами металлопротеиназ происходит ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, из-за чего атеросклеротическая бляшка становится наиболее подверженной к разрыву. В целом, не вызывает сомнения участие ММП в ремоделировании сосудистой стенки. При этом, остается неясным то, какая из ММП наиболее специфична для атеросклероза. Из всех ММП в изучении развития атеросклероза наибольший интерес представляют ММП-2 и ММП-9, так как они секретируются гладкими миоцитами сосудов и макрофагами, а их специфичными субстратами являются компоненты базальной мембраны сосудов и эластин. Но до сих пор остается не до конца изученным, что является пусковым фактором для усиленной продукции матриксных металлопротеиназ, и с чем связано недостаточное действие их ингибиторов. Неясно, какова роль ММП на разных стадиях атеросклероза – некоторые исследования предполагают, что они могут иметь как протективное, так и атерогенное действие. Также ММП по-прежнему остаются привлекательной мишенью для разработки антиатеросклеротических препаратов. Исследования в этой области продолжаются, и с каждым годом появляется всё больше новых результатов. При этом, одни доклинические испытания показывают обнадеживающие результаты, в то время как другие не подтверждают ожидаемого эффекта.

Литература

(п.п. 2–6; 8–58; 60; 61 см. References)

- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(5): 5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
- Корой П.В., Дудов Т.Р., Ягода А.В. Система матриксных металлопротеиназ при хронической патологии печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023; 18(3): 251-6. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18059>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

59. Резник Е.В., Крупнова Е.С., Билинская М.А., Ясновская А.А., Никитин И.Г., Переходов С.Н. Матриксные металлопротеиназы, их ингибиторы и маркеры воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Русский медицинский журнал*. 2023; 9: 12-7. https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Matriksnye_metalloproteiny_ih_ingibitory_i_markery_vospaleniya_u_pacientov_s_hronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnostyu

References

- Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2023; 28(5): 5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471> (In Russian)
- Chávez-Sánchez L., Espinosa-Luna J.E., Chávez-Rueda K., Legorreta-Haquet M.V., Montoya-Díaz E., Blanco-Favela F. Innate immune system cells in atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2014; 45(1): 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.11.007>
- Libby P., Hansson G.K. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res*. 2015; 116(2): 307-11. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.301313>
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2): 115-26. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
- Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(24): 9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
- Wang X., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv Pharmacol*. 2018; 81: 241–330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>
- Koroj P.V., Dudov T.R., Yagoda A.V. Matrix metalloproteinases system in the chronic liver diseases. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2023; 18(3): 251-6. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18059> (In Russian)
- Marino-Puertas L., Goulas T., Gomis-Rüth F.X. Matrix metalloproteinases outside vertebrates. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017; 1864(11 Pt A): 2026-35. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.04.003>
- Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002; 90(3): 251-62 <https://doi.org/10.1161/hh0302.105345>
- Cieplak P., Strongin A.Y. Matrix metalloproteinases – From the cleavage data to the prediction tools and beyond. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1864(11 Pt A): 1952-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.03.010>
- Vacek T.P., Rehman S., Neamtu D., Yu S., Givimani S., Tyagi S.C. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms. *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 173-83. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S68415>
- Morris D.R., Biros E., Cronin O., Kuivaniemi H., Golledge J. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014; 100(4): 295-302. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304129>
- Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014; 114(12): 1852-66. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721>
- Samah N., Ugusman A., Hamid A.A., Sulaiman N., Aminuddin A. Role of Matrix Metalloproteinase-2 in the Development of Atherosclerosis among Patients with Coronary Artery Disease. *Mediators Inflamm*. 2023; 2023: 9715114. <https://doi.org/10.1155/2023/9715114>
- Massberg S., Brand K., Grüner S., Page S., Müller E., Müller I., et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med*. 2002; 196(7): 887-96. <https://doi.org/10.1084/jem.20012044>
- Johnson J.L. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2007; 5(2): 265–82. <https://doi.org/10.1586/14779072.5.2.265>
- Shah P.K. Biomarkers of plaque instability. *Current Cardiology Reports*. 2014; 16. <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0547-7>
- Sakakura K., Nakano M., Otsuka F., Ladich E., Kolodgie F.D., Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart, Lung and Circulation*. 2013; 22(6): 399-411. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.001>
- Falk E., Nakano M., Bentzon J.F., Finn A.V., Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European Heart Journal*. 2013; 34(10): 719-28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411>
- Loftus I., Fitridge R., Thompson M. Mechanisms of plaque rupture. *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists*. South Australia; The University of Adelaide Press; 2011: 43-78. <https://doi.org/10.1017/UPO9781922064004>
- Rienks M., Papageorgiou A.P., Frangogiannis N.G., Heymans S. Myocardial extracellular matrix: an ever-changing and diverse entity. *Circ Res*. 2014; 114(5): 872-88. [10.1093/eurheartj/ehs411](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411)
- Spinale F.G., Villarreal F. Targeting matrix metalloproteinases in heart disease: lessons from endogenous inhibitors. *Biochem Pharmacol*. 2014; 90(1): 7-15. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.04.011>
- Johnson J.L., Jenkins N.P., Huang W.C., Gregoli K.D., Sala-Newby G.B., Scholtes V.P.W., et al. Relationship of MMP-14 and TIMP-3 expression with macrophage activation and human atherosclerotic plaque vulnerability. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 276457. <https://doi.org/10.1155/2014/276457>
- Kremastiotis G., Handa I., Jackson C., George S., Johnson J. Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 23081. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02508-4>
- King S.M., McNamee R.A., Hough A.K., Patel R., Brands M., Reed G.L. Platelet dense-granule secretion plays a critical role in thrombosis and subsequent vascular remodeling in atherosclerotic mice. *Circulation*. 2009; 120(9): 785-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845461>
- Gresle P., Falcinelli E., Sebastiano M., Momi S. Matrix Metalloproteinases and Platelet Function. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017; 147: 133-65. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.01.002>
- Busti C., Falcinelli E., Momi S., Gresle P. Matrix metalloproteinases and peripheral arterial disease. *Intern Emerg Med*. 2010; 5(1): 13-25. <https://doi.org/10.1007/s11739-009-0283-y>
- Newby A.C., Zaltsman A.B. Fibrous cap formation or destruction—the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation. *Cardiovascular Research*. 1999; 41(2): 345-60. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00286-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00286-7)
- Frenette P.S., Moyna C., Hartwell D.W., Lowe J.B., Hynes R.O., Wagner D.D. Platelet-endothelial interactions in inflamed mesenteric venules. *Blood*. 1998; 91(4): 1318-24. PMID: 9454762. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9454762/>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

30. Sluijter J.P., Pulskens W.P., Schoneveld A.H., Velema E., Strijder C.F., Moll F., et al. Matrix metalloproteinase 2 is associated with stable and matrix metalloproteinases 8 and 9 with vulnerable carotid atherosclerotic lesions: a study in human endarterectomy specimen pointing to a role for different extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation forms. *Stroke*. 2006; 37(1): 235-9.
31. Kuzuya M., Nakamura K., Sasaki T., Cheng X.W., Itohara S., Iguchi A. Effect of MMP-2 deficiency on atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(5): 1120-5.
32. Lee S.J., Seo K.W., Yun M.R., Bae S.S., Lee W.S., Hong K.W., et al. 4-Hydroxynonenal enhances MMP-2 production in vascular smooth muscle cells via mitochondrial ROS-mediated activation of the Akt/NF- κ B signaling pathways. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008; 45(10): 1487-92.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.022>
33. Leonarduzzi G., Chiarpotto E., Biasi F., Poli G. 4-Hydroxynonenal and cholesterol oxidation products in atherosclerosis. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2005; 49(11): 1044-49.
34. Sai L., Yan Q.Z., Dong M.C., Yin J.L. Effect of rosuvastatin and benazepril on matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9 and leukotriene B4 of patients with acute myocardial infarction. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2019; 18(3): 625-30.
35. Li Y., Li L., Wang K., Wu P., Cui Y. Investigation on risk stratification and the prognostic value of hs-TnT combined with MMP-2 in patients with acute coronary syndrome. *BioMed Research International*. 2021; 2021: 5. <https://doi.org/10.1155/2021/1040171>
36. Murashov I.S., Volkov A.M., Kazanskaya G.M., Kliver E.E., Chernyavsky A.M., Nikityuk D.B., et al. Immunohistochemical features of different types of unstable atherosclerotic plaques of coronary arteries. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 166: 102-6.
37. Owolabi U.S., Amraotkar A.R., Coulter A.R., Singam N.S.V., Aladili D.N., Singh A. et al. Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020; 49: 235-44.
38. Vandooren J., Van den Steen P.E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*. 2013; 48: 222-72.
39. Florence J.M., Krupa A., Booshehri L.M., Allen T.C., Kurdowska A.K. Metalloproteinase-9 contributes to endothelial dysfunction in atherosclerosis via protease activated receptor-1. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0171427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171427>
40. Guizani I., Zidi W., Zayani Y., Nesrine F., Douik H., Sannhaji H., et al. Matrix metalloproteinase 3 and 9 as genetic biomarkers for the occurrence of cardiovascular complications in coronary artery disease: a prospective cohort study. *Mol Biol Rep*. 2022; 49(10): 9171-79.
41. Nagase H., Woessner J.F. Matrix Metalloproteinases. *J. Biol. Chem*. 1999; 274: 21491-4. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21491>
42. Mangge H., Almer G. Immune-mediated inflammation in vulnerable atherosclerotic plaques. *Molecules*. 2019; 24(17): 3072.
<https://doi.org/10.3390/molecules24173072>
43. Vandooren J., Born B., Solomonov I., Zajac E., Saldova R., Senske M., et al. Circular trimers of gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 constitute a distinct population of functional enzyme molecules differentially regulated by tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *Biochem J*. 2015; 465(2): 259-70. <https://doi.org/10.1042/BJ20140418>
44. Li L., Li J., Yi J., Liu H., Lei H. Dose-effect of irbesartan on cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 expression in rabbit atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018; 71(2): 82-94.
<https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000544>
45. Chen Y., Waqar A.B., Nishijima K., Ning B., Kitajima S., Matsuhisa F., et al. Macrophage-derived MMP-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits. *J Cell Mol Med*. 2020; 24(7): 4261-74.
46. Jin Z.X., Xiong Q., Jia F., Sun C.L., Zhu H.T., Ke F.S. Investigation of RNA interference suppression of matrix metalloproteinase-9 in mouse model of atherosclerosis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(4): 5272-8. PMID: 26131101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131101/>
47. Gu C., Wang F., Hou Z., Lv B., Wang Y., Cong X., et al. Sex-related differences in serum matrix metalloproteinase-9 screening non-calcified and mixed coronary atherosclerotic plaques in outpatients with chest pain. *Heart Vessels*. 2017; 32(12): 1424-31.
48. Silvello D., Narvaes L.B., Albuquerque L.C., Forgiarini L.F., Meurer L., Martinelli N.C., et al. Serum levels and polymorphisms of matrix metalloproteinases (MMPs) in carotid artery atherosclerosis: higher MMP-9 levels are associated with plaque vulnerability. *Biomarkers*. 2014; 19(1): 49-55. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2013.866165>
49. Heo S.H., Cho C.H., Kim H.O., Jo Y.H., Yoon K.S., Lee J.H., et al. Plaque rupture is a determinant of vascular events in carotid artery atherosclerotic disease: involvement of matrix metalloproteinases 2 and 9. *J Clin Neurol*. 2011; 7: 69-76. <https://doi.org/10.3988/jcn.2011.7.2.69>
50. Loftus I.M., Naylor A.R., Goodall S., Crowther M., Jones L., Bell P.R., et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption. *Stroke*. 2000; 31: 40-7.
51. Bräuninger H., Krüger S., Bacmeister L., Nyström A., Eyerich K., Westermann D., et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2023; 118(1): 18.
52. Simões G., Pereira T., Caseiro A. Matrix metalloproteinases in vascular pathology. *Microvasc Res*. 2022; 143: 104398.
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104398>
53. Abbas A., Aukrust P., Russell D., Krogh-Sørensen K., Almås T., Bundgaard D., et al. Matrix metalloproteinase 7 is associated with symptomatic lesions and adverse events in patients with carotid atherosclerosis. *PLoS One*. 2014; 9(1): e84935.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084935>
54. Lenglet S., Mach F., Montecucco F. Role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 659282.
55. Ruddy J.M., Ikonomidis J.S., Jones J.A. Multidimensional Contribution of Matrix Metalloproteinases to Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Multiple Mechanisms of Inhibition to Promote Stability. *J Vasc Res*. 2016; 53(1-2): 1-16. <https://doi.org/10.1159/000446703>
56. Levin M., Udi Y., Solomonov I., Sagi I. Next generation matrix metalloproteinase inhibitors - Novel strategies bring new prospects. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017; 1864(11 Pt A): 1927-39.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.06.009>
57. Amar S., Minond D., Fields G.B. Clinical implications of compounds designed to inhibit ECM-modifying metalloproteinases. *Proteomics*. 2017; 17(23-24).
58. Fields G.B. Mechanisms of action of novel drugs targeting angiogenesis-promoting matrix metalloproteinases. *Front Immunol*. 2019; 10: 1278. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01278>
59. Reznik E.V., Krupnova E.S., Bilinskaya M.A., Yasnovskaya A.A., Nikitin I.G., Perexodov S.N. Matrix metalloproteinases, their inhibitors and inflammatory markers in patients with chronic heart failure. *Russkij meditsinskiy zhurnal*. 2023; 9: 12-7.
[https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Matriksnye_metalloproteiny_ih_ingibitory_i_markery_vospaleniya_u_pacientov_s_hronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnostyyu_\(in_Russian\)](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Matriksnye_metalloproteiny_ih_ingibitory_i_markery_vospaleniya_u_pacientov_s_hronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnostyyu_(in_Russian))

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

60. Chang M. Matrix metalloproteinase profiling and their roles in disease. *RSC Adv.* 2023; 13, 6304-16.
61. Sven H., Stefan L. Matrix metalloproteinases at a glance. *J Cell Sci.* 2024; 137(2): jcs261898. <https://doi.org/10.1242/jcs.261898>

Сведения об авторах:

Изможерова Надежда Владимировна, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; гл. внештатный специалист-клинический фармаколог Минздрава Свердловской области, e-mail: nadezhda_izm@mail.ru;

Шамбатов Мураз Акбар оглы, ассистент каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: shambatovma@gmail.com;

Попов Артем Анатольевич, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: art_porov@mail.ru;

Кожевникова Алиса Кирилловна, студентка 5 курса института клинической медицины ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: kozhevnikovaalisa286@gmail.com;

Мелькова Анастасия Викторовна, студентка 5 курса института клинической медицины ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: nastya.melk2002@gmail.com