

Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Юсупова А. О., Жито А. В.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

МАРКЕРЫ ФИБРОЗА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ММП-9 и ТИМР-1 У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И БЕЗ НЕГО

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, фиброз сосудистой стенки, металлопротеиназа-9, тканевый ингибитор металлопротеиназ-1.

Ссылка для цитирования: Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Юсупова А. О., Жито А. В.

Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и ТИМР-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него. Кардиология. 2019;59(5):61–66.

РЕЗЮМЕ

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) 2-го типа в мире и в Российской Федерации постоянно увеличивается. В связи с этим продолжается изучение механизмов патогенеза обоих заболеваний для профилактики осложнений и смерти. СД 2-го типа вносит ощутимый вклад в прогрессирование течения ИБС. Одним из общих патогенетических звеньев обоих заболеваний является развитие выраженного фиброза сосудистой стенки. В статье представлен анализ исследований, посвященных определению роли металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМР-1) в формировании фиброза сосудистой стенки.

Belenkov Y. N., Privalova E. V., Iusupova A. O., Zhito A. V.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

MARKERS OF VASCULAR WALL FIBROSIS METALLOPROTEINASE-9 AND TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASES-1 IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITH AND WITHOUT CONCOMITANT TYPE-2 DIABETES MELLITUS

Keywords: ischemic heart disease; diabetes mellitus type 2; blood vessel wall fibrosis; metalloproteinase-9; tissue inhibitor of metalloproteinases-1.

For citation: Belenkov Y. N., Privalova E. V., Iusupova A. O., Zhito A. V. Markers of Vascular Wall Fibrosis Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 in Patients with Ischemic Heart Disease with and without Concomitant Type-2 Diabetes Mellitus. Kardiologiya. 2019;59(5):61–66.

SUMMARY

The prevalence of ischemic heart disease (IHD) and diabetes mellitus type 2 (DM type 2) is permanently increasing both worldwide and in the Russian Federation. That is why studies of mechanisms of pathogenesis of both diseases is continuing for prevention of complications and mortality. DM type 2 contributes a lot to deterioration of IHD. One of pathogenetic features these two pathologies share is pronounced blood vessel wall fibrosis. In this review we present analysis of studies devoted to the determination of the role of metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in development of vascular wall fibrosis.

Information about the corresponding author:

Iusupova A. O. – PhD. E-mail: yusalya28@gmail.com

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой огромное социально-экономическое и медицинское бремя среди неинфекционных заболеваний в отношении как заболеваемости, так и смертности во всех странах, особенно в экономически развитых, где особое значение в развитии заболевания имеют такие традиционные факторы риска, как передавание, избыточ-

ная масса тела и ожирение, сахарный диабет (СД), малоподвижный образ жизни и др. Особенно актуальной эта проблема является в связи с постоянным увеличением продолжительности жизни, так как с возрастом резко увеличивается распространенность ИБС: среди лиц старше 70 лет данная патология выявляется у 30,6% мужчин и 21,7% женщин [1]. Аналогичная тенденция прослежи-

вается и в Российской Федерации. По данным Росстата, в 2017 г. в стране от ИБС умерли 456 617 человек. Следует отметить, что в связи с ростом продолжительности жизни населения наблюдается увеличение распространенности не только ИБС, но и заболеваемости СД 2-го типа. Если в 1980 г. СД 2-го типа в мире страдали 108 млн больных, то в 2014 г. – 422 млн [2]. В нашей стране число больных СД 2-го типа к концу 2016 г. достигло 4 млн по данным федерального регистра СД [3].

СД 2-го типа представляет собой тяжелое медленно прогрессирующее заболевание, распространенность которого увеличивается не только с возрастом, но и с повышением качества жизни. Необходимо подчеркнуть, что основной причиной смерти пациентов с СД 2-го типа является ИБС (около 75%) [4]. При проведении проспективного 18-летнего исследования в Финляндии, в котором изучались причины смерти 1 373 пациентов с ИБС и 1059 пациентов с СД 2-го типа, было установлено, что наличие СД 2-го типа приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений, частота которых сопоставима с таковой у пациентов, страдающих ИБС [5]. Сходные данные были получены и в других исследованиях [6, 7]. В настоящее время СД 2-го типа рассматривается как заболевание, приводящее к раннему развитию и быстрому прогрессированию атеросклероза артерий. В то же время высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2-го типа не может быть полностью объяснена лишь наличием традиционных факторов риска. Показано, что важнейшую роль в развитии осложнений ИБС и СД 2-го типа играет ускорение ремоделирования сосудистого русла, пусковым звеном которого является дисфункция эндотелия.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – это семейство цинкзависимых протеолитических ферментов, которые ответственны за обновление и ремоделирование внеклеточного матрикса (включают семейства коллагеназ, желатиназ, стромелизины, матрилизины и др.) [8]. При различных патологических состояниях ММП являются составляющей неспецифического воспалительного ответа [9]. Естественными ингибиторами ММП *in vivo* служат тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМР) и α_2 -макрोगлобулин.

Повышенная активность ММП определяется на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, вплоть до развития таких сосудистых катастроф, как инфаркт миокарда [10]. Показано, что действие ММП на сосудистый тонус обусловлено не только относительно медленными процессами ремоделирования сосудистой стенки, но и более быстрыми воздействиями, которые направлены, главным образом, на эндотелий и миоциты сосудистой стенки. Причем данный механизм опосредован другими путями, отличными от NO- или циклооксигеназного путей [9].

Важным членом семейства ММП является ММП-9, которая участвует в деградации внеклеточных матриксных белков, а также белков базальной мембраны [11]. При гистологическом исследовании атеросклеротических бляшек пациентов, страдавших ИБС, обнаружено, что повышенный уровень ММП-9 приводит к нестабильности бляшки и ее разрыву [12], вызывая тяжелые осложнения атеросклероза. Подобные результаты были получены и в 2013 г. в исследовании G. Cummino и соавт., которые обнаружили повышение ММП-9 и С-реактивного белка при разрыве атеросклеротической бляшки в коронарных артериях [13]. Опираясь на полученные данные, ряд авторов считают, что уровень ММП-9 в сыворотке крови является чувствительным маркером неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [14, 15].

Важно, что молярное соотношение ММП и их соответствующих тканевых ингибиторов играет основополагающую роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [10]. В пилотном исследовании S.R. Mirhafez и соавт. [16] 42 пациентов (22 с ангиографически верифицированным диагнозом ИБС) было показано, что уровень ММП-9 у больных с ИБС был выше, чем у здоровых добровольцев. Однако уровень ингибитора ТИМР-1 не определяли, в связи с чем репрезентативность результатов данного исследования ограничена. Следует отметить, что ММП-9 оказалась единственным чувствительным маркером ИБС, в то время как интерлейкины (IL-2 и IL-6) не продемонстрировали статистически значимой разницы между двумя группами. Результаты аналогичных исследований, в которых определялся и сравнивался уровень только ММП-9 у пациентов с мягкими, т. е. более подверженными повреждению, бляшками, и у пациентов с более стабильными бляшками [9, 17], нельзя трактовать однозначно в связи с отсутствием определения ТИМР-1. Таким образом, определение уровня только ММП-9 без ТИМР-1 является лимитирующим фактором в интерпретации результатов многих проведенных исследований.

В исследовании A. Kalela и соавт. при сравнении трех групп пациентов было выявлено, что уровень ММП-9 в сыворотке крови в группе пациентов с выраженным стенозом (более 50%) 3 коронарных артерий (n=34) был значительно выше, чем у пациентов, имеющих поражение 1 или 2 коронарных артерий (n=27), и группы контроля с неизменными коронарными артериями (n=19) [18]. С поправкой на дополнительные факторы риска (пол, возраст, СД) указанная взаимосвязь сохраняла статистическую значимость. В этом исследовании авторы также установили, что не было статистически значимой разницы уровня ММП-9 у пациентов, пере-

несших ранее острый инфаркт миокарда (ОИМ, n=21), и пациентов без ОИМ в анамнезе (n=40). На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что ММП-9 является маркером воспаления и дисфункции эндотелия, которые имеют место в данный момент, но не отражает предшествующие сердечно-сосудистые осложнения. К аналогичному выводу пришли и Н. Kai и соавт., которые в своей работе показали, что после ОИМ происходит постепенное снижение уровня ММП-9 до сходного с таковым у пациентов с ИБС без ОИМ [19].

О значительном вкладе СД 2-го типа в ремоделирование сосудистой стенки свидетельствует также эксперимент, показавший, что у собак хроническое повышение гликемии препятствует развитию коллатералей коронарных артерий в условиях ишемии, способствует увеличению экспрессии ангиостатина и повышению уровня ММП-9. Указанные нарушения в формировании коллатерального кровоснабжения могут играть важную роль в ухудшении прогноза у пациентов с ИБС, страдающих СД 2-го типа [20]. Роль ММП-9 и ее прямого ингибитора TIMP-1 на более ранних стадиях атеросклероза пока неясна. Мало изучено также влияние хронической гипергликемии на уровни данных маркеров.

В исследовании N. Mahajan и соавт. были включены 140 пациентов со стабильной ИБС и ангиографически верифицированным поражением коронарного русла. В изучаемой группе уровни ММП-9 и TIMP-1 были выше, чем у 45 здоровых добровольцев, имеющих факторы риска развития ИБС [21]. Интересным оказалось то, что статистически значимо повышенные уровни указанных маркеров фиброза сосудистой стенки фиксировались у пациентов с ИБС даже на фоне постоянного приема кардиальной терапии.

Важность уровня ММП-9 в определении прогноза у пациентов со стабильной ИБС показали E. Zouridakis и соавт. [22]. Авторы установили, что уровень ММП-9 прямо коррелировал с прогрессированием атеросклеротического поражения коронарных артерий у 34 пациентов по данным коронарографии, выполненной в начале исследования и в динамике. Всего в исследование были включены 124 пациента со стабильной ИБС, время наблюдения составило 3–12 мес. Уровень ММП-9 был достоверно ниже в группе пациентов (n=89), у которых за время наблюдения не выявлено клинически значимого прогрессирования атеросклероза коронарных артерий. При этом уровень ММП-9 коррелировал с уровнем С-реактивного белка, который также был статистически значимо ниже в данной группе. Сходные данные получены в исследовании Y. Noji и соавт., в котором было показано, что повышенные уровни ММП-9 и TIMP-1 ассоциированы с более ранним развитием выраженно-

го атеросклероза коронарных артерий (определяемого авторами как стеноз артерии более 50%) в группе мужчин с ранним развитием ИБС (n=53), в отличие от группы контроля, в которую вошли 133 сопоставимых по возрасту добровольца (без симптомов ИБС, с неизменной электрокардиограммой покоя и отрицательными результатами проб с физической нагрузкой) [23]. Кроме того, выявлено, что уровень ММП-9 имел положительную корреляцию с уровнем липопротеидов низкой плотности и обратную – с уровнем липопротеидов высокой плотности у пациентов основной группы. Обнаруженная связь уровня ММП-9 с показателями липидного состава крови может свидетельствовать о важной роли ММП-9 в процессе атерогенеза. В проведенном исследовании не определяли наличие у пациентов скрытой инсулинорезистентности, не рассчитывали индекс массы тела, что можно отнести к недостаткам данной работы.

В исследовании P.J. Fitzsimmons и соавт. показано, что уровни ММП-9 и TIMP-1 в моче были статистически значимо выше в группе пациентов со стабильной ИБС (n=47) по сравнению с таковыми у здоровых молодых добровольцев (n=15) – 95 и 84% соответственно [24]. При этом у 20% пациентов с ИБС имелся СД 2-го типа. Однако оценка влияния нарушения углеводного обмена на уровни маркеров фиброза в данной работе не проводилась.

A. Tanindi и соавт. сравнили уровни ММП-9 и TIMP-1 у здоровых добровольцев (n=30) и пациентов со стабильной ИБС (n=34) [25]. Оказалось, что уровень ММП-9 был значительно выше у пациентов со стабильной ИБС, в то время как уровень TIMP-1 статистически значимо не отличался, наблюдался лишь тренд к его повышению у пациентов с ИБС. Однако авторы не провели анализ данных зависимости полученных результатов от наличия СД 2-го типа и его компенсации среди участников исследования, несмотря на то что частота СД составила 20 и 50% в указанных группах соответственно.

В то же время в некоторых исследованиях получены противоположные результаты. Например, в работе B.J. Arsenault и соавт. не выявлено статистически значимых различий уровня ММП-9 у пациентов с ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа. Уровень TIMP-1 не определялся, кроме того, в исследовании отсутствовала контрольная группа пациентов без ИБС и СД 2-го типа [26]. C.S. Segon и соавт. выяснили, что уровень ММП-9 искусственно завышается в сыворотке при сравнении с уровнем, определяемым в образцах плазмы, так как фибрин-тромбиновый каскад сыворотки приводит к повышению уровня ММП-9 [27].

В экспериментах на культуре клеток аорты человека показано, что в условиях гипергликемии наблюдается повышенное взаимодействие между гладкомышечны-

ми миоцитами и макрофагами с увеличением синтеза ММП-9 [28]. Особенно важным является это взаимодействие в области шейки атеросклеротической бляшки. Высокий уровень ММП-9, возможно, ответственен за нестабильность фиброзной капсулы бляшки, ее повреждение с развитием тромбоза сосудов [29]. Существует множество доказательств в пользу дестабилизации фиброзной капсулы ММП-9, например, обнаружение повышенной концентрации именно этой металлопротеиназы наряду с ММП-1 и ММП-3 при гистологическом исследовании срезов атеросклеротических бляшек аорты человека [11]. У пациентов, страдающих СД, в атеросклеротических бляшках отмечаются также более выраженная инфильтрация моноцитами и Т-лимфоцитами, кальцификация бляшки и большой объем некротического ядра [17].

О значительном дополнительном вкладе СД 2-го типа в повышение уровня ММП-9 у пациентов с ИБС можно судить по данным работы N. Maq и соавт. Они продемонстрировали, что в когорте пациентов с установленным по данным коронарографии стенозом более 50% хотя бы одной коронарной артерии уровень ММП-9 был статистически значимо выше у пациентов с СД 2-го типа, чем у пациентов без него [30]. В то же время статистически значимых различий по уровню Е-селектина и С-реактивного белка между группами не было. Таким образом, данная работа позволяет предположить, что СД 2-го типа может вносить дополнительный вклад в формирование фиброза сосудистой стенки у пациентов с ИБС, и при адекватной сахароснижающей терапии возможно клинически значимое снижение указанного маркера фиброза. Вопрос возможности нормализации уровня ММП-9 у пациентов с СД 2-го типа и ИБС с помощью медикаментозной терапии нуждается в дальнейшем изучении, проведении длительных исследований, в том числе с использованием гипогликемических препаратов других классов.

Маркеры фиброза сосудистой стенки являются очень переменными показателями и зависят от множества факторов. Поэтому анализ указанных показателей должен интерпретироваться очень осторожно и с поправками на возраст, пол, статус курения, хроническую патологию почек, ожирение, метаболический синдром, показатели липидного обмена. Не менее существенную роль в оценке данных может играть кардиальная и сахароснижающая терапия. В исследованиях показано, что некоторые препараты достоверно снижают уровни маркеров фиброза сосудистой стенки [30, 31].

Тщательная оценка воздействия указанных факторов на уровни маркеров фиброза сосудистой стенки требуется для правильной оценки полученных результатов и риска развития сердечно-сосудистых осложнений

у данных пациентов. Необходимо учитывать возможный генетический вклад полиморфизма генов ММП и других маркеров фиброза сосудистой стенки в вероятность развития и особенности течения ИБС, в том числе у пациентов с СД 2-го типа [32]. Ведутся работы по поиску лекарственных средств, действующих непосредственно на маркеры фиброза сосудистой стенки, однако исследуемые препараты в своем большинстве находятся на стадии доклинических испытаний. У части из этих препаратов выявлена высокая эффективность в исследованиях на животных, например, в работах с введением мышам с сердечно-сосудистыми заболеваниями естественного белка, а также мышам с ОИМ, обусловленным лигированием коронарных артерий, ацетилированного тетрапептида, N-ацетилсериласпартиллизилпролина с положительными результатами [33].

Заключение

Несмотря на большие успехи в снижении смертности от ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа, сохраняется необходимость уточнения механизмов развития ишемической болезни сердца, начиная с самой ранней стадии сосудистого континуума – дисфункции эндотелия, а также оценки вклада сахарного диабета 2-го типа в прогрессирование ишемической болезни сердца с целью дальнейшего снижения заболеваемости, инвалидизации и смертности от указанных заболеваний. В настоящее время определение выраженности фиброза сосудистой стенки является перспективным направлением кардиологии, так как во многих исследованиях показана связь степени фиброза сосудистой стенки и вероятности развития неблагоприятных исходов ишемической болезни сердца. В то же время, по данным некоторых исследований, указанная связь не столь очевидна. Таким образом, необходим более тщательный анализ данных на больших выборках пациентов, в том числе с другими кардиологическими заболеваниями, для установления истинных причинно-следственных механизмов между фиброзом сосудистой стенки и ишемической болезнью сердца. Не менее противоречивые данные получены при оценке маркеров фиброза сосудистой стенки в группах пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. До сих пор не удалось установить, вносит ли сахарный диабет 2-го типа дополнительный вклад в развитие фиброза за счет указанных маркеров либо же их повышение является следствием иных механизмов.

Установление точного механизма воздействия лекарственных препаратов на уровни маркеров дисфункции эндотелия представляет сложную проблему, так как неизвестно, обусловлено ли снижение уровня маркеров прямым влиянием препарата вследствие класс-эффек-

та или же возникает в результате достижения целевого значения первичной точки, например, уровня гликемии при приеме сахароснижающих препаратов.

Дальнейшая разработка лекарственных препаратов, действие которых направлено на фиброз сосудистой стенки, крайне необходима в связи с тем, что, несмотря на адекватную кардиальную и сахароснижающую терапию, частота развития сердечно-сосудистых осложнений остается крайне высокой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. WHO: Russian Federation. Statistics. [Интернет] Available at: <http://www.who.int/countries/rus/en/>
- World Health Organization. WHO: Global report on diabetes. [Интернет] 2016. Available at: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>
- Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes*. 2017;20(1):13–41. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41]
- Haffner SM. Cardiovascular risk factors and the prediabetic syndrome. *Annals of Medicine*. 1996;28(4):363–70. PMID: 8862692
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2901–7. PMID: 16306552
- Wannamethee SG. Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease. *Heart*. 2004;90(12):1398–403. DOI: 10.1136/hrt.2003.026104
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73–8. DOI: 10.1136/bmj.38678.389583.7C
- Visse R, Nagase H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function, and Biochemistry. *Circulation Research*. 2003;92(8):827–39. DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D
- Persic V, Bastiancic AL, Rosovic I, Raljevic D, Samsa DT, Bastiancic L et al. Correlation between immunological-inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease. *Medical Hypotheses*. 2018;115:72–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.04.001
- Lahdentaua L, Leskelä J, Winkelmann A, Tervahartiala T, Sorsa T, Pesonen E et al. Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2018;11(3):210–20. DOI: 10.1007/s12265-018-9789-x
- Newby AC. Dual Role of Matrix Metalloproteinases (Matrixins) in Intimal Thickening and Atherosclerotic Plaque Rupture. *Physiological Reviews*. 2005;85(1):1–31. DOI: 10.1152/physrev.00048.2003
- Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation*. 1995;91(8):2125–31. PMID: 7697840
- Cimmino G, Ragni M, Cirillo P, Petrillo G, Loffredo F, Chiariello M et al. C-reactive protein induces expression of matrix metalloproteinase-9: A possible link between inflammation and plaque rupture. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):981–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.040
- Ferroni P, Basili S, Martini F, Cardarelli CM, Ceci F, Di Franco M et al. Serum Metalloproteinase 9 Levels in Patients with Coronary Artery Disease: A Novel Marker of Inflammation. *Journal Of Investigative Medicine*. 2003;51(5):295–300. DOI: 10.2310/6650.2003.3563
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G et al. Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003;107(12):1579–85. DOI: 10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12
- Mirhafez SR, Avan A, Tajfard M, Mohammadi S, Moohebati M, Fallah A et al. Relationship between serum cytokines receptors and matrix metalloproteinase 9 levels and coronary artery disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2017;31(5):e22100. DOI: 10.1002/jcla.22100
- Yang DJ, Lee M-S, Kim WH, Park HW, Kim K-H, Kwon T-G et al. The impact of glucose control on coronary plaque composition in patients with diabetes mellitus. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2013;25(3):137–41. PMID: 23468443
- Kalela A, Koivu TA, Sisto T, Kanervisto J, Höyhty M, Sillanaukee P et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2002;62(5):337–42. DOI: 10.1080/00365510260296483
- Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(2):368–72. PMID: 9708462
- Weihrauch D, Lohr NL, Mraovic B, Ludwig LM, Chilian WM, Pagel PS et al. Chronic Hyperglycemia Attenuates Coronary Collateral Development and Impairs Proliferative Properties of Myocardial Interstitial Fluid by Production of Angiostatin. *Circulation*. 2004;109(19):2343–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129225.67353.1F
- Mahajan N, Malik N, Bahl A, Sharma Y, Dhawan V. Correlation among soluble markers and severity of disease in non-diabetic subjects with pre-mature coronary artery disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2009;330(1–2):201–9. DOI: 10.1007/s11010-009-0134-1
- Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of Inflammation and Rapid Coronary Artery Disease Progression in Patients With Stable Angina Pectoris. *Circulation*. 2004;110(13):1747–53. DOI: 10.1161/01.CIR.0000142664.18739.92
- Noji Y, Kajinami K, Kawashiri M, Todo Y, Horita T, Nohara A et al. Circulating Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Premature Coronary Atherosclerosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2001;39(5):380–4. DOI: 10.1515/CCLM.2001.060
- Fitzsimmons PJ, Forough R, Lawrence ME, Gantt DS, Rajab MH, Kim H et al. Urinary levels of matrix metalloproteinase 9 and 2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2007;194(1):196–203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.027
- Tanindi A, Sahinarslan A, Elbeg S, Cemri M. Association of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor

- of matrix metalloproteinase-1, and interleukin-6 with epicardial and myocardial perfusion: *Coronary Artery Disease*. 2011;22(4):253–8. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328343fc18
26. Arsenault BJ, Kohli P, Lambert G, DeMicco DA, Laskey R, Messig MM et al. Emerging Cardiovascular Disease Biomarkers and Incident Diabetes Mellitus Risk in Statin-Treated Patients With Coronary Artery Disease (from the Treating to New Targets [TNT] Study). *The American Journal of Cardiology*. 2016;118(4):494–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.044
 27. Ceron CS, Luizon MR. Plasma matrix metalloproteinases in coronary artery disease patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2016;46(1):104–5. DOI: 10.1111/eci.12537
 28. Macarie RD, Vadana M, Ciortan L, Tucureanu MM, Ciobanu A, Vinereanu D et al. The expression of MMP-1 and MMP-9 is up-regulated by smooth muscle cells after their cross-talk with macrophages in high glucose conditions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22(9):4366–76. DOI: 10.1111/jcmm.13728
 29. Amin M, Pushpakumar S, Muradashvili N, Kundu S, Tyagi SC, Sen U. Regulation and involvement of matrix metalloproteinases in vascular diseases. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 2016;21:89–118. PMID: 26709763
 30. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A et al. Antidiabetic PPAR gamma-activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(2):283–8. PMID: 12588772
 31. Yamamoto D, Takai S. Pharmacological implications of MMP-9 inhibition by ACE inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*. 2009;16(11):1349–54. PMID: 19355890
 32. Beton O, Arslan S, Acar B, Ozbilum N, Berkan O. Association between MMP-3 and MMP-9 polymorphisms and coronary artery disease. *Biomedical Reports*. 2016;5(6):709–14. DOI: 10.3892/br.2016.782
 33. Nakagawa P, Romero CA, Jiang X, D'Ambrosio M, Bordcoch G, Peterson EL et al. Ac-SDKP decreases mortality and cardiac rupture after acute myocardial infarction. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0190300. DOI: 10.1371/journal.pone.0190300

Поступила 12.10.18 (Received 12.10.18)