

Научная статья

УДК 616-018.2-007

EDN: <https://elibrary.ru/SSEMBJ>

---

---

## Уровень матричной металлопротеиназы 9-го типа и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 у пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в постменопаузе

Мураз Акбар оглы Шамбатов<sup>1✉</sup>, Надежда Владимировна Изможерова<sup>2</sup>,  
Артём Анатольевич Попов<sup>3</sup>, Владимир Викторович Базарный<sup>4</sup>,  
Лариса Георгиевна Полушина<sup>5</sup>, Максим Александрович Копёнкин<sup>6</sup>

<sup>1-6</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения Свердловской области

✉ [muraz.shambatov@rambler.ru](mailto:muraz.shambatov@rambler.ru)

**Аннотация.** Представлены результаты исследования активности матричной металлопротеиназы 9 типа (ММП-9) и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ (ТИМП-1) у пациенток в постменопаузе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Цель исследования* — оценить сывороточные уровни матричной металлопротеиназы 9 типа и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа, выявить ассоциации с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и особенностями терапии у пациенток постменопаузального возраста, имеющих недифференцированную дисплазию соединительной ткани. *Материалы и методы.* В одномоментное исследование включено 84 пациентки в поздней постменопаузе с артериальной гипертензией. НДСТ выявляли в соответствии с рекомендациями Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). В 1-ю группу включили 22 пациентки с артериальной гипертензией (АГ) и НДСТ, во 2-ю группу включили 62 пациентки с АГ без НДСТ. Определение ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке проводилось методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем RayBio. *Результаты.* Частота выявления основных ассоциированных клинических состояний и структура АГ в исследуемых группах значительно не различалась. При анализе назначений у пациенток с НДСТ и без НДСТ значимых различий в структуре антигипертензивной терапии, антиагрегантной и анти-

---

© Шамбатов М. А., Изможерова Н. В., Попов А. А., Базарный В. В., Полушина Л. Г., Копёнкин М. А., 2023

© Shambatov M. A., Izmozherova N. V., Popov A. A., Bazarnyj V. V., Polushina L. G., Kopenkin M. A., 2023

гипертензивной терапии значимых различий между группами не выявлено. Значимых различий в уровне маркеров деградации коллагена у пациенток с артериальной гипертензией на фоне НДСТ и без нее не выявлено. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) отмечалось значимое повышение уровня ММП-9 и увеличение соотношения ММП-9/ТИМП-1 ( $p = 0,02$ ). При проведении однофакторного дисперсионного анализа (*англ.* Analysis of Variance, ANOVA), выявлено значимое снижение уровня ММП-9 у пациенток ИБС, получающих блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) — II 1 типа.

**Ключевые слова:** матриксная металлопротеиназа 9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, недифференцированная дисплазия соединительной ткани

**Для цитирования:** Уровень матриксной металлопротеиназы 9-го типа и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 у пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в постменопаузе / М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова, А. А. Попов [и др.] // Вестник УГМУ. 2023. № 2. С. 8–20. EDN: <https://elibrary.ru/SSEMBJ>.

Original article

---

---

## The Level of Type 9 Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1 in Postmenopausal Patients with Cardiovascular Conditions

Muraz A. Shambatov<sup>1✉</sup>, Nadezhda V. Izmozherova<sup>2</sup>, Artem A. Popov<sup>3</sup>, Vladimir V. Bazarnyj<sup>4</sup>, Larisa G. Polushina<sup>5</sup>, Maksim A. Koppenkin<sup>6</sup>

<sup>1-6</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Ministry of Health of the Sverdlovsk Region

✉ [muraz.shambatov@rambler.ru](mailto:muraz.shambatov@rambler.ru)

**Abstract.** The article presents the results of a study of the activity of Matrix Metalloproteinase Type 9 (MMP-9) and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases type 1 (TIMP-1) in postmenopausal patients with Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia (UCTD) and diseases of the cardiovascular system. *The aim of the study* was to evaluate serum levels of Matrix Metalloproteinase Type 9 and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases Type 1, to identify associations with diseases of the cardiovascular system and features of therapy in postmenopausal patients with UCTD. *Materials and methods.* A cross-sectional study enrolled 84 patients in late postmenopause with arterial hypertension (AH). UCTD was identified according to the recommendations of the Russian Medical Scientific Society of Internists. Group 1 included 22 patients with AH and UCTD, group 2 consisted of 62 patients with AH without UCTD. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 were assessed by solid-phase heterogeneous Enzyme Immunoassay (ELISA) using RayBio test systems.

**Results.** The frequency of the main associated clinical conditions and the structure of AH in the studied groups did not differ significantly. There were no significant differences in the structure of antihypertensive therapy, antiplatelet and antihypertensive therapy, no significant differences between the groups were found. There were no significant differences in the levels of collagen degradation markers in patients with AH+UCTD and AH subjects without UCTD. In patients with Coronary Heart Disease (CHD), there was a significant increase in the level of MMP-9 and an increase in the ratio of MMP-9/TIMP-1 ( $p = 0.02$ ). One-way Analysis of Variance (ANOVA) revealed a significant MMP-9 serum level decrease in patients with coronary artery disease receiving ARB-II 1 type.

**Keywords:** Matrix Metalloproteinase 9, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases, Connective Tissue Dysplasia

**For citation:** Shambatov MA, Izmozherova NV, Popov AA, Bazarnyj VV, Polushina LG, Kopenkin MA. The level of type 9 matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 in postmenopausal patients with cardiovascular conditions. *Bulletin of USMU*. 2023;(2):8–20. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SSEMBJ>.

**Введение.** У большинства женщин в европейской популяции менопауза наступает до 55 лет, при этом у женщин старше 55 лет значительно возрастают риски сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности нарушений мозгового кровообращения [1]. Патогенез ССЗ у женщин в менопаузе ассоциирован с изменением гормонального фона и снижением влияния эстрогена на метаболические процессы в организме, в т. ч. на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы [2]. При этом столь высокая частота выявления ССЗ обуславливает необходимость дополнительных факторов риска и терапевтических мишеней. В этом контексте внимание привлекает недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) — часто встречающаяся группа заболеваний, связанных с нарушением развития коллагеновых и эластических волокон соединительной ткани, детерминированным генетически [3]. Симптомы, характерные для НДСТ неспецифичны и могут сопровождать женщин в постменопаузе.

Генетические варианты, обуславливающие развитие НДСТ, гетерогенны и могут самостоятельно определять развитие хронических неинфекционных заболеваний. В отличие от дифференцированных форм дисплазии, имеющих четко установленные генный дефект, тип наследования, клиническую картину заболевания, обсуждаемая группа дисплазий выделяется весьма вариабельной клинической картиной и комплексом фенотипических признаков, который не соответствует ни одной из синдромных форм [4, 5]. Многочисленные исследования демонстрируют значимую роль матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП) в развитии патологии сердечно-сосудистой системы [6–10]. Также отмечено повышение сывороточного уровня ММП-9 у пациенток с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа [11]. Участие ММП

в ремоделировании тканей, регуляции ангиогенеза, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, апоптозе регулируется на нескольких уровнях — ядерном, клеточном, тканевом [12].

Анализ биохимических изменений, возникающих у пациенток с НДСТ, и поиск ассоциаций с заболеваниями сердечно-сосудистой системы могут способствовать разработке новых алгоритмов диагностики, профилактики и лечения такой категории пациентов с учетом индивидуальных особенностей пациента.

В контексте поиска молекулярных маркеров НДСТ весьма интересны матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП), являющиеся маркерами деградации коллагеновых волокон.

**Цель исследования** — оценить сывороточные уровни матриксной металлопротеиназы 9-го типа (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (ТИМП-1), выявить ассоциации с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и особенностями терапии у пациенток постменопаузального возраста, имеющих недифференцированную дисплазию соединительной ткани.

**Материал и методы.** Дизайн исследования — одномоментное.

На условиях добровольного информированного согласия включено 84 женщины в постменопаузе, медиана возраста которых — 67 (65–70) лет, продолжительность менопаузы — 18 (16–21) лет.

Критерии включения: постменопауза продолжительностью не менее 5 лет, наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании, артериальная гипертензия.

Критерии невключения: наличие искусственного водителя ритма, сердечная недостаточность IV функционального класса, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания, острый инфаркт миокарда в анамнезе или выявление зон гипокинезии при проведении эхокардиографии, реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

Критерии исключения — отказ от участия в исследовании.

Сбор анамнеза произведен по специально подготовленной оригинальной карте исследования.

Верификация НДСТ проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) [13]. Выборка разделена на 2 группы: 22 пациента, у которых выявлена НДСТ, включены в группу 1; 62 пациента, не имеющих НДСТ, — в группу 2.

Иммунохимический анализ сыворотки включал определение ММП-9 и ТИМП-1 методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем RayBio (США). Для выполнения анализа применяли комплекс, включающий планшетный иммуноферментный анализатор Thermo Scientific Multiskan GO (Япония); вошер Thermo

Scientific Wellwash (Япония), шейкер-термостат Elmi ST-3L (Латвия). Параметры являются исследовательскими, референтные значения для них не установлены.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета Statistica 13.0 (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Мера усреднения данных — медиана (Me), мера разброса — интерквартильный размах (Q1–Q3). Различия оценивали с использованием критериев Манна — Уитни,  $\chi^2$  Пирсона. С помощью двухфакторного дисперсионного анализа (*англ.* Analysis of Variance, ANOVA) построена модель зависимости уровня ММП-9 от наличия ассоциированных клинических состояний и структуры антигипертензивной терапии. Различия и корреляции признавались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (УГМУ) на заседании № 6 от 18.09.2020 г.

**Результаты и обсуждение.** Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Частота выявления основных ассоциированных клинических состояний и структура артериальной гипертензии в исследуемых группах значимо не различалась.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатель	Вся выборка ( $n = 84$ )	АГ и НДСТ ( $n = 22$ )	АГ без НДСТ ( $n = 62$ )	$\chi^2$	$p$
Возраст, лет	67 (65–70)	67 (64–70)	67 (65–71)	—	0,24
Продолжительность постменопаузы, лет	18 (16–21)	18 (16–21)	18 (15–22)		0,74
Стадия гипертонической болезни					
1 стадия, $n$ (%)	3 (3%)	1 (4%)	2 (4%)	0,150	0,70
2 стадия, $n$ (%)	32 (38%)	7 (32%)	25 (40%)	0,200	0,65
3 стадия, $n$ (%)	49 (58%)	14 (64%)	35 (56%)	0,110	0,74
Степень артериальной гипертензии					
1 степень, $n$ (%)	16 (19%)	4 (18%)	12 (19%)	0,040	0,84
2 степень, $n$ (%)	24 (29%)	9 (51%)	15 (24%)	1,480	0,22
3 степень, $n$ (%)	44 (52%)	9 (32%)	35 (56%)	1,010	0,31
ИБС, $n$ (%)	19 (22%)	6 (27%)	13 (21%)	0,100	0,76
ТИА, $n$ (%)	3 (3%)	2 (9%)	1 (2%)	0,150	0,70
Фибрилляция предсердий, $n$ (%)	8 (10%)	1 (4%)	7 (11%)	0,250	0,61

Окончание табл. 1

Показатель	Вся выборка (n = 84)	АГ и НДСТ (n = 22)	АГ без НДСТ (n = 62)	$\chi^2$	p
ХСН, n (%)	26 (31 %)	6 (27 %)	20 (32 %)	0,030	0,87
<b>Стадия ХСН</b>					
1 стадия, n (%)	11 (13 %)	3 (14 %)	8 (13 %)	0,080	0,78
2 А стадия, n (%)	15 (18 %)	3 (14 %)	12 (19 %)	0,080	0,78
2 Б стадия, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	—	
3 стадия, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)		
<b>Функциональный класс ХСН</b>					
I ФК, n (%)	6 (7 %)	3 (14 %)	3 (5 %)	0,800	0,37
II ФК, n (%)	18 (21 %)	3 (14 %)	15 (24 %)	0,540	0,46
III ФК, n (%)	2 (2 %)	0 (0 %)	2 (3 %)	0,002	0,97
IV ФК, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	—	

*Примечание:* ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс.

При анализе частоты назначения различных препаратов у пациенток с НДСТ и без НДСТ значимых различий в структуре антигипертензивной терапии, антиагрегантной и антигипертензивной терапии значимых различий между группами не выявлено. Так, пациентки обеих групп наиболее часто получали блокаторы рецепторов ангиотензина-II 1-го типа (БРА-II), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ) и тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Почти половина пациенток, включенных в исследование, получала гиполипидемическую терапию (табл. 2).

Таблица 2

Структура медикаментозной терапии в исследуемых группах

Препараты	Вся выборка (n = 84)	АГ и НДСТ (n = 22)	АГ без НДСТ (n = 62)	$\chi^2$	p, df = 2
иАПФ, n (%)	25 (30 %)	5 (23 %)	20 (32 %)	0,78	0,38
БРА-II, n (%)	34 (40 %)	8 (36 %)	26 (42 %)	0,04	0,84
БАБ, n (%)	29 (35 %)	4 (18 %)	25 (40 %)	2,61	0,11
Тиазидные диуретики, n (%)	30 (36 %)	8 (36 %)	22 (35 %)	0,03	0,85

Окончание табл. 2

Препараты	Вся выборка ( <i>n</i> = 84)	АГ и НДСТ ( <i>n</i> = 22)	АГ без НДСТ ( <i>n</i> = 62)	$\chi^2$	<i>p</i> , <i>df</i> = 2
Препараты центрального действия, <i>n</i> (%)	3 (4%)	0 (0%)	3 (5%)	0,15	0,70
Петлевые диуретики, <i>n</i> (%)	3 (4%)	0 (0%)	3 (5%)	0,15	0,70
Антагонисты альдостерона, <i>n</i> (%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	0,02	0,97
Ингибиторы 3-ГМГ-КоА-редуктазы, <i>n</i> (%)	39 (46%)	9 (41%)	30 (48%)	0,13	0,72
Эзетемиб, <i>n</i> (%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	0,02	0,97
Антиагреганты, <i>n</i> (%)	22 (26%)	7 (32%)	15 (24%)	0,17	0,68

*Примечание:* БАБ — бетаадреноблокаторы, БРА-II — блокаторы рецепторов ангиотензина-II 1-го типа, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Уровень ММП-9 и ТИМП-1 представлен в табл. 3. Значимых различий в уровне маркеров деградации коллагена у пациенток с артериальной гипертензией на фоне НДСТ и без НДСТ не выявлено.

Таблица 3

Уровень ММП и ТИМП у пациенток с НДСТ и без нее

Показатель	АГ и НДСТ ( <i>n</i> = 22)	АГ без НДСТ ( <i>n</i> = 62)	<i>p</i>
ММП-9, нг/мл	2 295,00 (923,60–4 114,00)	2 370,00 (1 303,00–3 154,00)	0,63
ТИМП-1, нг/мл	17 010,00 (16 780,00–17 170,00)	16 990,00 (16 740,00–17 100,00)	0,42
ММП-9/ТИМП-1, усл. ед.	0,14 (0,05–0,24)	0,15 (0,08–0,20)	0,93

*Примечание:* ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9-го типа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа.

По данным источников, дисплазия соединительной ткани характеризуется повышенной активностью ММП. Однако уровни ММП и ТИМП в сыворотке крови зависят не только от активности ферментов, но и от регуляции их экспрессии и выведения из организма. Исследования показали, что у пациентов с дисплазией соединительной ткани может быть повышена активность ММП в тканях, но это не всегда отражается на сывороточных



уровнях этих ферментов. Это может быть связано с тем, что ММП высвобождаются в кровь не только из тканей, но и из других источников, например из тромбоцитов или лейкоцитов. Кроме того, ТИМП, который является ингибитором ММП, также может быть выведен из организма или вступить в связь с другими белками, что приводит к снижению его уровня в сыворотке крови [14–16].

Несмотря на отсутствие значимых ассоциаций уровня ММП-9 и ТИМП-1 с НДСТ в текущем исследовании, представленная гипотеза подтверждена предшествующими работами. Так, сниженная активность ММП-2 приводит к потере костной массы и остеолиту во время роста и развития скелета [17]. В эксперименте на лабораторных крысах установлено, что подавление активности ММП-13 обуславливает нарушение формирования скелета, характеризующееся аномальными пластинками роста и замедленным окостенением [18]. У мышей с дефицитом ММП-1 наблюдалось нарушение формирования скелета. Во всех суставах наблюдались чрезмерный рост гиперцеллюлярной васкуляризованной синовиальной ткани и разрушение суставного хряща, что привело к анкилозу [19]. Также ряд клинических исследований свидетельствует об ассоциации фенотипов НДСТ с соматической патологией [20].

В целом, гиперпродукция коллагена во внеклеточном матриксе миокарда является одним из основных патологических звеньев ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии и предшествует развитию ассоциированных клинических состояний [21].

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) отмечалось значимое повышение уровня ММП-9 и увеличение соотношения ММП-9/ТИМП-1 ( $p = 0,02$ ). Данные приведены в табл. 4. ИБС представлена стабильной стенокардией напряжения.

Таблица 4

Уровень ММП и ТИМП у пациенток с АГ ИБС и с АГ без ИБС

Показатель	АГ и ИБС ( $n = 19$ )	АГ без ИБС ( $n = 65$ )	$p$
ММП-9, нг/мл	3019,00 (1941,00–4604,00)	2192,00 (993,40–3143,00)	0,02*
ТИМП-1, нг/мл	17020,00 (16780,00–17050,00)	16990,00 (16750,00–17130,00)	0,88
ММП-9/ТИМП-1, усл. ед.	0,19 (0,11–0,29)	0,14 (0,06–0,19)	0,04*

Примечание: ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, \* — статистическая значимость.

При использовании однофакторного ANOVA критерия выявлено значимое снижение уровня ММП-9 у пациенток ИБС получающих БРА-II 1 типа (рис. 1). Такая ассоциация может свидетельствовать в пользу гипотезы о том,



что БРА-II значимо влияют на активность процессоров деградации коллагена сосудистой стенки.

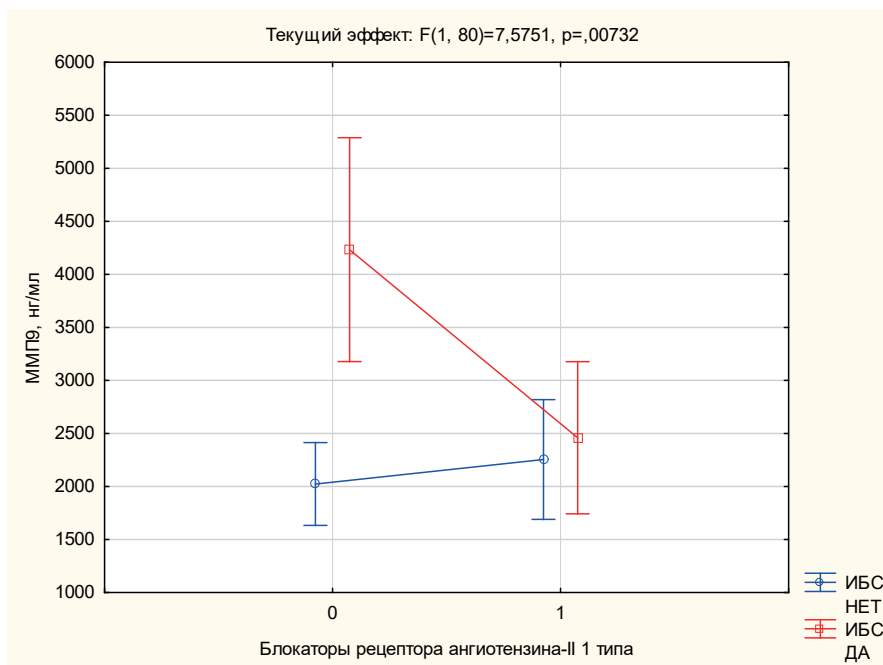


Рис. 1. Уровень ММП-9 у пациенток с ИБС и без ИБС в зависимости от наличия терапия БРА-II

Существующие разногласия относительно результатов исследований, проведенных различными авторами с использованием разных популяционных выборок в отношении оценки взаимосвязей нарушений баланса ММП-9/ТИМП-1 с развитием сердечно-сосудистой патологии, являются хорошей базовой основой для дальнейшего изучения диагностических и прогностических возможностей таковых в клинической практике.

**Выводы.** Пациенты с ишемической болезнью сердца характеризуются повышением активности деградации коллагена, которое проявляется увеличенным сывороточным уровнем ММП-9 и отношением ММП-9/ТИМП-1. Нами выявлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих блокаторы рецептора ангиотензина II 1 типа снижается активность деградации коллагена. В исследовании не установлено значимых различий в уровне ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и без нее.

**Список источников**

1. Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association / J. C. McSweeney, A. G. Rosenfeld, W. M. Abel [et al.] // *Circulation*. 2016. Vol. 133, Iss. 13. P. 1302–1331. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000381>.
2. Попов А. А., Изможерова Н. В., Обоскалова Т. А. Одномоментное исследование мультиморбидной патологии у женщин с дефицитом эстрогенов // *Уральский медицинский журнал*. 2020. № 6 (189). С. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.06.16>.
3. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) / Э. Г. Малев, Г. А. Березовская, Н. Н. Парфенова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. 2013. Т. 18, № 1. С. 1–32. URL: <https://clck.ru/34uDfN> (дата обращения: 26.06.2023).
4. Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // *Русский медицинский журнал*. 2008. № 4. С. 230–238. URL: <https://clck.ru/34uDbF> (дата обращения: 26.06.2023).
5. Бен Салха М., Репина Н. Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2016. Т. 24, № 4. С. 164–172. DOI: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20164164-172>.
6. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease / A. Yabluchanskiy, Y. Ma, R. P. Iyer [et al.] // *Physiology*. 2013. Vol. 28, Iss. 6. P. 391–403. URL: <https://clck.ru/34uY6u> (дата обращения: 26.06.2023).
7. Plasma matrix metalloproteinase and inhibitor profiles in patients with heart failure / E. M. Wilson, H. R. Gunasinghe, M. L. Coker [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. 2002. Vol. 8, Iss. 6. P. 390–398. DOI: <https://doi.org/10.1054/jcaf.2002.129659>.
8. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and their tissue inhibitors 1 and 2 in premenopausal obese women: Relationship to cardiac function / W. Kosmala, R. Plaksej, M. Przewlocka-Kosmala [et al.] // *International Journal of Obesity*. 2008. Vol. 32, Iss. 5. P. 763–771. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803794>.
9. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease / S. H. Ahmed, L. L. Clark, W. R. Pennington [et al.] // *Circulation*. 2006. Vol. 113, Iss. 17. P. 2089–2096. URL: <https://clck.ru/34uY8S> (дата обращения: 26.06.2023).

10. Rybakowski J. K. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) — A Mediating Enzyme in Cardiovascular Disease, Cancer, and Neuropsychiatric Disorders // *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2009. Vol. 2009. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1155/2009/904836>.
11. Сравнительный анализ данных проспективного исследования биохимических параметров сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа / Т. И. Петелина, Н. А. Мусихина, Л. И. Гапон [и др.] // *Уральский медицинский журнал.* 2018. № 7 (162). С. 72–78. DOI: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.04.128>.
12. Клинико-anamnestические и биологические претенденты на участие в механизмах формирования пролапса гениталий у женщин / Н. М. Миляева, В. В. Ковалев, Е. А. Бортник [и др.] // *Уральский медицинский журнал.* 2021. Т. 20, № 1. С. 82–88. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-82-88>.
13. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) / Е. В. Акатова, В. В. Аникин, В. Г. Арсентьев [и др.] // *Терапия.* 2019. Т. 5, № 7 (33). С. 9–42. DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.9-42>.
14. Kim Y. H., Kwon H. J., Kim D. S. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9)-dependent processing of  $\beta$ ig-h3 protein regulates cell migration, invasion, and adhesion // *Journal of Biological Chemistry.* 2012. Vol. 287, Iss. 46. P. 38957–38969. DOI: <https://doi.org/10.1074/JBC.M112.357863>.
15. Extracellular proteolysis by matrix metalloproteinase-9 drives dendritic spine enlargement and long-term potentiation coordinately / X.-b. Wang, O. Bozdagi, J. S. Nikitzuk [et al.] // *The Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2008. Vol. 105, Iss. 49. P. 19520–19525. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0807248105>.
16. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases / G. A. Cabral-Pacheco, I. Garza-Veloz, C. Castruita-De la Rosa [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. Vol. 21, Iss. 24. P. 9739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>.
17. Li X., Jin L., Tan Y. Different roles of matrix metalloproteinase 2 in osteolysis of skeletal dysplasia and bone metastasis (Review) // *Molecular Medicine Reports.* 2021. Vol. 23, Iss. 1. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.3892/MMR.2020.11708>.
18. Critical roles for collagenase-3 (Mmp13) in development of growth plate cartilage and in endochondral ossification / M. Inada, Y. Wang, M. H. Byrne [et al.] // *The Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2004. Vol. 101, Iss. 49. P. 17192–17197. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407788101>.
19. Mutation of membrane type-1 metalloproteinase, MT1-MMP, causes the multicentric osteolysis and arthritis disease Winchester syndrome /

- B. R. Evans, R. A. Mosig, M. Lobl [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. 2012. Vol. 91, Iss. 3. P. 572–576. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2012.07.022>.
20. Тюрин, А. В., Давлетшин Р. А., Муратова Р. М. Роль фенотипов дисплазии соединительной ткани в оценке риска развития соматической патологии // *Казанский медицинский журнал*. 2014. Т. 95, № 4. С. 501–505. URL: <https://clck.ru/34uFgH> (дата обращения: 26.06.2023).
21. Разин В. А., Гимаев Р. Х. Миокардиальный фиброз в артериальной гипертензии // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2013. № 3. С. 7–14. URL: <https://clck.ru/34uFko> (дата обращения: 26.06.2023).

### Информация об авторах

**Мураз Акбар оглы Шамбатов** — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: [Muraz.shambatov@gambler.ru](mailto:Muraz.shambatov@gambler.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>.

**Надежда Владимировна Изможерова** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); главный внештатный специалист — клинический фармаколог, Министерство здравоохранения Свердловской области (Екатеринбург, Россия). E-mail: [nadezhda\\_izm@mail.ru](mailto:nadezhda_izm@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>.

**Артём Анатольевич Попов** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: [art\\_porov@mail.ru](mailto:art_porov@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>.

**Владимир Викторович Базарный** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела общей патологии и гистологической лаборатории Центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: [vlad-bazarny@yandex.ru](mailto:vlad-bazarny@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>.

**Лариса Георгиевна Полушина** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и гистологической лаборатории Центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: [polushina-larisa@bk.ru](mailto:polushina-larisa@bk.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>.

**Максим Александрович Копёнкин** — аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии, младший научный сотрудник отдела общей патологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: [maximkopenkin@yandex.ru](mailto:maximkopenkin@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>.

### Information about the authors

**Muraz A. Shambatov** — Postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: Muraz.shambatov@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>.

**Nadezhda I. Izmozherova** — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Chief Freelance Specialist – Clinical Pharmacologist, Ministry of Health of the Sverdlovsk Region (Ekaterinburg, Russia). E-mail: nadezhda\_izm@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>.

**Artem A. Popov** — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Emergency Medical Care Service, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: art\_popov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>.

**Vladimir V. Bazarnyi** — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Head of the General Pathology Department and Histological Laboratory of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: vlad-bazarnyi@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>.

**Larisa G. Polushina** — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher of the General Pathology Department and Histological Laboratory of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: polushina-larisa@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>.

**Maksim A. Kopenkin** — Postgraduate Student of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology, Junior Researcher of the General Pathology Department and Histological Laboratory of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: maximkopenkin@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>.