Возраст-ассоциированный уровень маркеров фиброза миокарда и хемокинов у пациентов с острым коронарным синдромом

Осипова О. А.¹, Головин А. И.¹, Белоусова О. Н.¹, Землянский О. А.¹, Голивец Т. П.¹, Константинов С. Л.²

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Белгород;

²ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Белгород, Россия

Цель. Изучить возраст-ассоциированные особенности концентрации маркеров фиброза и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) в момент манифестации.

Материал и методы. Обследовано 140 больных ОКСпST в момент манифестации. В зависимости от возраста больные были разделены на группы: 42 человека — среднего возраста, 50 — пожилого, 48 — старческого. Контрольную группу (КГ) составили 20 человек без сердечно-сосудистой патологии. Уровень металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), MCP-1 определяли методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка проведена с использованием программного обеспечения «MATLAB 2020».

Результаты. Установлено, что у больных ОКСпST в момент манифестации уровень ММП-9 у больных в среднем возрасте выше, чем в КГ в 2,9 раза ($p < 0,001$), пожилым — в 4,1 раза ($p < 0,001$), старческом — в 6 раз ($p < 0,001$). Обнаружена сильная прямая связь между возрастом и уровнем ММП-9 ($r = 0,86088$, $p < 0,001$). Уровень ТИМП-1 был выше у всех больных ($p < 0,05$) по сравнению с КГ, выявлена сильная прямая взаимосвязь между уровнем ММП-9 и ТИМП-1 ($r = 0,7801$; $p < 0,01$). Соотношение ММП-9/ТИМП-1 было выше в группе лиц среднего возраста на 85,7% ($p < 0,05$), пожилого — в 1,2 раза ($p < 0,001$), старческого — в 2,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с КГ. MCP-1 был повышен во всех возрастных группах ($p < 0,001$). Обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем MCP-1 и ММП-9 ($r = 0,726$, $p < 0,001$).

Заключение. У больных ОКСпST в момент манифестации выявлено возраст-ассоциированное увеличение по сравнению с контро-

лем концентрации ММП-9 и соотношения ММП-9/ТИМП-1, что свидетельствует о преобладании маркера деградации межклеточного матрикса у больных с ОКС, при этом повышение уровня ММП-9, возможно, индуцировано хемокином MCP-1.

Ключевые слова: маркеры фиброза миокарда, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников кафедры иностранных языков и профессиональной коммуникации Института межкультурной коммуникации и международных отношений Григоренко Н. В. и Мережку А. А. за помощь в создании текста данной статьи.

Поступила 05/07-2021

Рецензия получена 07/07-2021

Принята к публикации 15/07-2021

Для цитирования: Осипова О. А., Головин А. И., Белоусова О. Н., Землянский О. А., Голивец Т. П., Константинов С. Л. Возраст-ассоциированный уровень маркеров фиброза миокарда и хемокинов у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2985. doi:10.15829/1728-8800-2021-2985

Age-associated level of myocardial fibrosis markers and chemokines in patients with acute coronary syndrome

Osipova O. A.¹, Golovin A. I.¹, Belousova O. N.¹, Zemlyansky O. A.¹, Golivets T. P.¹, Konstantinov S. L.²

¹National Research University "Belgorod State University". Belgorod; ²St. Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital. Belgorod, Russia

Aim. To study age-related specifics of the concentration of fibrosis markers and monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (STE-ACS).

Material and methods. A total of 140 STE-ACS patients were examined. Depending on the age, participants were divided into following groups: middle age — 42 patients, elderly — 50 patients, senile — 48 patients. The control group (CG) consisted of 20 people

without cardiovascular disease. The level of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), MCP-1 was determined by enzyme immunoassay. Statistical processing was carried out using the MATLAB 2020 software.

Results. It was found that in STE-ACS patients, the MMP-9 level in middle-aged patients is 2.9 times higher than in the CG ($p < 0,001$), elderly — 4.1 times ($p < 0,001$), senile — 6 times ($p < 0,001$). A strong

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

Тел.: 8 (915) 575-89-69

[Осипова О. А.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Головин А. И. — аспирант 2 курса Медицинского института, ORCID: 0000-0002-2722-7702, Белоусова О. Н. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6862-0829, Землянский О. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-9946-3675, Голивец Т. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-5308-8072, Константинов С. Л. — зав. кардиологическим отделением № 2, ORCID: 0000-0001-8876-0343].

direct relationship was found between age and MMP-9 level ($r=0,86088$, $p<0,001$). The TIMP-1 level was higher in all patients ($p<0,05$) compared with CG. A strong direct relationship was found between levels of MMP-9 and TIMP-1 ($r=0,7801$; $p<0,01$). The MMP-9/TIMP-1 ratio was higher in the group of middle-aged people by 85,7% ($p<0,05$), elderly — 1,2 times ($p<0,001$), senile — 2,3 times ($p<0,001$) compared to CG. MCP-1 was elevated in all age groups ($p<0,001$). A direct correlation was found between levels of MCP-1 and MMP-9 ($r=0,726$, $p<0,001$).

Conclusion. In STE-ACS patients, an age-associated increase in concentrations of MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 ratio was found in comparison with CG, which indicates the predominance of intercellular matrix degradation marker in patients with ACS. At the same time, MMP-9 increase is possibly induced by MCP-1.

Keywords: myocardial fibrosis markers, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, monocyte chemotactic protein-1, ST-segment elevation acute coronary syndrome.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the Department of Foreign Languages and Professional Communication

of the Institute of Cross-cultural Communications and International Relations N.V. Grigorenko and A.A. Merezko for help in creating the text.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Golovin A. I. ORCID: 0000-0002-2722-7702, Belousova O. N. ORCID: 0000-0001-6862-0829, Zemlyansky O. A. ORCID: 0000-0002-9946-3675, Golivets T. P. ORCID: 0000-0002-5308-8072, Konstantinov S. L. ORCID: 0000-0001-8876-0343.

*Corresponding author: osipova@bsu.edu.ru

Received: 05/07-2021

Revision Received: 07/07-2021

Accepted: 15/07-2021

For citation: Osipova O. A., Golovin A. I., Belousova O. N., Zemlyansky O. A., Golivets T. P., Konstantinov S. L. Age-associated level of myocardial fibrosis markers and chemokines in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2985. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2985

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИМ — инфаркт миокарда, КГ — контрольная группа, ММП — матриксные металлопротеиназы, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСnST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, MCP-1 — Monocyte Chemoattractant Protein 1 (монокитарный хемоаттрактантный белок 1).

Введение

Последние достижения в исследованиях патологии сердечно-сосудистой системы позволили по-новому взглянуть на процессы, участвующие в патогенезе острых коронарных синдромов (ОКС). Многочисленные данные свидетельствуют о том, что атеросклероз индуцирует механизмы фиброза миокарда [1-3] и оказывает дополнительное прямое влияние на его патогенез [4]. Установлено, что белками дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ) являются матриксные металлопротеиназы (ММП), при этом повышение концентрации ММП-9 в сыворотке крови связано с разрывом АСБ [5] и развитием ОКС [6, 7]. ММП-9 способны разрушать все типы белков внеклеточного матрикса, в последующем влияя на постинфарктное ремоделирование миокарда. При этом активность ММП-9 в значительной мере определяется влиянием специфического тканевого ингибитора ММП-1 (ТИМП-1) [8], а ингибирование протеолитической активности ММП осуществляется путем связывания ТИМП-1 с активным доменом фермента. Баланс между ММП и ТИМП-1 определяет фактическую активность ММП и контролирует деградацию внеклеточного матрикса. При патологических состояниях, таких как ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСnST), активность ММП увеличивается, что приводит к дисбалансу между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса, который провоцирует развитие фиброза в миокарде, увеличение жесткости миокарда, диастолическую дисфункцию, электрическую нестабильность, как

следствие — ремоделирование сердца и прогрессирование систолической сердечной недостаточности [9, 10]. В настоящее время исследования направлены на поиск возможного влияния фармакотерапии на маркеры (ключевые звенья) фиброза, и, соответственно на попытки блокировать механизмы прогрессирования ишемической хронической сердечной недостаточности [2, 11].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что разные хемокины, продуцируются и в АСБ, и могут играть активную роль как в атерогенезе, так и в дестабилизации бляшек. Одним из представителей большого семейства хемотактических цитокинов является монокитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1 — Monocyte Chemoattractant Protein 1). Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что MCP-1 активно экспрессируется в АСБ [12]. При инфаркте миокарда (ИМ) MCP-1 способствует привлечению мононуклеарных клеток, изменяя при этом фенотип моноцитов и лимфоцитов. Продукция MCP-1 индуцируется в зоне ИМ, где этот хемокин играет важную роль в заживлении некротизированной зоны миокарда, формировании интрамурального фиброза миокарда и постинфарктном ремоделировании. Установлено, что хемокины индуцируют синтез ММП-9, которая участвует в деградации матрикса [13]. В Dallas Heart Study у больных с субклиническим коронарным атеросклерозом в возрасте ≥ 65 лет уровни MCP-1 в плазме были связаны с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как: пожилой возраст, принадлежность к белой расе,

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика включенных в исследование пациентов среднего, пожилого и старческого возрастов во время манифестации ОКСпСТ в сравнении с КГ

Показатели, ед. изм.	КГ, n=20	Пациенты среднего возраста, n=42	Пациенты пожилого возраста, n=50	Пациенты старческого возраста, n=48
	1	2	3	4
Мужчины/женщины, n (%)	16 (80)/4 (20)	34 (81)/8 (19)	39 (78)/11 (22)	40 (83)/8 (17)
Средний возраст, лет	51±6	52±4	70±3	82±3
АГ в анамнезе, n (%)	14 (70)	31 (74)	36 (72)	33 (69)
АО, n (%)	3 (15)	7 (17)	8 (16)	7 (15)
ИМТ, кг/м ²	25,4 [23,3;26,7]	28,3 [25,2;30,1]	27,7 [24,3;30,4]	26,7 [25,2;29,7]
Глюкоза, ммоль/л	4,1 [3,4;5,3]	8,4 [4,5;14,6]**	8,9 [5,2;16,5]**	9,9 [6,2;17,1]**
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,5;1,6]	1,8 [0,6;4,3]	1,2 [0,4;3,2]	1,3 [0,5;3,5]
ЛНП, ммоль/л	2,2 [1,8;2,4]	3,5 [2,9;3,8]	3,4 [3,0;4,1]	3,2 [2,8;4,0]
Многососудистое поражение, %	-	25,9	38,6*	40,0*

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ИМТ — индекс массы тела, ТГ — триглицериды, ЛНП — липопротеины низкой плотности, * — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ — между группами больных.

Таблица 2

Концентрация ММП-9, ТИМП-1, МСР-1 у пациентов с ОКСпСТ среднего, пожилого и старческого возрастов (Ме [LQ; UQ])

Показатели, ед. изм.	КГ, n=20	Пациенты среднего возраста, n=42	Пациенты пожилого возраста, n=50	Пациенты старческого возраста, n=48
	1	2	3	4
ММП-9, нг/мл	36,3 [9,6;87,0]	141,3 [74,2;214,4]	184,4 [90,3;240,6]	253,3 [190,3;300,5]
p	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-4} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,05$			
ТИМП-1, пг/мл	175,4 [155,2;192,3]	360,8 [254,1;433,2]	394,4 [275,0;509,3]	361,2 [231,7;473,5]
p	$p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,01$, $p_{1-4} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$			
ММП-9/ТИМП-1	0,21 [0,06;0,45]	0,39 [0,29;0,49]	0,47 [0,34;0,58]	0,70 [0,44;0,49]
p	$p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,01$, $p_{1-4} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$			
МСР-1, пг/мл	59,7 [31,2;70,4]	100,3 [80,3;124,6]	130,5 [107,1;163,2]	153,1 [118,7;189,3]
p	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-4} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,01$, $p_{3-4} < 0,05$			

семейный анамнез ишемической болезни сердца, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет [14]. В экспериментальных исследованиях на животных установлена связь уровня МСР-1 с возрастом [15].

Цель исследования — изучить возраст-ассоциированные особенности концентрации маркеров фиброза и МСР-1 у больных ОКСпСТ в момент манифестации.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения № 2 палат реанимации и интенсивной терапии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород в 2018–2020 гг. Включено 160 человек, из которых 140 больных ОКСпСТ в возрасте 45–83 лет. ОКСпСТ диагностирован на основании, как минимум, двух критериев, подъем сегмента ST в двух и более смежных отведениях электрокардиограммы, повышение кардиоспецифических ферментов, зоны нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии. Больные ОКСпСТ разделены на 3 группы

в зависимости от возраста по классификации возрастов Всемирной организации здравоохранения. Возрастные критерии формирования групп: средний возраст — 45–59 лет, пожилой возраст — 60–74 лет, старческий возраст — 75–90 лет. В исследовании 42 пациента среднего возраста (средний возраст больных в группе составил 52 ± 4 года), 50 пациентов пожилого возраста (средний возраст 70 ± 3 года), 48 — старческого (средний возраст 82 ± 3 года). Контрольную группу (КГ) из 20 человек составили пациенты 45–59 лет (средний возраст 51 ± 6 лет) без ОКСпСТ. Сбор научных данных для статистической обработки проходил с соблюдением этических норм, с подписанием формы информированного согласия на участие в диссертационном клиническом исследовании. В таблице 1 представлена клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп больных ОКСпСТ среднего, пожилого и старческого возрастов и больных КГ.

В исследование не включались пациенты: с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными заболеваниями; с хроническими заболеваниями в стадии обострения; с острой и хронической почечной недостаточностью; с тяжелой анемией; с критическими стеноза-

ми митрального и аортального клапанов; с врожденными пороками сердца, патологией перикарда, кардиомиопатией; с перенесенными оперативными вмешательствами в ближайшие 6 мес.

Пациенты обследованы до проведения реперфузионного лечения (при поступлении в блок интенсивной терапии кардиологического отделения № 2) в течение первых двух часов после постановки диагноза ОКСнСТ. Определение концентрации ММП-9, ТИМП-1, МСР-1 проводилось с помощью иммуноферментного анализа с использованием высокочувствительных наборов High sensitivity tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (H) (ELISA Kit, США), Human MMP-9 (ELISA Kit, США), МСР-1 (МСР-1-ИФА-БЕСТ, Россия).

Статистическая обработка полученных данных была проведена на персональном компьютере с использованием программного обеспечения "MATLAB 2020". Непрерывные количественные значения представлены в виде $M \pm \sigma$ (где M — среднее выборочное, σ — среднее квадратичное отклонение), количественные показатели представлены в виде $Me [LQ; UQ]$, где Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. Сравнение групп проводилось с помощью непараметрических критериев для двух независимых выборок — Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица. Корреляционный анализ количественных величин проводили вычислением коэффициента корреляции Спирмена. Критерием статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

Показатели концентрации маркеров фиброза ММП-9, ТИМП-1, их отношение друг к другу и МСР-1 представлены в таблице 2.

При анализе полученных данных выявлены значимые различия в концентрации ММП-9 у пациентов при развитии ИМ. По сравнению с КГ у пациентов среднего возраста уровень ММП-9 был повышен в 2,9 раза ($p < 0,001$), пожилого возраста — в 4 раза ($p < 0,001$), старческого возраста — в 6 раз ($p < 0,001$). Следует отметить, что у больных пожилого возраста уровень ММП-9 был выше, чем в группе среднего возраста на 30,5% ($p < 0,05$), а у пациентов старческого возраста по сравнению с группой больных пожилого возраста на 37,4% ($p < 0,05$).

В настоящей работе установлена достоверная положительная корреляция между уровнем маркера ММП-9 и возрастом больных ОКСнСТ, определена прямая сильная взаимосвязь ($r = 0,86088$; $p < 0,001$) (рисунок 1).

Анализ результатов содержания ТИМП-1 у пациентов с ОКСнСТ в зависимости от возраста показал, что у всех больных его уровень был статистически значимо повышен по сравнению с показателями КГ ($p < 0,001$). При этом в группе пожилого возраста он был выше концентрации группы среднего возраста на 37% ($p < 0,05$), но достоверно ниже показателей группы старческого возраста на 13,5% ($p < 0,05$).

В работе установлена достоверная положительная корреляция, прямая сильная взаимосвязь

Рис. 1 Корреляционная связь уровня ММП-9 и возраста у больных ОКСнСТ.

Рис. 2 Корреляционная связь уровней ММП-9 и ТИМП-1 у больных ОКСнСТ.

Рис. 3 Корреляционная связь уровней ММП-9 и МСР-1 у больных ОКСнСТ.

($r = 0,7801$; $p < 0,01$) между уровнями маркеров ММП-9 и ТИМП-1 у больных ОКСнСТ в момент манифестации (рисунок 2).

Таким образом, у больных в момент манифестации ОКСнСТ в ответ на выделение маркера фиброза миокарда ММП-9 существенно нарастает экспрессия ТИМП-1. При этом соотношение по-

казателей ММП-9/ТИМП-1, которое используется для оценки баланса между синтезом ММП и их ингибитора, значительно превышало показатели КГ в группах среднего, пожилого и старческого возраста больных ОКСпСТ на 85,7% ($p < 0,05$), в 1,2 раза ($p < 0,001$) и в 2,3 раза ($p < 0,001$), соответственно.

Что касается уровня хемокина МСР-1, следует отметить, что в зависимости от увеличения возраста больных, в представленной работе установлено достоверное изменение. Отмечается более высокое, чем в КГ содержание МСР-1 у пациентов при наличии ОКСпСТ во всех возрастных группах ($p < 0,001$). При этом определена прямая корреляционная зависимость уровней МСР-1 и ММП-9 ($r = 0,726$, $p < 0,001$) (рисунок 3).

Обсуждение

ММП регулируют активность других протеиназ, факторов роста, хемокинов, а также опосредуют миграцию, дифференцировку, пролиферацию гладкомышечных клеток, при этом играя критическую роль в ремоделировании межклеточного матрикса посредством протеолитической деградации его компонентов. Известна важная роль ММП-9 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в связи с ее экспрессией фибробластами и эндотелиальными клетками, кардиомиоцитами, макрофагами и нейтрофилами [16]. ММП-9 принадлежат к желатиназам, и способствуют связыванию желатина и коллагена. Проведенные исследования показывают, что повышение уровня ММП-9 ассоциируется с увеличением нестабильности АСБ, а также разрыву уязвимых АСБ [17–19]. В настоящем исследовании доказана выраженная экспрессия ММП-9 у больных ОКСпСТ в момент манифестации, до проведения чрескожного коронарного вмешательства. Это согласуется с работами, показавшими, что избыточная экспрессия ММП-9 способствует подавлению заживления некроза миокарда [20]. Активность ММП-9 контролируется как посредством неактивных зимогенов, так и активных эндогенных ингибиторов [19]. Сложная система перекрестной активации ММП способна разрушить межклеточный матрикс, если жесткая регуляция ММП нарушена. ТИМП-1 регулирует активность ММП-9, образуя плотный стехиометрический комплекс в соотношении 1:1 [21].

Старение сердца представляет собой снижение функции сердца и ремоделирование миокарда. Этот процесс включает в себя снижение числа кардиомиоцитов, гипертрофию оставшихся кардиомиоцитов, пролиферацию сердечных фибробластов и накопление коллагена. Прогрессирующий фиброз является отличительным признаком старе-

ния сердца [22, 23]. Следовательно, профибротические механизмы явно усиливаются в связи со старением. В патологических условиях повышенная экспрессия ММП, недостаточно контролируемая ТИМП-1, приводит к ремоделированию сердечно-сосудистой системы и развитию фиброза [24]. В настоящей работе установлено, что соотношение показателей ММП-9/ТИМП-1 у больных ОКСпСТ значительно превышало показатели КГ и было тем выше, чем старше были пациенты. Нарушение регуляции ММП может влиять на многие физиологические процессы, такие как ангиогенез, ремоделирование сердечно-сосудистой системы, регуляция роста и гибели клеток и заживление ран [25, 26].

Установлена роль хемокина МСР-1 в раннем заживлении миокарда и позднем ремоделировании [27]. Однако на сегодня отсутствуют исследования, направленные на изучение роли МСР-1 в патогенетических механизмах деструкции межклеточного матрикса при ОКСпСТ в зависимости от возраста больных. В настоящем исследовании получены данные о том, что повышение уровня содержания МСР-1 связано с увеличением ММП-9, и, возможно, свидетельствует о хемокиновой синергии продукции маркеров фиброза. Особый интерес представляют дальнейшие исследования по изучению влияния успешного чрескожного коронарного вмешательства и длительной фармакотерапии на уровень маркеров воспаления, фиброза и ремоделирование миокарда у пациентов разных возрастных групп.

Заключение

Получены данные об особенностях в разных возрастных группах патогенетических механизмов ОКСпСТ в момент манифестации, таких как концентрации маркеров фиброза миокарда (ММП-9, ТИМП-1, их соотношения ММП-9/ТИМП-1), а также маркера воспаления (МСР-1) и их взаимосвязи. Блокада данных механизмов, которые в последующем регулируют ремоделирование миокарда, может стать одним из перспективных направлений в стратегии изучения персонализированной фармакотерапии у больных ОКСпСТ.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников кафедры иностранных языков и профессиональной коммуникации Института межкультурной коммуникации и международных отношений Григоренко Н. В. и Мережко А. А. за помощь в создании текста данной статьи.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Gach O, El HZ, Lancellotti P. Acute coronary syndrome. Rev Med Liege. 2018;73(5-6):243-50.
- Osipova OA, Gosteva EV, Chefranova ZYu, et al. Effect of therapy on the dynamics of collagen metabolism markers in older

- patients with heart failure with mid-range ejection fraction and coronary artery disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2651. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Чефранова Ж.Ю. и др. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651.
3. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes. Circ Res. 2019;4;124(1):150-60. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311098.
4. Osipova OA, Nagibina AI, Komisov AA, et al. Pathomorphological mechanisms for regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure with underlying ischemic heart disease. J Heart Failure. 2016;5(98):357-64. (In Russ.) Осипова О.А., Нагибина А.И., Комисов А.А. и др. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Журнал сердечной недостаточности. 2016;5(98):357-64. doi:10.18087/RHFJ.2016.5.2137.
5. Kumric M, Borovac JA, Martinovic D, et al. Circulating biomarkers reflecting destabilization mechanisms of coronary artery plaques: are we looking for the impossible? Biomolecules. 2021;11(6):881. doi:10.3390/biom11060881.
6. Lahdentausta L, Leskelä J, Winkelmann A, et al. Serum MMP-9 diagnostics, prognostics, and activation in acute coronary. J Cardiovasc Transl Res. 2018;11(3):210-20. doi:10.1007/s12265-018-9789-x.
7. Lahdentausta L, Sorsa T, Pesonen E, Pussinen P. The use of serum MMP-9 and TIMP-1 in acute coronary syndrome. J Cardiovasc Transl Res. 2018;11(6):526-27. doi:10.1007/s12265-018-9833-x.
8. Freitas IA, Lima NA, Silva GBD Jr, et al. Novel biomarkers in the prognosis of patients with atherosclerotic coronary artery disease. Port Cardiol (Engl Ed). 2020;39(11):667-72. doi:10.1016/j.repc.2020.05.010.
9. Osipova OA, Plaksina KG, Komiksov AA, et al. Pathogenetic mechanisms of the involvement of the intercellular matrix of the myocardium in the remodeling of the heart in patients with chronic heart failure. Scientific Bulletin of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2015;22(219):18-25. (In Russ.) Осипова О.А., Плаксина К.Г., Комисов А.А. и др. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2015;22(219):18-25.
10. Krebber MM, van Dijk CGM, Vernooij RWM, et al. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Extracellular Matrix Remodeling during Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2020;21(18):6742. doi:10.3390/ijms21186742.
11. Osipova OA, Gosteva EV, Ilnitsky AN, et al. Effect of pharmacotherapy on collagen metabolism in elderly patients with heart failure and intermediate ejection fraction. Advances in gerontology. 2020;33(5):956-63. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Ильницкий А.Н., и др. Влияние фармакотерапии на обмен коллагена у больных старческого возраста с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса. Успехи геронтологии. 2020;33(5):956-63. doi:10.34922/AE.2020.33.5.018.
12. Franco-Peláez JA, Martín-Reyes R, Pello-Lázaro AM, et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Is an Independent Predictor of Coronary Artery Ectasia in Patients with Acute Coronary Syndrome. J Clin Med. 2020;9(9):3-37. doi:10.3390/jcm9093037.
13. Rajani SF, Imani A, Faghihi M, et al. Post-infarct morphine treatment mitigates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of ischemia-reperfusion. Eur J Pharmacol. 2019;847:61-71. doi:10.1016/j.ejphar.2019.01.023.
14. Gregg LP, Tio MC, Li X, et al. Association of Monocyte Chemoattractant Protein-1 with Death and Atherosclerotic Events in Chronic Kidney Disease. Am J Nephrol. 2018;47(6):395-405. doi:10.1159/000488806.
15. Spinetti G, Wang M, Monticone R, et al. Rat aortic MCP-1 and its receptor CCR2 increase with age and alter vascular smooth muscle cell function. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(8):1397-402. doi:10.1161/01.ATV.0000134529.65173.08.
16. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. Progress in Molecular Biology and Translational Science. 2017;147:75-100. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
17. Provenzano M, Andreucci M, Garofalo C, et al. The Association of Matrix Metalloproteinases with Chronic Kidney Disease and Peripheral Vascular Disease: A Light at the End of the Tunnel? Biomolecules. 2020;10(1):154. doi:10.3390/biom10010154.
18. Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hijnen DJ, et al. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1, 2 and 9 in the human coronary artery. Atherosclerosis. 2000;150:245-53. doi:10.1016/S0021-9150(99)00371-8.
19. Eckhard U, Huesgen PF, Schilling O, et al. Active site specificity profiling of the matrix metalloproteinase family: Proteomic identification of 4300 cleavage sites by nine MMPs explored with structural and synthetic peptide cleavage analyses. Matrix Biol. 2016;49:37-60. doi:10.1016/j.matbio.2015.09.003.
20. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, et al. Collagen degradation and MMP9 activation by Enterococcus faecalis contribute to intestinal anastomotic leak. Sci Transl Med. 2015;7(286):286. doi:10.1126/scitranslmed.3010658.
21. Jackson HW, Defamie V, Waterhouse P, Khokha R. TIMPs: Versatile extracellular regulators in cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17(1):38-53. doi:10.1038/nrc.2016.115.
22. Antonov IB, Kozlov KL, Pal'tseva EM, et al. Matrix Metalloproteinases MMP-1 and MMP-9 and Their Inhibitor TIMP-1 as Markers of Dilated Cardiomyopathy in Patients of Different Age. Bull Exp Biol Med. 2018;164(4):550-3. doi:10.1007/s10517-018-4030-0.
23. Ivey MJ, Talloquist MD. Defining the Cardiac Fibroblast. Circ J. 2016;80(11):2269-76. doi:10.1253/circj.CJ-16-1003.
24. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. Adv Pharmacol. 2018;81:241-330. doi:10.1016/bs.apha.2017.08.002.
25. Ferretti G, Bacchetti T, Banach M, et al. Impact of Statin Therapy on Plasma MMP-3, MMP-9, and TIMP-1 Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. Angiology. 2017;68(10):850-62. doi:10.1177/0003319716688301.
26. Jobin PG, Butler GS, Overall CM. New intracellular activities of matrix metalloproteinases shine in the moonlight. Biochim. Biophys. Acta Mol Cell Res. 2017;1864(11):2043-55. doi:10.1016/j.bbamcr.2017.05.013.1864.
27. Hofbauer TM, Ondracek AS, Mangold A, et al. Neutrophil extracellular traps induce MCP-1 at the culprit site in ST-segment elevation myocardial infarction. Front Cell Dev Biol. 2020;8:564169. doi:10.3389/fcell.2020.564169.