

УДК 616.12-07

<https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-46-59>

<https://elibrary.ru/JPTCEU>



Маркеры деградации коллагена при remodelировании и диастолической дисфункции левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией

Мураз Акбар оглы Шамбатов[✉], Надежда Владимировна Изможерова, Артём Анатольевич Попов, Ирина Фёдоровна Гришина, Елена Владимировна Кудрявцева, Владимир Викторович Базарный, Лариса Георгиевна Полушина, Максим Александрович Копёнкин

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ Muraz.shambatov@rambler.ru

Аннотация

Введение. Remodelирование миокарда — последствие или предиктор развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Ключевой процесс в remodelировании миокарда — деградация волокон коллагена, опосредуемая активностью матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора.

Цель исследования — выявить ассоциации между сывороточной концентрацией матричной металлопротеиназы 9 (ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1), структурно-геометрическим remodelированием миокарда и диастолической дисфункцией у пациенток с артериальной гипертензией.

Материалы и методы. В одномоментное исследование включены 84 женщины в постменопаузе. Remodelирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивали по результатам эхокардиографии в соответствии с классификацией Ганау (англ. Ganau). У женщин с нормальными значениями индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) определялись следующие типы remodelирования ЛЖ: нормальная геометрия (НГ) ЛЖ — при относительной толщине стенки (ОТС) $\leq 0,42$; концентрическое remodelирование (КР) ЛЖ — при ОТС $> 0,42$. У пациентов со значениями ИММЛЖ выше нормальных выделяли два типа remodelирования: в случае, если значение ОТС превышало 0,42, то верифицировали концентрическую гипертрофию (КГ) ЛЖ; если значение ОТС было менее 0,42 — эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) ЛЖ. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью тканевой доплерографии посредством оценки трансмитрального кровотока с использованием показателей максимальной скорости раннего диастолического наполнения и предсердной систолы, времени замедления раннего диастолического наполнения. Диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ определяли при наличии трех любых критериев из четырех: скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу e' (септальная) < 7 см/с и (или) e' (боковая) < 10 см/с; $E/e' > 14$; индексированный объем ЛП > 34 мл/м²; скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с. ДД I степени (или замедленная релаксация) определяли при $E/A \leq 0,8$ и скорости $E \leq 50$ см/с. При наличии как минимум двух критериев из перечисленных: $E/e' > 14$; объемный индекс левого предсердия ≥ 34 мл/м²; скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с, — определяли II степень ДД (псевдонормальный тип). При $E/A > 2$ определяли III степень ДД (рестриктивный тип). Иммунохимический анализ сыворотки включал в себя определение сывороточной концентрации ММП-9 и ТИМП-1 методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета Statistica 13.0. Данные представлены в виде — медиана (Q_1 – Q_3). Различия оценивали с использованием непараметрических критериев Манна — Уитни и Крускала — Уоллиса. Различия признавались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Медиана концентрации ММП-9 в выборке составила 2295,00 (923,60–4114,00) нг/мл, ТИМП — 1–17010,00 (16780,00–17170,00) нг/мл. При оценке морфометрических вариантов remodelирования миокарда левого желудочка установлено, что нормальную геометрию имели 29 пациенток (35%), у 6 (7%) выявлено концентрическое remodelирование миокарда, в 21 случае (25%) выявлена концентрическая гипертрофия миокарда, в 28 (33%) установлена эксцентрическая гипертрофия миокарда. При оценке структуры сердечно-сосудистых заболеваний и медикаментозной терапии статистически значимых различий у пациенток с различными вариантами remodelирования миокарда не выявлено. Выявлены статистически значимые

различия сывороточной концентрации ММП-9 у пациенток с различными структурно-геометрическими вариантами ремоделирования. ДД ЛЖ выявлена у всех пациенток, включенных в исследование: I степень выявлена у 25 пациенток (30%), II степень определена в 59 случаях (70%). При оценке структуры коморбидной патологии и медикаментозной терапии статистически значимых различий у пациенток с различной степенью ДД ЛЖ не выявлено. Посредством непараметрического критерия Манна — Уитни определены статистически значимые различия значений ММП-9 у пациенток с I и II степенями ДД.

Обсуждение. В патофизиологических условиях протеолитические свойства ММП-9 способствуют стимуляции иммунного ответа, инициируя и усугубляя прогрессирование заболевания. Оценка сывороточной концентрации ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с артериальной гипертензией может являться маркером ремоделирования ЛЖ.

Заключение. Выявлено повышение сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы 9 типа и снижение концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа у пациенток с артериальной гипертензией, ремоделированием миокарда и диастолической дисфункцией ЛЖ. Концентрация ММП-9 ассоциирована со степенью диастолической дисфункции и структурно-геометрическим типом ремоделирования ЛЖ.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа 9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, диастолическая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность, сохранная фракция выброса, трансторакальная эхокардиография, недифференцированная дисплазия соединительной ткани


Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 18 сентября 2020 г.).

Информированное согласие. Всеми участниками подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Маркеры деградации коллагена при ремоделировании и диастолической дисфункции левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией / М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова, А. А. Попов [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 46–59. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-46-59>. EDN: <https://elibrary.ru/JPTCEU>.

Markers of Collagen Degradation in Remodeling and Diastolic Dysfunction of Left Ventricle in Patients with Arterial Hypertension

Muraz A. Shambatov , Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina F. Grishina, Elena V. Kudryavceva, Vladimir V. Bazarnyj, Larisa G. Polushina, Maksim A. Kopenkin

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ Muraz.shambatov@rambler.ru

Abstract

Introduction. Myocardial remodeling is a consequence or predictor of several cardiovascular diseases. The key process in myocardial remodeling is the degradation of collagen fibers, mediated by the activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor.

The aim of this study was to evaluate serum levels of matrix metalloproteinase type 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 in female patients with arterial hypertension, myocardial remodeling, and diastolic dysfunction.

Materials and methods. A cross-sectional study that included 84 postmenopausal women. All patients underwent echocardiography. Left ventricular remodeling was assessed according to Ganau classification, and diastolic function was evaluated using transmittal flow parameters. Serum analysis included the determination of MMP-9 and TIMP-1 levels using an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The median concentration of MMP-9 in the sample was 2295.00 (923.60–4114.00) ng/ml, TIMP — 1–17010.00 (16780.00–17170.00) ng/ml. When evaluating the echocardiographic parameters of the patients included in the study, changes were revealed that indicate structural and functional remodeling of the LV and DD. 29 patients (35%) had normal geometry, 6 patients (7%) had concentric myocardial remodeling, 21 patients (25%) had concentric myocardial hypertrophy, 28 cases (33%) had eccentric myocardial hypertrophy. Statistically significant changes in the activity of MMP-9 and TIMP-1 were revealed in patients with various structural and geometric variants of remodeling.

DD was detected in all patients included in the study: I degree was detected in 25 patients (30%), II degree was determined in 59 cases (70%). Using one-way analysis of variance, statistically significant differences in the level of MMP-9 in patients with grades I and II DD were determined. MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 in patients with grade II DD are significantly higher than in patients with grade I.

Discussion. Under pathophysiological conditions, the proteolytic properties of MMP-9 contribute to the stimulation of the immune response, initiating pathogenesis and aggravating the progression of the disease. Evaluation of the activity of MMP-9 and TIMP-1 in patients with arterial hypertension may be a marker of myocardial remodeling.

Conclusion. An increase in the activity of matrix metalloproteinase type 9 and a decrease in the activity of a tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1 were revealed in patients with arterial hypertension, myocardial remodeling and LV diastolic dysfunction. The level of MMP-9 is associated with the degree of diastolic dysfunction and the structural-geometric type of LV remodeling.

Keywords: matrix Metalloproteinase 9, tissue Inhibitor of Metalloproteinases, diastolic Heart Failure, preserved ejection fraction, transthoracic echocardiography, undifferentiated Connective Tissue Dysplasia

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 6 of September 18, 2020).

Informed consent. All participants signed informed consent to participate in the study.

For citation: Shambatov MA, Izmozherova NV, Popov AA, Grishina IF, Kudryavceva EV, Bazarnyj VV, et al. Markers of collagen degradation in remodeling and diastolic dysfunction of left ventricle in patients with arterial hypertension. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):46–59. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-46-59>. EDN: <https://elibrary.ru/JPTCEU>.

© Шамбатов М. А., Изможерова Н. В., Попов А. А., Гришина И. Ф., Кудрявцева Е. В., Базарный В. В., Полушина Л. Г., Копёнкин М. А., 2024

© Shambatov M. A., Izmozherova N. V., Popov A. A., Grishina I. F., Kudryavceva E. V., Bazarnyj V. V., Polushina L. G., Kopenkin M. A., 2024

Введение

Внеклеточный матрикс миокарда представлен рядом высокомолекулярных белков (коллаген различных типов, ламинины, фибронектин и пр.), каждый из которых имеет физиологическую роль в сердечно-сосудистой системе [1]. Наиболее распространенным белком внеклеточного матрикса является коллаген, образующий сложную сеть, обеспечивающую трехмерную структуру и прочность волокон миокарда [1]. Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) может быть как последствием, так и предиктором развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Ключевой процесс в ремоделировании миокарда — деградация волокон коллагена, опосредуемая активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) [2]. Наиболее распространены в миокарде ММП 1, 2, 8, 9 и 14 типов [3]. Многочисленные исследования демонстрируют значимую роль ММП и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП) в развитии патологии сердечно-сосудистой системы, ремоделировании миокарда и сосудов [2–6]. Также отмечено повышение сывороточной концентрации ММП-9 у пациенток с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа [7]. Участие ММП в ремоделировании тканей, регуляции ангиогенеза, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, апоптозе регулируется на нескольких уровнях: ядерном, клеточном, тканевом [8].

ММП-9, также называемая в литературе желатиназой-В и коллагеназой IV типа, продуцируется множеством клеток, включая эпителиальные клетки, фибробласты, кератиноциты, остеобласты, дендритные клетки, макрофаги, гранулоциты и Т-клетки [9]. Секреция ММП-9 стимулируется различными воспалительными цитокинами и факторами роста, включая интерферон- γ (англ. Interferon Gamma, IFN- γ), фактор некроза опухоли α (англ. Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- α), трансформирующий фактор роста β (англ. Transforming Growth Factor Beta, TGF- β), интерлейкин 1 β (англ. Interleukin 1 Beta, IL-1 β), фактор роста тромбоцитов (англ. Platelet-Derived Growth Factor, PDGF) [10].

ММП-9 — ключевой фермент, определяющий регенерацию и ремоделирование тканей посредством разрушения коллагена [9, 11]. Активность ММП-9 определяет структуру внеклеточного матрикса [12, 13]. Повышенная активность ММП-9 обуславливает нарушение структуры и функции коллагена, что способствует возникновению и развитию атеросклероза [3, 14].

В организме существует биологический механизм ограничения протеолиза тканей, вызванного активными ММП, в виде секреции клетками стромы тканевых ингибиторов металлопротеиназ, которые могут блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса. ТИМП — это белки небольшого размера, которые формируют нековалентные комплексы со многими членами семейства матриксных металлопротеиназ. ТИМП обладают низкой специфичностью к ММП, и каждый ТИМП может ингибировать множество ММП с разной эффективностью. ТИМП присутствуют в тканевом матриксе и ингибируют ММП путем обратимой блокировки, связываясь с активным центром ММП в соотношении 1: 1 и формируя стабильный инактивный комплекс фермент — ингибитор. Транскрипция ТИМП регулируется теми же цитокинами и факторами роста, которые контролируют экспрессию ММП, а именно TGF- β , TNF- α , IL-1, IL-6 [15].

Многочисленные исследования подтверждают изменение активности и сывороточной концентрации ТИМП-1 и ММП-9 у пациентов со структурно-геометрическим ремоделированием миокарда ЛЖ [13]. Отмечена повышенная активность ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с увеличением толщины задней стенки левого желудочка и диастолической дисфункцией (ДД) ЛЖ [16]. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНСФВ) выявлено увеличение сывороточной концентрации ММП-9 и ТИМП-1 [6]. Активность и концентрация ТИМП-1 коррелируют с толщиной межжелудочковой перегородки и показателями диастолической функции [6, 17, 18].

Цель исследования — выявить ассоциации между сывороточной концентрацией ММП-9 и ТИМП-1, структурно-геометрическим ремоделированием миокарда и диастолической дисфункцией у пациентов с артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Проведено кросс-секционное исследование, в которое включили 84 женщины, находящиеся в постменопаузе. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, — 67 (65–70) лет, продолжительность менопаузы — 18 (16–21) лет.

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

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.

Всем пациенткам проведена эхокардиография в 2D, доплеровском и цветном M-режимах на аппарате Mindray M7 в соответствии с современными рекомендациями [19–21].

Ремоделирование миокарда левого желудочка оценивали в соответствии с классификацией Гаунау (англ. Ganaou) [22]. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) рассчитывали по формуле [23]:

$$\text{ИММЛЖ} = \frac{\text{ММЛЖ}}{\text{ППТ}},$$

где ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ; ППТ — площадь поверхности тела.

Нормальными признавались значения ИММЛЖ ≤ 95 г/м². Относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ) определялась по формуле [19, 20]:

$$\text{ОТС} = \frac{(\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСд})}{\text{КДРЛЖ}},$$

где ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСд — толщина задней стенки в диастолу; КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка.

У пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия (НГ) ЛЖ — при ОТС $\leq 0,42$; КР ЛЖ — при ОТС $> 0,42$. У пациентов со значениями ИММЛЖ выше нормальных выделяли два типа ремоделирования:

- 1) $OTC > 0,42$ — верифицировали КГ ЛЖ;
- 2) $OTC < 0,42$ — эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) ЛЖ [22].

Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ оценивали с помощью тканевой доплерографии посредством оценки трансмитрального кровотока с использованием показателей максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) и предсердной систолы (А), времени замедления раннего диастолического наполнения (*англ.* Deceleration Time, DT) [24, 25].

Диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ определяли при наличии трех любых критериев из четырех: скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу e' (септальная) < 7 см/с и (или) e' (боковая) < 10 см/с; $E/e' > 14$; индексированный объем левого предсердия (ЛП) > 34 мл/м²; скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ см/с [19–21, 24]. ДД I степени (или замедленная релаксация) определяли при $E/A \leq 0,8$ и скорости $E \leq 50$ см/с. При наличии как минимум двух критериев из перечисленных: $E/e' > 14$; объемный индекс левого предсердия ≥ 34 мл/м²; скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с, — определяли II степень ДД (псевдонормальный тип) [19–21, 24]. При $E/A > 2$ определяли III степень ДД (рестриктивный тип).

Сократительную функцию миокарда ЛЖ оценивали по методу Симпсона (*англ.* Simpson's Method) в четырех и двухкамерной апикальных позициях в В-режиме [19, 20].

Иммунохимический анализ сыворотки включал в себя определение ММП-9 и ТИМП-1 методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем RayBio (США). Для выполнения анализа применяли комплекс, включающий в себя планшетный иммуноферментный анализатор Thermo Scientific Multiskan GO (Япония); вошер Thermo Scientific Wellwash (Япония), шейкер-термостат Elmi ST-3L (Латвия). Сывороточные концентрации ММП-9 и ТИМП-1 являются исследовательскими параметрами, 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 (Q_1-Q_3). Нормальность распределения для каждого ряда экспериментальных данных предварительно оценивали с помощью *W*-теста Шапиро — Уилка. Если нормальность распределения показателей не была подтверждена для всех без исключения групп данных, применяли непараметрические методы, в частности *U*-критерий Манна — Уитни (*Z*) или *H*-тест Крускала — Уоллиса (*KW-H*) при сравнении двух или нескольких независимых выборок соответственно. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью откорректированного метода Вальда в пакете EpiCalc (Eclipse Digital Imaging, 1997) при использовании четырехпольных таблиц. Различия считались значимыми, если 95 % доверительный интервал (ДИ) не включал значение 1,0. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке гипотез принималось равным 0,05.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета на заседании № 6 от 18 сентября 2020 г. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика исследованных больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование ($n = 84$)

Показатель	Абс.	%
Возраст, лет	67 (65–70)	
Продолжительность постменопаузы, лет	18 (16–21)	
Гипертоническая болезнь:		
1 стадия	3	4
2 стадия	32	38
3 стадия	49	58

Окончание табл. 1

Показатель	Абс.	%
Артериальная гипертензия:		
1 степень	16	19
2 степень	24	29
3 степень	44	52
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	19	22
Стенокардия напряжения	17	20
Транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе	3	3
Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма	8	10
ХСН:	26	31
1 стадия	11	13
2 А стадия	15	18
2 Б стадия	0	0
3 стадия	0	0
I функциональный класс (ФК)	6	7
II функциональный класс	18	21
III функциональный класс	2	2
IV функциональный класс	0	0

При анализе частоты назначения антигипертензивных препаратов установлено, что в 30 % случаев пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); в 40 % — блокаторы рецепторов ангиотензина-II 1 типа (БРА-II); бета-адреноблокаторы (БАБ) получали 35 % пациентов; 36 % принимали тиазидные диуретики; 46 % пациенток получали гиполипидемическую терапию; 26 % — антиагрегантную терапию (табл. 2).

Таблица 2

Структура медикаментозной терапии в исследуемой выборке (n = 84)

Препараты	Абс.	%
иАПФ	25	30
БРА-II	34	40
БАБ	29	35
Тиазидные диуретики	30	36
Препараты центрального действия	3	4
Петлевые диуретики	3	4
Антагонисты альдостерона	2	2
Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (3-ГМГ-КоА) редуктазы	39	46
Эзетемиб	2	2
Антиагреганты	22	26

Сывороточная концентрация ММП и ТИМП у пациенток, включенных в исследование:

ММП-9, нг/мл	2295,00 (923,60–4114,00)
ТИМП-1, нг/мл	17010,00 (16780,00–17170,00)
ММП-9/ТИМП-1, усл. Ед.	0,14 (0,05–0,24)

При оценке показателей эхокардиографии пациенток, включенных в исследование, выявлены изменения, свидетельствующие о структурно-функциональном ремоделировании ЛЖ и ДД ЛЖ (ниже представлены морфофункциональные параметры миокарда ЛЖ¹):

переднезадний размер (ПЗР) ЛП, мм	45,00 (36,00–51,00)
индексированный объем ЛП, мл/м ²	32,00 (25,4–38,2)
индексированный объем правого предсердия (ПП), мл	23,00 (17,0–29,0)

¹ Значения представлены в виде — медиана (Q₂₅–Q₇₅).

конечный диастолический объем (КДО), мл	100,0 (89,0–110,0)
конечный систолический объем (КСО), мл	32,0 (25,5–36,0)
толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), мм	10,0 (9,25–11,0)
относительная толщина задней стенки ЛЖ (ОТЗСЛЖ), мм	0,40 (0,36–0,44)
ИММЛЖ, г/м ²	101,0 (91,0–114,0)
ударный объем (УО), мл	68,5 (59,5–74,0)
фракция выброса (ФВ), %	67,0 (62,0–70,0)
фракция укорочения (ФУ), %	39,0 (36,5–40,5)
E, см/с	65,0 (55,5–74,5)
A, см/с	74,0 (64,0–91,0)
E/A	0,83 (0,68–1,09)
e`	6,4 (5,2–7,1)
E/e`	9,8 (6,9–11,4)
DT, м/с	200,0 (174,5–226,5)
конечно-диастолическое давление (КДД), мм рт. ст.	7,00 (6,11–9,35)
конечное диастолическое напряжение стенки (КДНС) ЛЖ, дин/см ²	7,14 (6,28–10,00)

Установлено, что нормальную геометрию миокарда ЛЖ имели 29 пациенток (35%), у 6 пациенток (7%) выявлено концентрическое ремоделирование миокарда, в 21 случае (25%) — концентрическая гипертрофия миокарда, в 28 случаях (33%) — эксцентрическая гипертрофия миокарда.

Структура сердечно-сосудистых заболеваний и медикаментозной терапии статистически значимых различий у пациенток с различными вариантами ремоделирования миокарда не имела (табл. 3).

Таблица 3

Клиническая характеристика пациенток с различными вариантами ремоделирования миокарда

Показатель	НГ (n = 29)		КР (n = 6)		КГ (n = 21)		ЭГ (n = 28)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	68,0 (65,0–70,0)		66,5 (63,0–70,0)		68,0 (67,0–70,0)		67,0 (64,5–70,0)		0,68
Продолжительность постменопаузы, лет	20,0 (17,0–22,0)		17,0 (16,0–23,0)		17,0 (15,0–20,0)		17,5 (15,5–22,0)		0,19
Гипертоническая болезнь:									
1 стадия	1	3	0	0	1	5	1	3	0,69
2 стадия	11	38	2	33	9	43	10	36	
3 стадия	17	59	4	67	11	52	17	61	
Артериальная гипертензия:									
1 степень	10	34	0	0	3	14	3	11	0,20
2 степень	8	28	1	17	8	38	5	18	
3 степень	11	38	5	83	10	48	20	71	
ИБС	6	21	2	33	5	24	6	21	0,92
Стенокардия напряжения	6	21	2	33	5	24	6	21	0,92
ТИА	0	0	1	17	1	5	1	4	0,24
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	4	14	0	0	3	14	1	4	0,37
ХСН	7	24	2	33	6	29	11	39	0,51
1 стадия	3	10	1	17	2	10	5	18	0,25
2 А стадия	4	14	1	17	4	19	6	21	
2 Б стадия	0	0	0	0	0	0	0	0	
3 стадия	0	0	0	0	0	0	0	0	
I ФК	2	7	0	0	1	5	3	11	0,07
II ФК	5	17	1	17	5	24	7	25	
III ФК	0	0	1	17	0	0	1	4	
IV ФК	0	0	0	0	0	0	0	0	
иАПФ	7	24	2	33	10	48	6	21	0,16
БРА-II	11	38	1	17	8	38	14	50	0,46

Окончание табл. 3

Показатель	НГ (n = 29)		КР (n = 6)		КГ (n = 21)		ЭГ (n = 28)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
БАБ	7	24	0	0	8	38	14	50	0,06
Тиазидные диуретики	10	34	2	33	9	43	9	32	0,90
Препараты центрального действия	0	0	0	0	1	5	2	7	0,49
Петлевые диуретики	1	3	0	0	0	0	2	7	0,56
Антагонисты альдостерона	1	3	0	0	0	0	1	4	0,69
Ингибиторы 3-ГМГ-КоА редуктазы	10	34	3	50	8	38	18	64	0,44
Эзетемиб	0	0	0	0	1	5	1	4	0,56
Антиагреганты	5	17	2	33	7	33	8	29	0,79

Посредством *H*-критерия Крускала — Уоллиса (KW-*H*) выявлены статистически значимые различия сывороточной концентрации ММП-9 у пациенток с различными структурно-геометрическими вариантами ремоделирования (рис. 1).

При оценке сывороточных значений ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием миокарда статистически значимых различий не установлено (рис. 2).

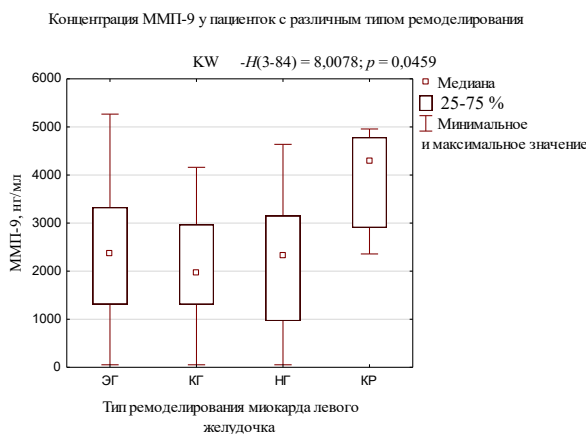


Рис. 1. Сывороточная концентрация ММП-9 у пациенток с ремоделированием ЛЖ

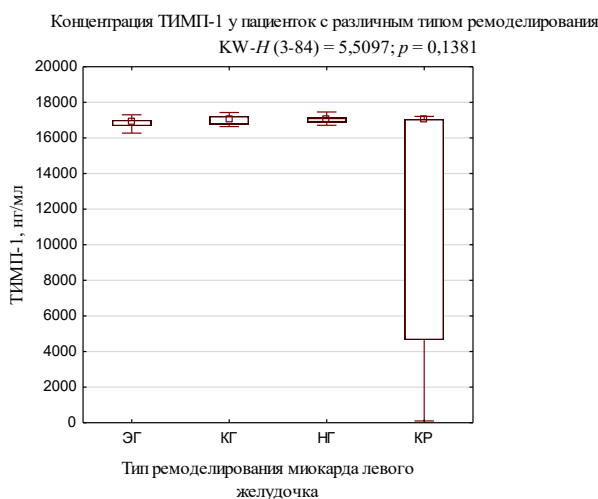


Рис. 2. Сывороточная концентрация ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием ЛЖ

Статистически значимых различий не получено при оценке соотношения ММП-9/ТИМП-1 у пациенток с различными вариантами ремоделирования миокарда (рис. 3).

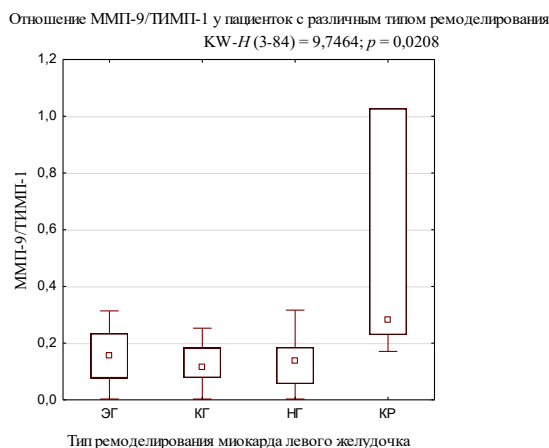


Рис. 3. Отношение ММП-9/ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием ЛЖ

ДД ЛЖ выявлена у всех пациенток, включенных в исследование: I степень выявлена у 25 пациенток (30 %), II степень определена в 59 случаях (70 %).

При оценке структуры коморбидной патологии и медикаментозной терапии статистически значимых различий у пациенток с различной степенью ДД ЛЖ не выявлено (табл. 4).

С использованием критерия Манна — Уитни определены статистически значимые различия значений ММП-9 у пациенток с I и II степенями ДД (рис. 4).

Отношение ММП-9/ТИМП-1 у пациенток со II степенью ДД значимо выше, чем у пациенток с I степенью (табл. 5).

Таблица 4

Клиническая характеристика пациенток с различной степенью ДД

Показатель	I степень ДД (n = 59)		II степень ДД (n = 25)		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	68,0 (65,0–70,0)		68,0 (65,0–70,0)		0,97
Продолжительность постменопаузы, лет	18,0 (15,0–22,0)		18,0 (16,0–20,0)		0,47
Гипертоническая болезнь:					
1 стадия	2	3	1	4	
2 стадия	21	36	11	44	
3 стадия	36	61	13	52	0,76
Артериальная гипертензия:					
1 степень	10	17	6	24	
2 степень	19	32	5	20	
3 степень	30	51	14	56	0,88
ИБС	12	20	7	28	0,44
Стенокардия напряжения	12	20	7	28	0,44
ТИА	2	3	1	4	0,15
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	5	8	3	12	0,80
ХСН	18	31	8	32	0,79
1 стадия	7	12	4	16	
2 А стадия	11	19	4	16	
2 Б стадия	0	0	0	0	
3 стадия	0	0	0	0	0,89
I ФК	5	8	1	4	
II ФК	12	20	6	24	
III ФК	1	2	1	4	
IV ФК	0	0	0	0	0,57
иАПФ	19	32	6	24	0,20
БРА-II	25	42	9	36	0,59
БАБ	23	39	6	24	0,19

Окончание табл. 4

Показатель	I степень ДД (n = 59)		II степень ДД (n = 25)		p
	абс.	%	абс.	%	
Тиазидные диуретики	24	41	6	24	0,37
Препараты центрального действия	2	3	1	4	0,89
Петлевые диуретики	3	5	0	0	0,25
Антагонисты альдостерона	2	3	0	0	0,65
Ингибиторы 3-ГМГ-КоА редуктазы	29	49	10	40	0,50
Эзетемиб	1	2	1	4	0,51
Антиагреганты	16	27	6	24	0,50

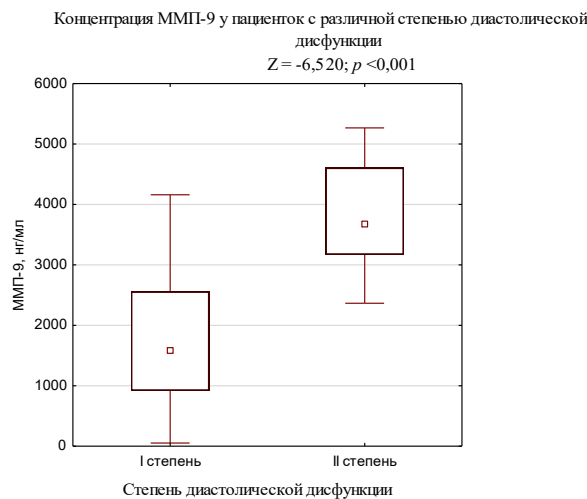


Рис. 4. Сывороточная концентрация ТИМП-1 у пациенток с ДД ЛЖ

Таблица 5

Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с ДД

Показатель	I степень ДД (n = 59)		II степень ДД (n = 25)		p
	Me (Q ₁ -Q ₃)	95% ДИ	Me (Q ₁ -Q ₃)	95% ДИ	
ММП-9, нг/мл	1 583,00 (923,60–2 555,00)	911,92–1 316,34	3 669,00 (3 174,00–4 604,00)	628,11–1 119,07	<0,001
ТИМП-1, нг/мл	17 000,00 (16 750,00–17 130,00)	2 743,00– 3 959,47	16 990,00 (16 770,00–17 120,00)	4 223,45–7 524,65	=0,72
ММП-9/ТИМП-1, усл. ед.	0,10 (0,05–0,16)	2,54–3,66	0,23 (0,19–0,29)	6,33–11,28	<0,001

Обсуждение

Определение клинического состояния при ХСН субъективно, что обуславливает необходимость поиска лабораторных маркеров ремоделирования ЛЖ и ДД миокарда ЛЖ [13]. В пользу гипотезы о значимом влиянии деградации коллагена в развитие ремоделирования миокарда ЛЖ свидетельствуют изменения геометрии и функции миокарда у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [26, 27].

Возрастные изменения геометрии ЛЖ имеют определенную половую специфичность. Так, при наличии факторов риска и (или) явных сердечно-сосудистых заболеваний у женщин наблюдается более выраженная концентрическая гипертрофия, в то время как у мужчин, как правило, гипертрофия развивается в основном по эксцентрическому типу [28]. Концентрическое ремоделирование ЛЖ у женщин, при условии наличия аортального стеноза, ассоциируется с менее благоприятным клиническим прогнозом [29]. У женщин в постменопаузе чаще выявляется резистентная артериальная гипертензия, что обуславливает более выраженное увеличение жесткости сосудистой стенки в сравнении с женщинами, находящимися в пременопаузе [30].

В патофизиологических условиях ММП-9 активируется при повреждении и регенерации тканей, а также при заболеваниях, патогенез которых ассоциирован с воспалительными процессами: системными заболеваниями соединительной ткани, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью [31, 32]. В патофизиологических условиях протеолитические свойства ММП-9 способствуют стимуляции иммунного ответа, инициируя патогенез и усугубляя прогрессирование заболевания. Большое количество публикаций о ММП-9 подчеркивает важность этого фермента в контексте поиска диагностических критериев и терапевтических мишеней [31, 33, 34].

Как мы знаем, активность ММП регулируется эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) и баланс отношения ММП/ТИМП может определять результирующую активность ММП, оборот тканевого матрикса и ремоделирование ткани [4, 35, 36].

Фиброз тканей ассоциирован со снижением активности ММП и увеличением активности ТИМП, активная деградация коллагена характеризуется увеличением активности ММП и снижением отношения ММП/ТИМП [9, 11, 33, 37].

Текущее исследование вступает в противоречие с некоторыми ранее проведенными, что может объясняться тем, что концентрация ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови зависит не только от активности ферментов, но и от регуляции их экспрессии и выведения из организма. Такое противоречие может объясняться 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 сывороточной концентрации.

Проведенное исследование свидетельствует в пользу гипотезы о значимом влиянии ферментов, обуславливающих деградацию коллагена в развитии ДД и ремоделировании ЛЖ. При этом для уточнения прогностической и диагностической значимости ММП-9 и ТИМП-1 требуются дальнейшие когортные исследования с большей мощностью.

Нами получены данные, свидетельствующие о наличии ассоциации повышенной сывороточной концентрации ММП-9 и ТИМП-1 с начальными вариантами ремоделирования ЛЖ и ДД, что может иметь клиническое значение в раннем выявлении структурно-функциональных изменений миокарда.

Заключение

В настоящем исследовании у пациенток с артериальной гипертензией, ремоделированием миокарда и диастолической дисфункцией ЛЖ наблюдаются увеличение сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы 9 типа и снижение концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа. Установлено, что концентрации ММП-9 и ТИМП-1 ассоциированы со степенью диастолической дисфункции и структурно-геометрическим типом ремоделирования ЛЖ. Полученные результаты могут способствовать усовершенствованию алгоритмов диагностики и лечения пациенток с артериальной гипертензией, ремоделированием миокарда и диастолической дисфункцией ЛЖ.

Список источников | References

1. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovascular Research*. 2002;53(1):31–47. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00434-5](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00434-5).
2. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology*. 2013;28(6):391–403. DOI: <https://doi.org/10.1152/PHYSIOL.00029.2013>.
3. Rybakowski JK. Matrix metalloproteinase-9 (MMP9)— A mediating enzyme in cardiovascular disease, cancer, and neuropsychiatric disorders. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2009;2009:1–7. DOI: <https://doi.org/10.1155/2009/904836>.
4. Wilson EM, Gunasinghe HR, Coker ML, Sprunger P, Lee-Jackson D, Bozkurt B, et al. Plasma matrix metalloproteinase and inhibitor profiles in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2002;8(6):390–398. DOI: <https://doi.org/10.1054/jcaf.2002.129659>.
5. Kosmala W, Plaksej R, Przewlocka-Kosmala M, Kuliczowska-Plaksej J, Bednarek-Tupikowska G, Mazurek W. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and their tissue inhibitors 1 and 2 in premenopausal obese women: Relationship to cardiac function. *International Journal of Obesity*. 2008;32(5):763–771. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803794>.

6. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, et al. 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. *Circulation*. 2006;113(17):2089–2096. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.573865>.
7. Petelina TI, Musikhina NA, Gapon LI, Sharoy N YA, Gorbatenko EA, Zueva EV. Comparative analysis of prospective study data of biochemical parameters of blood serum in patients with ischemic heart disease with the presence and absence of type 2 diabetes. *Ural Medical Journal*. 2018;(7):72–78. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/jvuqtv>.
8. Milyaeva NM, Kovalev VV, Bortnik EA, Sivov EV, Kudryavtseva EV, Bayazitova NN, et al. Clinical and anamnestic and biological candidates for participation in the mechanisms of genital prolapse formation in women. *Ural Medical Journal*. 2021;20(1):82–88. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-82-88>.
9. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Progress in molecular biology and translational science*. 2017;147:1–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>.
10. Augoff K, Hryniewicz-Jankowska A, Tabola R, Stach K. MMP9: A tough target for targeted therapy for cancer. *Cancers*. 2022;14(7):1847. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14071847>.
11. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Advances in Pharmacology*. 2018;81:241–330. DOI: <https://doi.org/10.1016/BS.APHA.2017.08.002>.
12. Popov MA, Shumakov DV, Zybin DI, Gurevich LE, Ashevskaya VE, Babokin VE, et al. Role of type IV collagen and matrix metalloproteinase-9 in remodeling of the left ventricular in coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):83–87. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-83-87>.
13. Shastry S, Hayden MR, Lucchesi PA, Tyagi SC. Matrix metalloproteinase in left ventricular remodeling and heart failure. *Current Cardiology Reports*. 2003;5(3):200–204. DOI: <https://doi.org/10.1007/S11886-003-0049-5>.
14. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology*. 2013;28(6):391–403. DOI: <https://doi.org/10.1152/PHYSIOL.00029.2013>.
15. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>.
16. Saglam M, Karakaya O, Esen AM, Barutcu I, Dogan S, Karavelioglu Y, et al. Contribution of plasma matrix metalloproteinases to development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive subjects. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2006;208(2):117–122. DOI: <https://doi.org/10.1620/tjem.208.117>.
17. Su W, Gao F, Lu J, Wu W, Zhou G, Lu S. Levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 mrnas in patients with primary hypertension or hypertension-induced atherosclerosis. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(3):986–994. DOI: <https://doi.org/10.1177/147323001204000317>.
18. Ikonomidis I, Tzortzis S, Triantafyllidi H, Parissis J, Papadopoulos C, Venetsanou K, et al. Association of impaired left ventricular twisting-untwisting with vascular dysfunction, neurohumoral activation and impaired exercise capacity in hypertensive heart disease. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(12):1240–1251. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.403>.
19. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2016;17(12):1321–1360. DOI: <https://doi.org/10.1093/EHJCI/JEW082>.
20. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography guidelines update. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(3):241–274. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.ECHO.2017.11.013>.
21. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
22. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(7):1550–1558. DOI: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90617-v](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90617-v).
23. du Bois D, du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303–313. PMID: 2520314.
24. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.ECHO.2014.10.003>.
25. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: Understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1):245–257. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JCMG.2018.12.034>.

26. Shupina MI, Tereschenko YuV, Nechaeva GI, Potapov VV, Semenkin AS. Left-ventricular geometry in young persons with connective tissue dysplasia. *Lechaschi Vrach*. 2020;(7):14–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26295/OS.2020.13.61.018>.
27. Semenova EV, Semenkin AA, Chindareva OI, Makhrova NV, Nechaeva GI, Potapov VV, et al. Optimization of the approach to determining the dilatation of the aortic root in congenital connective tissue disorders. *Cardiology: news, opinions, training*. 2017;12(1):35–39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2017-00014>.
28. Neufeld IW, Rogozhina IE. Features of age-associated changes in the cardiovascular system depending on gender. *Lechenie i Profilaktika*. 2022;12(1):68–76. EDN: <https://elibrary.ru/poukal>.
29. Desjardin JT, Chikwe J, Hahn RT, Hung JW, Delling FN. Sex differences and similarities in valvular heart disease. *Circulation Research*. 2022;130(4):455–473. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319914>.
30. Naftolin F, Friedenthal J, Nachtigall R, Nachtigall L. Cardiovascular health and the menopausal woman: The role of estrogen and when to begin and end hormone treatment [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000 Research*. 2019;8:1576. DOI: <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.15548.1>.
31. Halade GV, Jin YF, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: A proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013;139(1):32–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.03.009>.
32. Shastry S, Hayden MR, Lucchesi PA, Tyagi SC. Matrix metalloproteinase in left ventricular remodeling and heart failure. *Current Cardiology Reports*. 2003;5(3):200–204. DOI: <https://doi.org/10.1007/S11886-003-0049-5>.
33. 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: <https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2017.02.001>.
34. Shi Y, Ma X, Fang G, Tian X, Ge C. Matrix metalloproteinase inhibitors (MMPi) as attractive therapeutic targets: Recent progress and current challenges. *NanoImpact*. 2021;21:100293. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.impact.2021.100293>.
35. Glass C, Singla DK. Overexpression of TIMP-1 in embryonic stem cells attenuates adverse cardiac remodeling following myocardial infarction. *Cell Transplantation*. 2012;21(9):1931–1944. DOI: <https://doi.org/10.3727/096368911X627561>.
36. Polina ER, Araújo RRCV, Sbruzzi RC, Biolo A, Rohde LE, Clausell N, et al. Relationship of polymorphisms in the tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 and -2 genes with chronic heart failure. *Scientific Reports*. 2018;8(1):9446. DOI: <https://doi.org/10.1038/S41598-018-27857-5>.
37. 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: <https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2017.02.001>.

Информация об авторах

Мураз Акбар оглы Шамбатов — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: Muraz.shambatov@rambler.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.

E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Артём Анатольевич Попов — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: art_popov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Ирина Фёдоровна Гришина — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: grishif@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8643-1825>

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

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

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Максим Александрович Копёнкин — аспирант кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, младший научный сотрудник отдела общей патологии и гистологической лаборатории центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: 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 V. Izmozherova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, 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 the Department of Hospital Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: art_popov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Irina F. Grishina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: grishif@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8643-1825>

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Vladimir V. Bazarnyi — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Head of the General Pathology Department and Histological Laboratory of the Central Scientific Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vlad-bazarny@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 Scientific 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 Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Junior Researcher of the General Pathology Department and Histological Laboratory of the Central Scientific Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: maximkopenkin@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>

Рукопись получена: 04.07.2023. Одобрена после рецензирования: 21.09.2023. Принята к публикации: 22.01.2024.

Received: 04.07.2023. Revised: 21.09.2023. Accepted: 22.01.2024.