

## ДИНАМИКА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ПОДЪЁМОМ ST

В.А. Суроедов, А.А. Пироженко, К.В. Баркова, А.А. Симкина, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** изучение динамики матриксной металлопротеиназы 9 (ММ-9) у пациентов с коморбидной патологией, перенёвших инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST в течение трёх лет. **Материалы и методы:** включены больные обоих полов старше 18 лет. Все они подписали информированные согласия на участие в исследовании. Критериями включения были острый инфаркт миокарда с подъёмом ST (ИМпST), ЧКВ и имплантирование 1–2 стентов в левую коронарную артерию, наличие АГ, СД 2 типа. Не включались пациенты младше 18 лет и старше 80 лет с сахарным диабетом 1 типа, наличием онкологических заболеваний на момент исследования или в анамнезе, хронической обструктивной болезнью лёгких, хроническими вирусными инфекциями. Все диагнозы были установлены согласно актуальным клиническим рекомендациям. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, во вторую группу были включены пациенты, перенёвшие острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, у которых имелась артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа. Для оценки содержания ММР-9 была использована сыворотка. Использовался стандартный тест-набор ("Cloud-CloneCorp.", Китай) в соответствии с инструкцией. Расчёты проводились с использованием электронных таблиц Excel и пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoftInc.) США. **Результаты:** при изучении уровня металлопротеиназы 9 в течение 3 лет у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда, было выявлено, что уровень ММР-9 был статистически значимо выше у пациентов в момент госпитализации, далее снижался к первому году после индексного события и стал сопоставим с пациентами, не имевшими ИМ. Через 36 месяцев от начала исследования пациенты, перенёвшие инфаркт миокарда, имеют статистически значимо более высокие уровни матриксной металлопротеиназы 9 по сравнению со своими значениями к концу первого года, однако эти данные сопоставимы с уровнем ММР-9 у пациентов первой группы. Уровень ММР-9 в первой группе сопоставим на всех временных этапах наблюдения. **Заключение:** маркер воспаления ММР-9 при определённых условиях может служить хорошим предиктором для прогноза летальных исходов и повторных ОИМ у пациентов, перенесших ОИМ.

**Ключевые слова:** матриксная металлопротеиназа 9, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа.

**Для цитирования:** Суроедов В.А., Пироженко А.А., Баркова К.В., Симкина А.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Динамика матриксной металлопротеиназы 9 у коморбидных пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъёмом ST. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(1):53-60. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-53-60

**Контактное лицо:** Анна Александровна Пироженко, pirozhenkoanna85@gmail.com

## DYNAMICS OF MATRIX METALLOPROTEINASE 9 IN COMORBID PATIENTS WHO HAD MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST ELEVATION

V.A. Syroedov, A.A. Pirozhenko, K.V. Barkova, A.A. Simkina, L.A. Khaisheva, S.V. Shlyk

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** to study for three years the dynamics of matrix metalloproteinase 9 in patients with comorbid pathology who had suffered a myocardial infarction with ST segment elevation. **Materials and methods:** the study included patients of both sexes older than 18 years. All of them signed an informed consent for participation in the study. The inclusion criteria, in addition to signing informed consent for participation in the study, were acute myocardial infarction with ST elevation (STEMI), PCI and implantation of 1–2 stents into the left coronary artery, the presence of hypertension, type 2 diabetes mellitus. Patients younger than 18 years and older than 80 years with type 1 diabetes mellitus, the presence of oncological diseases at the time of the study or in the anamnesis, chronic obstructive pulmonary disease, chronic viral infections were not included. All

diagnoses were established according current clinical recommendations. The patients were divided into two groups. The first group included patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus, the second group included patients who had suffered acute myocardial infarction with ST segment elevation, who had arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Serum was used to assess the content of matrix metalloproteinase 9. A standard test kit was used ("Cloud-Clone Corp.", China) in accordance with the instructions. The calculations were carried out using Excel spreadsheets and the statistical software package Statistica 10 (StatSoftInc.) USA. **Results:** when studying the level of metalloproteinase 9 for 3 years in patients who had suffered a myocardial infarction, it was found that the level of MMP-9 was statistically significantly higher in patients at the time of hospitalization, then decreased by the first year after the index event and became comparable with patients who did not have MI. After 36 months from the start of the study, patients who had suffered a myocardial infarction had statistically significantly higher levels of matrix metalloproteinase 9, compared with their values by the end of the first year, however, these data are comparable to the level of MMP-9 in patients of the first group. The level of MMP-9 in the first group is comparable at all time stages of observation. **Conclusion:** the inflammatory marker MMP-9, under certain conditions, can serve as a good predictor for predicting fatal outcomes and repeated AMI in patients who have undergone MI.

**Keywords:** matrix metalloproteinase 9, arterial hypertension, myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus.

**For citation:** Syroedov V.A., Pirozhenko A.A., Barkova K.V., Simkina A.A., Khaishcheva L.A., Shlyk S.V. Dynamics of matrix metalloproteinase 9 in comorbid patients who had myocardial infarction with ST elevation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):53-60 DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-53-60

**Corresponding author:** Anna A. Pirozhenko, pirozhenkoanna85@gmail.com

## Введение

По данным статистики, не первый год сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения вносят наиболее весомый вклад в смертность и инвалидизацию пациентов не только в Российской Федерации (РФ), но и за её пределами [1].

Одним из главных отличий медицины XXI в. является то, что многие заболевания, в том числе и ССЗ, утрачивают свой моноэтиологический характер, приобретая признаки коморбидности [2]. Артериальная гипертензия (АГ) сама по себе является крайне важной медико-социальной проблемой из-за высокой распространённости и неблагоприятного влияния на прогноз [3,4].

По результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, сахарный диабет (СД) является основной коморбидной патологией у пациентов с АГ, составляя около 14%, что значительно выше, чем в общей популяции. Обращает на себя внимание тот факт, что 5,2% лиц с АГ не знают о наличии у них СД [5,6]. Около 60% пациентов с диагностированным СД имеют повышенный уровень АД. Обе патологии (АГ и СД) взаимно отягощают течение друг друга, и более 50% смертей у больных СД обусловлены сердечно-сосудистой патологией [7].

При наличии инсулинорезистентности развивается повреждение эндотелия и нарушаются его функции. Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) среди пациентов с СД составляет 39%, при наличии двух патологических состояний СД и АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается от 2 до 4 раз, и напрямую зависит от длительности персистирования СД [8].

В настоящее время ведётся активный поиск новых прогностически значимых маркеров, как

инструментальных, так и лабораторных, раннего сердечно-сосудистого повреждения для выделения пациентов наиболее угрожаемых по развитию ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе и без клинической манифестации ССЗ [9].

Матриксная металлопротеиназа 9 (ММП-9) является независимым предиктором ССЗ и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ИБС. В нормальной сосудистой стенке обнаруживаются только матриксная металлопротеиназа 2 (ММП-2), тогда как большинство других матриксных металлопротеиназ определяются только в атероме. ММП-9 является маркером воспаления и фиброза эндотелия, отражающим состояние эндотелия в настоящее время, однако по повышенному уровню ММП-9 судить о перенесённых ранее острых ССО затруднительно. В настоящий момент остаётся неизвестной роль ММП-9 и её ингибитора (тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (ТИМП-1)) на ранних доклинических стадиях атеросклероза [10].

ММП относятся к семейству цинк- и кальций-зависимых протеолитических эндопептидаз [11]. С помощью баланса ММП/ТИМП поддерживается должный уровень активности ММП, нарастающая активность ММП лежит в основе многих патологических процессов [12].

**Цель исследования** — изучить динамику ММП-9 в течение трёх лет у пациентов с коморбидной патологией, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

## Материалы и методы

Нами проведено проспективное когортное исследование с набором пациентов в 2017–2019 гг.

и сроком наблюдения не менее 36 месяцев на базе клиник Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) и городской больницы скорой медицинской помощи города Ростова-на-Дону. В исследовании принимали участие пациенты обоих полов старше 18 лет. Условиями для включения в исследование было наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании, острый инфаркт миокарда с подъёмом ST (ИМпST), ЧКВ и имплантирование 1-2 стентов в левую коронарную артерию, наличие АГ, СД 2 типа. В исследование не включались пациенты младше 18 лет и старше 80 лет с сахарным диабетом 1 типа, наличием онкологических заболеваний на момент исследования или в анамнезе, хронической обструктивной болезнью лёгких, хроническими вирусными инфекциями.

В первую группу вошли пациенты с наличием СД 2 типа и АГ (55 пациентов). Во вторую группу включены пациенты с АГ, сахарным диабетом и перенесённым ИМпST, всего 69 пациентов.

Диагноз АГ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 г.). Диагноз АГ верифицировали с использованием клиничко-анамнестических данных, результатов физикального, лабораторного и инструментального исследований при уровне АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. не менее, чем при трёхкратном измерении на двух руках. Критериями высокого нормального АД рассматривали уровень АД 130–139/85–89 мм рт. ст.

Диагноз СД верифицировали с использованием клиничко-анамнестических данных, результатов физикального, лабораторного и инструментального исследований в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (2019 г.). Повышенный уровень глюкозы расценивался как глюкоза венозной крови натощак более 6,1 ммоль/л, уровень HbA1c — более или равно 6,5 % (Дедов И.И., 2019).

В исследование включали пациентов с острым инфарктом миокарда со стойким подъёмом сегмента ST на ЭКГ 1 и 2 типа, не связанным с ЧКВ или операцией аортокоронарного шунтирования, обратившихся за помощью в кардиологические отделения больницы. Все больные, включённые в исследование, ранее получали базисную терапию, которая была максимально унифицирована и соответствовала стандартам, включала бета-адреноблокаторы, дезагреганты, статины, периферические вазодилататоры, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Диагноз ИМ выставлялся в соответствии с клиническими рекомендациями «Острый ин-

фаркт миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы» (2020г.). Для постановки диагноза ИМ учитывались изменения на ЭКГ, характерные для ишемии миокарда, и повышение содержания в крови биомаркеров некроза миокарда (МВ-КФК, тропонин Т и тропонин I), которое как минимум однократно превышало 99-й перцентиль значений верхней референсной границы у здоровых лиц без исходного повышения уровня сердечного тропонина в крови.

Мультиморбидность определялась как наличие двух или более хронических (или рецидивирующих) состояний/заболеваний.

Для оценки содержания ММР-9 использовали сыворотку, применяли стандартный тест-набор ("Cloud-CloneCorp.", Китай) в соответствии с инструкцией. Микропланшет в наборе сорбирован антителами, канъюгированными с биотином и специфичными к ММР-9. Образцы сыворотки и стандарты добавляли в определённые лунки планшета. Затем авидин, канъюгированный с пероксидазой хрена, добавляли в каждую лунку планшета и проводили инкубацию. После добавления субстратного раствора тетраметилбензидина цвет изменяется только в лунках, содержащих ММР-9, антитела с биотином и авидин с пероксидазой хрена. Ферментативная реакция прекращается добавлением стоп-реагента. Интенсивность окраски раствора измеряли как оптическую плотность на автоматическом фотометре вертикального сканирования (Multiskan FC 1/00/79) при длине волны 450 нм. Строили калибровочную кривую, по которой находили искомые уровни ММР-9 в образцах сыворотки.

Расчёты проводились с использованием электронных таблиц Excel и пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc.) США. Большинство численных показателей не имели нормального распределения, поэтому использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Если значимость различий по этому критерию отсутствовала ( $p > 0,05$ ), попарное 2-х стороннее сравнение средних рангов не проводилось. Связанные группы сравнивались с применением критерия Вилкоксона. Численные данные представлены медианой, первым и третьим квартилем Me (Q1; Q3). Распределение долей качественных данных проводилось с использованием критерия Хи квадрат или точного двустороннего критерия Фишера. Пороговый уровень значимости составлял  $p < 0,05$ . Зависимость между численными показателями иллюстрировалась значением коэффициента корреляции r Спирмена. Для оценки использования показателей в качестве предиктора исхода применялся ROC анализ с оценкой показателя AUC (площади под кривой).

## Результаты

Средний возраст пациентов второй группы, которые имели перенесённый ИМпST, был статистически значимо выше, чем в первой группе, как в целом по группе, так и среди мужчин и женщин. Среди всех пациентов преобладали пациенты мужского пола.

Включённые в исследование пациенты не имели значимых различий по полу, фактору курения, уровню ЧСС, статистически значимые различия были выявлены по степени АГ, наличию отягощённого сердечно-сосудистого анамнеза и возрасту пациентов.

На момент включения маркеры некроза миокарда (МВ-КФК и Тропонин I) статистически достоверно были выше во II группе по сравнению с I группой, статистически значимо выше был уровень общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов II группы, различий по скорости клубочковой фильтрации (ЕРІ) и остальным показателям липидного профиля выявлено не было. Что интересно, уровень АД был статистически значимо выше у пациентов, не имеющих перенесённого ИМ. Вероятно, госпитализация и терапия ИМ привели к снижению цифр АД. По стратификации риска все пациенты были сопоставимы и

Таблица 1

## Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Группы		р
	I группа, n=55 (АГ+СД)	II группа, n=69 (АГ+ИМпST+СД)	
Возраст, лет, Ме (Q1; Q3)	53 [47; 58]	61,0 [55; 66]	P<0,0001
Мужчины, n (%)	31 [56,4%]	47[68,1%]	P=0,067
Женщины, n (%)	24[43,6%]	22[31,9%]	
Возраст мужчин, (лет) Ме (Q1; Q2)	52 [47;59]	60,0[54;66]	P<0,0001
Возраст женщин, (лет) Ме (Q1; Q2)	53[43;58]	61,0[59;72]	P=0,0001
Отягощённый сердечно-сосудистый анамнез, n(%)	44[80,0%]	17 [51,5%]	P=0,004
Курящие, n (%)	23[41,8%]	24[34,8%]	P=0,15
САД при поступлении Ме (Q1; Q2) (мм рт. ст.)	160[130;185]	140[120;150]	p<0,0001
ДАД при поступлении Ме (Q1; Q3) (мм рт. ст.)	100[80;105]	88[75;110]	p<0,0001
ЧСС Ме (Q1; Q3)	76 [67;86]	77 [63;82]	P=0,74
1 степень АГ 140-159/90-99 (мм рт. ст.)	9 [16,4%]	10 [14,5%]	p=0,0008
2 степень АГ 160-179/100-109(мм рт. ст.)	9 [16,4%]	13 [18,8%]	
3 степень АГ ≥180/110 (мм рт. ст.)	37 [67,3%]	46 [66,7%]	
МВ-КФК	7,2 [3,0;10,2]	78,0 [28,7;96,9]	p<0,0001
Количественный тропонин I	0,3[0,2;0,4]	123,0 [25,7;153,0]	p<0,0001
ОХС	4,6[4,0;5,7]	5,8 [4,5;6,4]	p=0,012
ЛПНП	2,8 [2,2;3,7]	3,5[2,4;4,7]	p=0,020
ЛПВП	1,2[1,0;1,5]	1,3[1,0;1,6]	p=0,76
ТГ	2,0[1,3;2,7]	1,6 [1,2;2,7]	p=0,79
ИА (индекс атерогенности)	2,8[2,2;3,9]	3,2 [2,5;3,9]	p=0,21
СКФ	71,0[58,0;80,0]	69 [56;84]	p=0,70

**Примечание:** р — значимость различий сравниваемых групп, критерий Краскела–Уоллиса.



имели очень высокий риск развития ССЗ. Клиническая характеристика обследованных пациентов приведена в таблице 1.

Для категориальных данных сравнение между группами проводилось с использованием критерия  $\chi^2$ .

При изучении уровня ММР-9 в течение 3 лет наблюдения у пациентов, перенёсших ИМ, нами получены данные о том, что уровень ММР-9 был статистически значимо выше в момент поступления пациентов, далее снизился к первому году после индексного события и стал сопоставим с пациентами, не имевшими ИМ. Через 36 месяцев от начала исследования пациенты с ИМ в анамнезе имели статистически значимо более высокие уровни ММР-9 по сравнению со значениями к концу первого года, однако эти данные сопоставимы с уровнем ММР-9 у пациентов первой группы. Уровень ММР-9 в первой группе сопоставим на всех временных этапах наблюдения (табл. 2).

За конечные точки в нашем исследовании были приняты следующие события, которые произошли в течение наблюдения: летальные исходы больных, развитие острого коронарного синдрома (ОКС), острого нарушения мозгового

кровообращения (ОНМК). За период наблюдения пациенты первой группы не имели летальных исходов на стационарном этапе, но через год и три было зарегистрировано 2 (3,6%) и 5 (9,1%) летальных исходов соответственно. В то же время в группе с ИМ+АГ+СД на стационарном этапе умерло 5 (2,7%) пациентов, к концу 1-го года умерло 10 (14,5%), а к концу 3-го года — 15 (21,7%) пациентов, что статистически значимо выше.

По развитию ОКС и ОНМК показатели пациентов второй группы оказались тоже статистически значимо выше. У пациентов II группы через 12 месяцев наблюдения было зарегистрировано 7 (10,1%) случаев ОКС и 4 (5,8%) случая развития ОНМК. Вместе с тем на протяжении того же периода наблюдения у пациентов I группы было выявлено 3 (5,5%) случая развития ОКС и не было выявлено случаев развития ОНМК.

Через 3 года наблюдения у пациентов I группы было зарегистрировано 3 случая ОНМК, новых эпизодов ОКС не выявлялось. У пациентов II группы были зарегистрированы новые случаи ОКС и ОНМК, количество ОКС через 3 года наблюдения возросло до 10 (14,5%), а ОНМК до 7 (10,1%). Частота развития сердечно-сосудистых

Таблица 2

### Показатели ММР-9 в группах пациентов на протяжении всего периода наблюдения

Показатели	Группы		Р
	I группа, n=55 (АГ+СД)	II группа, n=67 (АГ+ИМ+СД)	
ММР-9 исход	167,2 [168,3; 247,0]	301,0 [248,3; 324,7]	P<0,0001
ММР-9 через 1 год	133,2 [143,8; 237,5]	117,4 [94,5; 158,4]	P<0,0001
ММР-9 через 3 года	143,8 [117,3; 234,8]	165,6 [30,6; 189,2]	P<0,0001

**Примечание:** р — значимость различий сравниваемых групп, критерий Краскела-Уоллиса.

Таблица 3

### Конечные точки и осложнения у пациентов, включённых в исследование на протяжении всего периода наблюдения

Конечные точки и осложнения	I группа, n=55 (%)	II группа, n=69 (%)	
Летальный исход стационарный этап	0 (0,0%)	5 (7,2%)	0,68
Летальный исход, 12 мес.	2 (3,6%)	10 (14,5%)	0,73
Летальный исход, 36 мес.	5 (9,1%)	15 (21,7%)	0,54
ОКС, 12 мес.	3 (5,5%)	7 (10,1%)	0,59
ОКС, 36 мес.	3 (5,5%)	10 (14,5%)	0,76
ОНМК, 12 мес.	0 (0%)	4 (5,8%)	0,52
ОНМК, 36 мес.	3 (5,5%)	7 (10,1%)	0,62

**Примечание:** сравнения групп по частоте встречаемости фактора осуществлялись с помощью точного критерия Фишера.

Таблица 4

**Уровень матриксной ММР-9 в зависимости от наличия конечных точек во время наблюдения в течение 36 месяцев**

Показатель	Группы		
	Отсутствие летального исхода	Наличие летального исхода	p
ММР-9 исходно	305 (259; 328)	143 (119; 146)	0,0001
ММР-9 1 год	112,5 (86,1; 135,4)	115,7 (103,7; 137,2)	0,60
	Отсутствие ОКС 1 год	Наличие ОКС 1 год	
ММР-9 исходно	303 (213; 328)	265 (143; 312)	0,20
	Отсутствие ОКС 3 года	Наличие ОКС 3 года	
ММР-9 1 год	299 (184; 326)	314 (207; 342)	0,792
	Отсутствие ОНМК 1 год	Наличие ОНМК 1 год	
ММР-9 исходно	299 (200; 328)	316 (143; 326)	0,893
	Отсутствие ОНМК 3 года	Наличие ОНМК 3 года	
ММР-9 1 год	113 (92; 136)	116 (75; 137)	0,974

### Обсуждение

событий у пациентов I и II групп представлена в таблице № 3. Летальные исходы, ОКС и ОНМК приведены по нарастающей, то есть летальный исход 3-го года всего — это умершие при поступлении и умершие за следующие 3 года наблюдения. Как видно из анализа таблицы, статистически достоверных различий по данным показателям не обнаружено.

С целью проверки возможности прогнозирования исхода на основании показателей уровня ММР-9, пациенты были разделены на тех, у кого были зарегистрированы конечные точки, и на тех, у кого конечные точки не регистрировались (табл. 4).

При анализе исходного уровня ММР-9 были выявлены значимые различия у пациентов с зарегистрированным летальным исходом на стационарном этапе, уровень ММР-9 был статистически значимо выше, чем у выживших. При дальнейшем анализе ММР-9 через год и через три года у пациентов перенесших ОНМК и ОКС в разные периоды наблюдения статистически значимых различий выявлено не было.

Нами было выявлено, что для прогноза летального исхода в различные сроки можно использовать исходное значение ММР для прогноза на год, однако значение ММР-9 на конец первого года после ОИМ для прогноза исхода на следующие 2 года не являются прогностически важными. Как видно из данных таблицы прогнозирования, ОКС и ОНМК по уровню ММР-9 у данной когорты пациентов также невозможно.

Группа металлопротеиназ (ММР) занимает важную позицию в формировании таких процессов, как морфогенез, резорбция, ремоделирование тканей, ангиогенез. ММР относятся к группе протеолитических ферментов. Они влияют на разрушение белковых компонентов межклеточного матрикса (коллагена, эластина, фибронектина, гликозаминогликанов) [13]. С учётом значительной роли ММР в процессе неоваскуляризации определение концентрации некоторых из них в плазме помогут определить различные процессы, происходящие при микро- и макроангиопатиях у пациентов с ССЗ на любом этапе сердечно-сосудистого континуума (фоне изменений в сосудистом русле в связи с АГ, ИБС). Увеличение концентрации ММР-9 может наблюдаться при описанных состояниях и приводить к локальной деградации межклеточного матрикса и провоцированию острых патологических процессов, в том числе и ремоделирования [14]. Также повышение концентрации ММР приводит к разрушению коллагена интимы и внутренней базальной мембраны, что может приводить к разрушению атеросклеротических бляшек. Таким образом, увеличение концентрации ММР влияет на прогрессирование атеросклероза, дестабилизацию бляшек, ремоделирование сосудистого русла (за счёт деградации различных белковых компонентов) [15].

Характер ремоделирования миокарда после перенесённого ИМ зависит от степени пораже-

ния артериального русла, выраженности воспалительного ответа и многих других процессов, которые происходят во время формирования рубцовой зоны. Уровень ММР-9 в значительной степени может отражать активность данных процессов [16]. В ответ на повреждение кардиомиоцитов запускается ряд защитных механизмов — воспаление, пролиферация и созревание клеток. Каждый из них вносит свой вклад во временные изменения уровней ММР-9 в миокарде. ММР-9 в зоне формирования рубца секретируются различными клетками: нейтрофилами, макрофагами, эндотелиальными клетками, повреждёнными кардиомиоцитами и фибробластами [17]. Процессы, происходящие в некротизированном и ишемизированном миокарде, делают ММР-9 ключевыми медиаторами в прогрессирующем ремоделировании миокарда ЛЖ [18].

Маркер воспаления ММР-9 при определённых условиях может служить хорошим предиктором для прогноза летальных исходов и повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ.

Недостатки исследования — отсутствие группы здоровых добровольцев.

### Выводы:

1) У пациентов с АГ и СД, перенёсших ИМ с подъёмом сегмента ST, определяется статистически значимо более высокий уровень ММР-9 по сравнению с показателем у пациентов с АГ и СД без ИМ. Вместе с тем через 12 и 36 месяцев уровень ММР-9 у пациентов I и II групп имеет сопоставимые значения.

2) Исходный уровень ММР-9 у пациентов, имеющих инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, может быть использован для прогноза развития летального исхода в течение первых 12 месяцев после индексного события.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вилков В.Г., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., и др. Распространенность артериальной гипотензии в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2497. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2497
2. Сергиенко И.В., Малышев П.П., Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Аншелес А.А., Халимов Ю.Ш. *Атеросклероз и ожирение. Учебное пособие для медицинских вузов*. Москва; 2021.
3. Дроботья Н.В., Арутюнян Л.В., Пироженко А.А., Калтыкова В.В. Взаимосвязь полиморфизма генов с характером поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):22-27. doi: 10.21886/2712-8156-2020-1-2-22-27
4. Petelina TI, Musikhina NA, Gapon LI, Kuznetsov VA, Gorbatenko LA, Emeneva IV. Specific parameters of lipid spectrum and markers of vascular inflammation in patients with stable angina and significant coronary artery stenosis with or without diabetes mellitus type 2. A prospective follow-up after angioplasty. *Integrative Obesity and Diabetes*. 2017;3(2):1-8 doi: 10.15761/IOD.1000175.
5. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). *Системные гипертензии*. 2017;14(2):29–35. doi: 10.26442/SG29179
6. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
7. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Ротарь О.П., и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2018;15(1):56–62. doi: 10.26442/2075-082X\_15.1.56-62
8. Emdin CA, Anderson SG, Woodward M, Rahimi K. Usual Blood Pressure and Risk of New-Onset Diabetes: Evidence From 4.1 Million Adults and a Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1552-1562. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.059
9. Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):4–10. doi: 10.17116/terarkh20168814-10
10. Tang L, Peng H, Xu T, Wang A, Wang G, Tong W, et al. Association of biomarkers of inflammation with dyslipidemia and its components among Mongolians in China. *PLoS One*. 2014;9(2):e89023. doi: 10.1371/journal.pone.0089023
11. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(1):113-125. eLIBRARY ID: 17837799

12. Cieplak P, Strongin AY. Matrix metalloproteinases – From the cleavage data to the prediction tools and beyond. *BiochimBiophys Acta*. 2017;pii:S0167-4889(17)30064-2. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.010
13. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Жито А.В. Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2го типа и без него. *Кардиология*. 2019;59(5):61-66. doi: 10.18087/cardio.2019.5.10258
14. Шадрин А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л., Кушлинский Н.Е. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):266–279. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
15. Шерстенникова А.К., Кашутин С.Л., Николаев В.И., Хлопина И.А. Уровень экспрессии молекул адгезии на лимфоцитах в зависимости от размеров их цитоплазмы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(3):170-172. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-3-170-172
16. Alp E., Yilmaz A., Tulmac M., Dikmen A.U., Cengel A., Yalcin R., et al. Analysis of MMP-7 and TIMP-2 gene polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction: A Turkish case-control study. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2017;33:78–85. doi: 10.1016/j.kjms.2016.12.002
17. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:475. doi: 10.3389/fimmu.2017.00475
18. Goh VJ, Le TT, Bryant J, Wong JI, Su B, Lee CH, et al. Novel Index of Maladaptive Myocardial Remodeling in Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):e006840. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006840

#### Информация об авторах

**Суроедов Владислав Александрович**, аспирант кафедры терапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Пироженко Анна Александровна**, к.м.н., доцент кафедры терапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2571-4988, e-mail: pirozhenkoanna85@gmail.com

**Баркова Ксения Витальевна**, студентка 6 курса ЛПФ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Симкина Анна Александровна**, студентка 6 курса ЛПФ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Хаишева Лариса Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры терапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru.

**Шлык Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-3070-8424, e-mail: sshlyk@mail.ru.

#### Information about the authors

**Vladislav A. Suroedov**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Anna A. Pirozhenko**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2571-4988, e-mail: pirozhenkoanna85@gmail.com.

**Ksenia V. Barkova**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Anna A. Simkina**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Larisa A. Khaisheva**, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru.

**Sergey V. Shlyk**, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-3070-8424, e-mail: sshlyk@mail.ru.

Получено / Received: 07.02.2023

Принято к печати / Accepted: 06.03.2023