

11. Liu P., Overman R.G., Yates N.L. [et al.]. Dynamic antibody specificities and virion concentrations in circulating immune complexes in acute to chronic HIV-1 infection // *J. Virol.* 2011. Vol. 85, No. 21. P. 11196–11207.
12. Moir S., Fauci A.S. B cells in HIV infection and disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 9, No. 4. P. 235–245.
13. Paiardini M., Muller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation // *Immunological Reviews.* 2013. Vol. 254. P. 78–101.
14. Rosales C. Fc-gamma receptor heterogeneity in leukocyte functional responses // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 280.
15. Tanaka M., Krutzik S.R., Sieling P.A. [et al.]. Activation of Fc RI on monocytes triggers differentiation into immature dendritic cells that induce autoreactive T cell responses // *J. Immunol.* 2009. Vol. 183. P. 2349–2355.

Поступила в редакцию 06.09.2018.

IMMUNE COMPLEXES AND THEIR ROLE IN ACTIVATION OF IMMUNITY IN HIV-INFECTION

L.B. Korolevskaya¹, E.V. Saydakova¹, K.V. Shmagel¹, N.G. Shmagel^{1,2}

¹Perm Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (13 Goleva St. Perm 614081 Russian Federation), AIDS Prevention Centre (21 Arhitektora Sviyazeva St. Perm 614088 Russian Federation)

Objective. Immune activation is the main predictor of the progression of infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV). The reasons remain incomprehensible and, probably, can be multifactorial. We suggest that immune complexes are also capable of stimulating immunocompetent cells.

Methods. We examined 30 HIV-infected patients who had concentrations of circulating immune complexes and the relative amount of activated T-lymphocytes. *In vitro* interaction of mononuclear cells of peripheral blood of uninfected donors with immune complexes containing HIV-antigens and antiviral antibodies.

Results. It was found that the concentration of circulating immune complexes is directly related to the activation of T-lymphocytes. It has been shown that the interaction of mononuclear cells of healthy donors with immune complexes leads to a significant increase in the proportion of CD14⁺ monocytes producing interleukin-6 and to enhance the production of reactive oxygen species.

Conclusions. Immune complexes containing HIV-antigens and antiviral antibodies are able to activate immunocompetent cells. Such complexes may be another factor in the activation of immunity in HIV-infection.

Keywords: human immunodeficiency virus, immunocompetent cells activation, circulating immune complexes, activated T-lymphocytes

Pacific Medical Journal, 2018, No. 4, p. 41–45.

УДК 616–005.8–089.819.843–089.168.1–06:616.153.96

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.45–48

Анализ показателей матричной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1-го типа и их комплекса у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам

Н.И. Грачев¹, В.Е. Красников¹, Е.П. Турмова¹, Е.В. Маркелова¹, В.Ю. Рублев², С.А. Назаренко¹

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

²Приморская краевая клиническая больница № 1 (690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57)

Обсуждается роль белков острой фазы, влияющих на состояние межклеточного матрикса. Представлен анализ содержания матричной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1-го типа и их комплекса в сыворотке крови пациентов до и после чрескожных коронарных вмешательств. Показана возможность использования сывороточной концентрации матричной металлопротеиназы-9 (426,8–978,4 нг/мл), как предиктора ранних послеоперационных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам.

Ключевые слова: протеиназы внеклеточного матрикса, коронарный атеросклероз, осложнения эндоваскулярных вмешательств, ROC-анализ

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в мире по смертности и инвалидизации. Ишемическая болезнь сердца и, в частности, ее крайнее проявление – острый инфаркт миокарда (ОИМ) лидирует по данным показателям среди этих нозологий [7]. Столь высокая социальная значимость острых нарушений коронарного кровотока диктует актуальность непрерывного изучения его патофизиологических механизмов. Современные медицинские технологии позволяют значительно улучшить качество оказываемой помощи пациентам с ОИМ. Развитие кардиологии сегодня невозможно представить без

эндоваскулярных методов лечения, а именно – чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Только в Российской Федерации за 2015 г. выполнено 202 217 стентирований коронарных артерий, и с каждым годом количество подобных операций увеличивается [5]. Считается, что ЧКВ можно считать «золотым стандартом» лечения острого коронарного синдрома, в том числе и ОИМ. Неблагоприятные события и осложнения эндоваскулярных вмешательств, которые определяют прогноз заболевания, остаются нерешенной проблемой интервенционной кардиологии, их механизмы с точки зрения иммунобиохимических процессов обсуждаются во всем мире. Уже не вызывает сомнений тот факт, что атеросклероз по

Грачев Никита Игоревич – аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ТГМУ; e-mail: nik-vgmu@yandex.ru

своей природе – воспалительный процесс, что в свою очередь определяет необходимость более глубокого и детального изучения иммунопатогенеза ишемических болезней сердца. В качестве прогностических факторов осложненного течения послеоперационного периода интервенционных коронарных вмешательств активно обсуждается роль белков острой фазы, влияющих на состояние межклеточного матрикса: матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (ТИМП-1) и комплекса ММП-9/ТИМП-1 [6].

В ряде исследований матриксные металлопротеиназы рассматриваются в качестве независимых маркеров краткосрочного прогноза при остром коронарном синдроме, ассоциированных с высоким риском повторных ишемических событий [4]. Также обсуждается роль повышенной экспрессии матриксных металлопротеиназ 2, 3, 7 и 9 в развитии фатальных и нефатальных осложнений в течение года после перенесенного инфаркта миокарда [2]. Существенный вклад в изучение роли этих внеклеточных протеиназ у больных острым коронарным синдромом внесли W. Phatharajaree et al. [13], B.J. Jefferis et al. [11] и J. Wang et al. [14]. В работе Т.Б. Печериной и др. (2013) была показана госпитальная динамика матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови с максимальными их концентрациями на 12-е сутки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, при этом более высокие концентрации протеиназ регистрировались у пациентов в возрасте 65 лет и старше, а также при наличии в анамнезе курения, стенокардии, инфаркта миокарда, при отсутствии на догоспитальном этапе приема статинов и при наличии класса острой сердечной недостаточности более II по Killip [3].

Однако до сих пор нет убедительных данных о прогностической ценности уровня матриксных металлопротеиназ в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий после перенесенного инфаркта миокарда у лиц, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам, что определяет актуальность новых исследований возможности использования компонентов этой ферментной системы для эффективной риск-стратификации у пациентов с ОИМ.

Важным эндогенным регулятором общей активности ММП являются тканевые ингибиторы ММП [9]. Как правило, они находятся в тонком балансе с матриксными металлопротеиназами. Сообщалось, что нарушения этого баланса возникают при ряде сердечных патологий [10]. Например, на конечной стадии кардиомиопатии повышенная активность матриксных металлопротеиназ сопровождалась уменьшением экспрессии их тканевых ингибиторов 1-го, 3-го и 4-го типов [8].

Так как определенных выводов в контексте изучения комплексного и индивидуального вклада каждого маркера в качестве прогностических факторов ранних и поздних осложнений после ЧКВ у пациентов с ОИМ на сегодняшний день нет, нами были включены в исследование наиболее обсуждаемые в научном сообществе показатели.

Материал и методы

Набор материала и оценка отдаленных результатов проводились с 2013 до 2017 г. на базе ПМКБ № 1 г. Владивостока. В состав исследуемой группы вошло 86 пациентов с ОИМ обоюбого пола в возрасте от 41 до 74 лет. Лабораторные исследования проводились на базе ТГМУ. Всем пациентам сразу после госпитализации выполнялось ЧКВ. Эффект операции определялся ангиографически в течение 12 месяцев после процедуры. Группа контроля – 30 практически здоровых лиц сопоставимого возраста. Забор крови проводился непосредственно перед операцией и на 2-е и 7-е сутки после вмешательства. Определение сывороточных уровней ММП-9, ТИМП-1 и комплекса ММП-9/ТИМП-1 осуществлялось с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специфических реактивов R&D Diagnostics Inc. (США).

Пациенты были разделены на группы по характеру течения послеоперационного периода:

1-я группа – 62 человека с «гладким» течением послеоперационного периода;

2-я группа – 13 человек с ранними осложнениями ЧКВ (нестабильность гемодинамических показателей, жизнеугрожающие нарушения ритма);

3-я группа – 11 человек с поздними осложнениями ЧКВ (рестеноз внутри стента, стенозы *de-novo* и повторные реваскуляризации на целевом сосуде).

Для характеристики количественных переменных с ненормальным распределением использовались медиана (Me) и значения 25-го и 75-го квартилей (Q_{25} – Q_{75}). Данные сравнивались U-тестом Манна–Уитни. Логистический регрессионный анализ был проведен для определения предикторов осложнений. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программного обеспечения SPSS 20.0. Статистически достоверными считали различия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Концентрация ММП-9 в сыворотке крови у пациентов с ОИМ в полтора раза превышала таковую в группе здоровых лиц, как до операции, так и на 2-е и 7-е сутки после нее. Сывороточный уровень ММП-9 нарастал ко 2-м суткам и снижался к концу первой недели, не достигая, однако, референсных значений (табл. 1).

У пациентов с осложнениями в раннем периоде после ЧКВ определялись более высокие уровни ММП-9, чем в 1-й группе на 7-е сутки после процедуры. На всех этапах исследования концентрации ММП-9 в 3-й группе пациентов были выше, чем при гладком течении послеоперационного периода. При сравнении 2-й и 3-й групп (с ранними и отдаленными осложнениями) статистически значимые различия были выявлены только с показателями до операции (табл. 2).

Концентрация ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов основной группы до начала исследования

Таблица 1
Содержание ММП-9, ТИМП-1 и комплекса ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови 86 пациентов с ОИМ до и после ЧКВ

Показатель		Содержание в сыворотке крови, нг/мл			
		Пациенты с ОИМ		Контроль	
		Ме	Q ₂₅ -Q ₇₅	Ме	Q ₂₅ -Q ₇₅
ММП-9	до ЧКВ	438,3 ^{а,б}	253,1-620,1	274,4	209,0-324,0
	2-е сутки	467,5 ^б	464,2-551,7		
	7-е сутки	413,4	328,4-502,3		
ТИМП-1	до ЧКВ	265,3 ^б	138,7-297,2	220,3	139,3-241,3
	2-е сутки	270,6 ^б	197,3-305,1		
	7-е сутки	292,1	271,2-376,3		
ММП-9/ ТИМП-1	до ЧКВ	9,8	4,3-11,3	11,9	7,2-14,1
	2-е сутки	9,7	5,5-10,1		
	7-е сутки	8,9	7,2-10,8		

^а Разница с показателем на «2-е сутки» (после ЧКВ) статистически значима.

^б Разница с показателем на «7-е сутки» (после ЧКВ) статистически значима.

статистически значимо превышала показатели контроля. При этом был зафиксирован относительно стабильный уровень ТИМП-1 до ЧКВ и на 2-е сутки с последующим ростом его к концу первой недели послеоперационного периода (табл. 1). До ЧКВ содержание ТИМП-1 в 3-й группе пациентов было выше, чем в группе с ранними осложнениями. До вмешательства концентрация ТИМП-1 в сыворотке крови представителей 1-й группы статистически значимо не отличалась от таковых в группах с осложнениями. В динамике сывороточный уровень ингибитора увеличивался у пациентов всех трех групп основного контингента. После операции различий в уровнях ТИМП-1 между этими группами не регистрировалось (табл. 2).

Содержание комплекса ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов с ОИМ до, и после ЧКВ было значимо выше, чем в контроле (табл. 1), но динамики этого показателя на протяжении всех этапов наблюдения не зарегистрировано (табл. 2).

Обсуждение полученных данных

Настоящее исследование показало, что сывороточные уровни ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с ОИМ значительно выше, чем у здоровых лиц, в то время как значения комплекса ММП-9/ТИМП-1, напротив, ниже, чем в группе контроля. Это доказывает роль белков острой фазы, влияющих на состояние межклеточного матрикса в иммунопатогенезе атеросклероза и механизмах разрыва атеросклеротической бляшки [1]. Вероятно, дисбаланс изученных показателей напрямую связан с трансформацией стабильных бляшек с хорошо выраженной соединительнотканной капсулой в нестабильные, служащие пусковым механизмом развития ОИМ [5].

Интересно отметить, что динамика концентрации в сыворотке крови ММП-9 и ТИМП-1 после ВКЧ имела отличную динамику: к 7-м суткам уровень ММП-9 повышался, в то время как уровень ТИМП-1 снижался. Это можно объяснить реакцией на имплантацию стента, которая происходит посредством агрессивной баллоной ангиопластики, травмирующей интиму артерии [12].

После комплексного изучения динамики показателей белков острой фазы, влияющих на состояние межклеточного матрикса, в группах с различным течением послеоперационного периода была выполнена процедура логистической регрессии с целью выявления прогностических маркеров осложнений ЧКВ. Несмотря на наличие различий в группах осложненного и «гладкого» послеоперационного периода был выявлен только один статистически значимый маркер риска ранних осложнений. Так, концентрация ММП-9 на 7-е сутки после вмешательства обладала прогностической ценностью для оценки вероятности ранних осложнений (точки отсечения – 426,8–978,4 нг/мл). При

Таблица 2
Содержание ММП-9, ТИМП-1 и комплекса ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови 86 пациентов с ОИМ с различными вариантами течения послеоперационного периода

Показатель		Содержание в сыворотке крови, нг/мл					
		1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		Ме	Q ₂₅ -Q ₇₅	Ме	Q ₂₅ -Q ₇₅	Ме	Q ₂₅ -Q ₇₅
ММП-9	до ЧКВ	473,4 ^{а,б}	417,1-529,8	503,5 ^{а,г}	382,7-624,2	489,3 ^г	276,3-702,5
	2-е сутки	428,5 ^б	401,2-555,8	504,7 ^{б,в}	444,1-565,4	498,1 ^{б,г}	382,1-614,0
	7-е сутки	392,1	361,8-422,4	437,5 ^г	354,4-520,6	417,7 ^г	285,4-550,0
ТИМП-1	до ЧКВ	269,8 ^{а,б}	265,7-274,0	257,0 ^{а-г}	237,9-276,0	277,4 ^б	247,9-306,8
	2-е сутки	273,8 ^б	267,0-280,6	271,9 ^б	259,8-284,0	279,1 ^б	258,3-299,8
	7-е сутки	293,6	287,4-299,7	293,8	278,6-308,9	302,9	282,4-323,4
ММП-9/ТИМП-1	до ЧКВ	9,6	9,4-9,8	9,9	9,7-10,1	9,8	9,7-9,8
	2-е сутки	9,7	9,5-9,8	9,8	9,6-10,1	9,8	9,4-10,2
	7-е сутки	8,7	8,7-9,0	9,0	8,8-9,2	8,8	8,5-9,0

Примечание: разница с группой контроля (см. табл. 1) по всем показателям статистически значима.

^а Разница с показателем на «2-е сутки» (после ЧКВ) внутри группы статистически значима.

^б Разница с показателем на «7-е сутки» (после ЧКВ) внутри группы статистически значима.

^в Разница с 3-й группой по данному энзимы статистически значима.

^г Разница с 1-й группой по данному энзимы статистически значима.

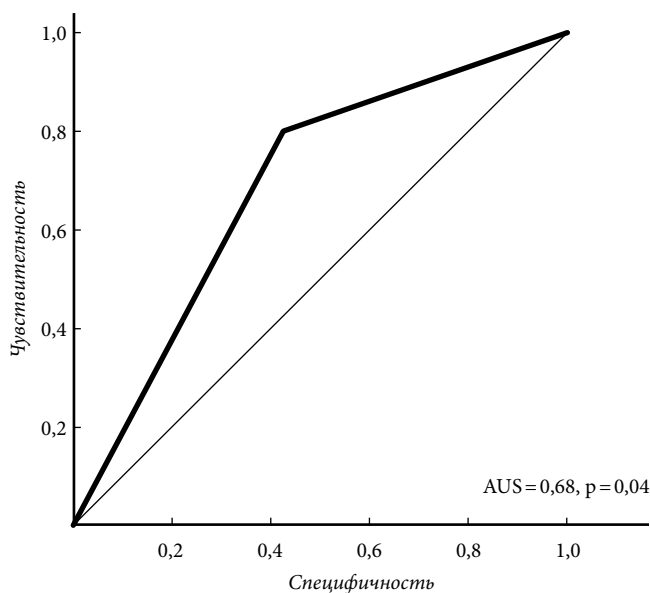


Рис. ROC-анализ концентрации ММП-9 на 7-е сутки после ЧВК у пациентов с ОИМ (AUS – area under ROC curve).

этом, построенная для определения диагностической точности прогностической модели площадь под ROC-кривой (рис.) составила 0,68 ($\chi^2=9,77$, $df=1$, $p=0,01$).

Литература / References

- Ахмедов В.А., Долгих В.Т., Наумов Д.В., Нечипоренко Н.А. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при сердечно-сосудистой патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013. № 2. С. 77–79. Akhmedov V.A., Dolgikh V.T., Naumov D.V., Nechiporenko N.A. The clinical significance of matrix metalloproteinases in heart and vascular pathology // Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2013. No. 2. P. 77–79.
- Говорин А.В., Рацина Е.В., Соколова Н.А. Изменения показателей матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при различных формах ишемической болезни сердца // Сибирский мед. журн. (Иркутск). 2014. Т. 124, № 1. С. 27–32. Govorin A., Ratsina E., Sokolova N. Changes in matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in different forms of ischemic heart disease // Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2014. Vol. 124, No. 1. P. 27–32.
- Печерина Т.В., Груздева О.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре // Кардиология. 2013. Т. 53, № 6. С. 18–24. Pecherina T.V., Gruzdeva O.V., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. The role of matrix metalloproteinases in assessment of prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction during hospital stay // Kardiologiya. 2013. Vol. 53, No. 6. P. 18–24.
- Пономарь Е.Г., Сыркин А.Л., Гусев Д.Е., Андреев Д.А. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2011. Т. 4, № 6. С. 10–15. Ponomar' E.G., Syrkin A.L., Gusev D.E., Andreev D.A. Inflammation markers and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome and stable coronary heart disease // Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2011. Vol. 4, No. 6. P. 10–15.
- Рентгенэндоваскулярная хирургия: национальное руководство в 4 т. Т. 2. Ишемическая болезнь сердца / под ред. Б.Г. Алексяна. М.: Литтерра, 2017. 792 с. Endovascular surgery: National Manual. Vol. 2. Ischemic heart disease / ed. by B.G. Aleksyan. Moscow: Litterra, 2017. 792 p.
- Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 2. С. 86–89. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes // Journal of New Medical Technologies. 2011. Vol. 18, No. 2. P. 86–89.
- Силаев А.А., Турмова Е.П., Маркелова Е.В. [и др.]. Анализ эффективности цитокинотерапии в послеоперационном периоде у пациентов с коронарным атеросклерозом // Тихоокеанский медицинский журнал. 2013. № 3. С. 18–21. Silaev A.A., Turmova E.P., Markelova E.V. [et al.]. Assessing efficiency of cytokine therapy during post-operative period in patients with coronary atherosclerosis // Pacific Medical Journal. 2013. No. 3. P. 18–21.
- Bigg H.F., Rowan A.D., Barker M.D., Cawston T.E. Activity of matrix metalloproteinase-9 against native collagen types I and III // FEBS J. 2007. Vol. 274, No. 5. P. 1246–1255.
- Dinh W., Scheffold T., Bansemir L. [et al.]. Increased serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with acute myocardial infarction // International Heart Journal. 2009. Vol. 50, No. 4. P. 421–431.
- Furenes E.B., Opstad T.B., Solheim S. [et al.]. The influence of autologous bone marrow stem cell transplantation on matrix metalloproteinases in patients treated for acute ST-elevation myocardial infarction // Mediators Inflamm. 2014. doi: 10.1155/2014/385901.
- Jefferis B.J., Whincup P., Welsh P. [et al.]. Prospective study of matrix metalloproteinase-9 and risk of myocardial infarction and stroke in older men and women // Atherosclerosis. 2010. Vol. 208, No. 2. P. 557–563.
- Opstad T.B., Arnesen H., Pettersen A.A. [et al.]. The MMP-9-1562 C/T polymorphism in the presence of metabolic syndrome increases the risk of clinical events in patients with coronary artery disease // PLoS One. 2014. Vol. 9, No. 9. P. e106816.
- Phatharajaree W., Phrommintikul A., Chattipakorn N. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction // Can. J. Cardiol. 2007. Vol. 23, No. 9. P. 727–733.
- Wang Y., Fu R., Wang Z. [et al.]. Assessing the quality of care for patients with acute myocardial infarction in China // Clin. Cardiol. 2015. Vol. 38, No. 6. P. 327–332.

Поступила в редакцию 06.09.2018.

ANALYSIS OF MATRIX METALLOPEPTIDASE 9 (MMP-9), TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASES TYPE 1 (TIMP-1) AND MMP-9/TIMP-1 COMPLEX IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

N.I. Grachev¹, V.E. Krasnikov¹, E.P. Turmova¹, E.V. Markelova¹, V.Yu. Rublev², S.A. Nazarenko¹

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ² Primorye Regional Clinical Hospital No. 1 (57 Aleutskaya St. Vladivostok 690091 Russian Federation)

Objective. The objective of the study was to identify additional markers of complications of percutaneous coronary interventions in patients with acute myocardial infarction

Methods. We analyzed the serum content MMP-9, TIMP-1, and MMP-9/TIMP-1 complex in 86 patients aged 41–74 with acute myocardial infarction before and after percutaneous coronary intervention.

Results. The serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in patients with acute myocardial infarction are significantly higher than in healthy individuals, while the MMP-9/TIMP-1 complex, in contrast, is lower than in the control group. The dynamics of serum concentration of MMP-9 and TIMP-1 after the intervention had a different picture: by the 7th day, the level of MMP-9 increased, while the TIMP-1 values, on the contrary, decreased.

Conclusions. Our study proved the possibility of using the serum concentration of MMP-9 (426.8–978.4 ng/ml) as a predictor of early postoperative complications in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary interventions.

Keywords: extracellular matrix proteinase, coronary atherosclerosis, complications of endovascular interventions, ROC curve analysis