

- Pricing (Review). *Annual Review of Financial Economics*. 2015; 7: 219-52.
10. Faleev M.I., Makiev Yu.D. The socio-economic development of the Russian Federation, necessary for protection from emergency situations. *Strategiya grazhdanskoj zashchity: problemy i issledovaniya*. 2015; 2: 11-21. (in Russian)
11. Tsygan V.N. Adaptation to military professional work. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2012; 1: 72-82. (in Russian)
12. Bourke J. The complexity of medicine and war. *The Lancet*. 2009; 9658: 113-4.
13. Brisebois R., Hennecke P., Kao R., McAlister V., Po J., Stiegelmar R. et al. Canadian Forces Health Services Research Consortium. The Role 3 Multinational Medical Unit at Kandahar Airfield 2005-2010. *Can. J. Surg.* 2011; 6: 124-9.
14. Pankov Yu.A. Revolutionary changes in endocrinology. *Problemy endokrinologii*. 2005; 6: 3-8. (in Russian)
15. Popkova V.A. Changes in endocrine profile of workers in pulp and paper plant. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; 3: 54-9. (in Russian)
16. Novitskiy A.A., Aleksanin S.S., Dudarenko S.V. The mechanism of development of pathology of internal organs in conditions of ecological and professional overstrain of human regulatory systems. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnykh situatsiyakh*. 2010; 1: 5-9. (in Russian)
17. Fedina R.G., Poteryaeva Ye.L., Bondar A.N. Ecological stress as a factor influencing hormone-metabolic characteristics of blood serum of men. *Ekologiya cheloveka*. 2009; 7: 33-6. (in Russian)
18. Selye H. *Stress without distress*. Philadelphia, USA: Lippincott; 1974.
19. Orbak Z. Glucocorticoid Resistance (review). *Biokhimiya*. 2006; 10: 1328-37. (in Russian)
20. Rhodes M.E. Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH). In: G. Fink eds. *Encyclopedia of Stress (Second Edition)*. USA: Academic Press; 2007: 69-72.
21. Shimojo M., Miyachi Y. Roles of glucocorticoid for the regulation of lipid metabolism. *Nippon Rinsho*. 2001; Suppl. 2: 417-20.
22. Sun B., Fujiwara K., Adachi S., Inoue K. Physiological roles of prolactin-releasing peptide. *Regulatory Peptides*. 2005; 1-2: 27-33.
23. Vlasova O.S., Bichkaieva F.A., Tret'yakova T.V. The role of fatty acids, water-soluble vitamins, calcium, phosphorus in maintaining carbohydrate metabolism in youth population of two different climatic geographic regions. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 4: 204-9. (in Russian)
24. Yehuda R. Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2002; 2: 341-68.
25. Emerson A.J., Kappenman D.P., Ronan P.J., Renner K.J., Summers C.H. Stress induces rapid changes in serotonergic activity: restraint and exertion. *Behav. Brain Res*. 2000; 1-2: 83-92.
26. Andryukov B.G., Zerenkov P.A., Polovov S.F. Stress-resistance estimation of new recruits in the first months of service. *Vestnik Rossiyskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2006; 1: 449. (in Russian)

Поступила 17.02.18

Принята к печати 21.02.18

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.126-002-018.1-008.9-074

Бахарева Ю.С.¹, Потеряева О.Н.², Чапаева Н.Н.³, Щербакова Л.В.¹

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И РЕАКТАНТОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКАРДИТАМИ

¹«Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» - филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН», 630089, Новосибирск, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биохимии», 630117, Новосибирск, Россия;

³ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 630090, Новосибирск, Россия

Цель исследования: определить и сравнить концентрацию острофазных показателей, суммарную активность матриксных металлопротеиназ-2, -7 (ММП-2, ММП-7) сыворотки крови у пациентов с вегетациями на клапанном аппарате сердца инфекционной и неинфекционной природы; провести корреляционный анализ между этими показателями; оценить преимущества метода определения суммарной активности ММП-2 и ММП-7 у пациентов с эндокардитами разной этиологии. Обследовано 175 пациентов, которых разделили на две группы: 1-я включала 81 пациента с неинфекционным эндокардитом; 2-я – 94 пациента с инфекционным эндокардитом. Активность ММП-2 и ММП-7 определяли с использованием флуоресцентного субстрата, специфического по отношению к ММП-2 и ММП-7. Показано значительное повышение активности ММП-2 и ММП-7 в сыворотке крови больных с синдромом вегетаций по сравнению с активностью ферментов в крови здоровых лиц (контрольная группа). В группе с неинфекционным эндокардитом активность ММП-2, ММП-7 составила $84,10 \pm 12,37$; в группе с инфекционным эндокардитом – $227,30 \pm 44,70$; в контрольной группе – $4,16 \pm 2,28$ мкмоль МСА/л в час ($p < 0,05$). Не выявлено достоверной разницы между эндокардитами различной природы. Наблюдалась корреляция между активностью матриксных металлопротеиназ и реактантами острой фазы воспаления.

Ключевые слова: неинфекционный и инфекционный эндокардит; матриксные металлопротеиназы; реактанты воспаления.

Для цитирования: Бахарева Ю.С., Потеряева О.Н., Чапаева Н.Н., Щербакова Л.В. Исследование активности матриксных металлопротеиназ и реактантов воспаления у пациентов с эндокардитами. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63 (5):272-276

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-272-276>

Bakhareva Yu.S.¹, Poteryaeva O.N.², Chapaeva N.N.³, Scherbakova L.V.¹

THE STUDY OF ACTIVITY OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND REACTANTS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ENDOCARDITIS

Для корреспонденции: Бахарева Юлия Сергеевна, аспирант; e-mail: 8578511@inbox.ru

¹"The Research Institute of Therapy and Preventive Medicine"-The Branch of The Federal State Budget Scientific Institution "The Federal Research Center "The Institute of Cytology and Genetics" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", 630089, Novosibirsk, Russia

²The Federal State Budget Scientific Institution "The Research Institute of Biochemistry", 630117, Novosibirsk, Russia

³The State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "The Novosibirsk State Medical University" of Minzdrav of Russia, 630090, Novosibirsk, Russia

The purpose of study is to establish and compare concentration of acute-phase indices, total activity of matrix metalloproteinases-2, -7 (MMP-2, MMP-7) of blood serum in patients with vegetations on heart valvular apparatus of infectious and noninfectious nature; to apply a correlation analysis between these indices; to evaluate advantages of technique of detection of total activity of MMP-2 and MMP-7 in patients with endocarditis of various etiology. The sampling consisted of 175 examined patients separated on two groups. The first group included 81 patients with noninfectious endocarditis; the second group included 94 patients with infectious endocarditis. The activity of MMP-2 and MMP-7 was detected using fluorescent substrate, specific to MMP-2 and MMP-7. The significant increasing of activity of MMP-2 and MMP-7 in blood serum of patients with vegetation syndrome as compared with activity of enzymes in blood of healthy individuals (control group). In the group with noninfectious endocarditis activity of MMP-2 and MMP-7 made up to $84,10 \pm 12,37$; in the group with infectious endocarditis - $227,30 \pm 44,70$; in the control group - $4,16 \pm 2,28$ mkmol/MCA/l per hour ($p < 0,05$). No reliable difference between endocarditis of various nature was established. The correlation was observed between activity of matrix metalloproteinases and reactants of acute phase of inflammation.

Key words: noninfectious and infectious endocarditis; matrix metalloproteinases; reactants of inflammation.

For citation: Bakhareva Yu.S., Poteryaeva O.N., Chapaeva N.N., Scherbakova L.V. The study of activity of matrix metalloproteinases and reactants of inflammation in patients with endocarditis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostic)* 2018; 63(5): 272-276. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-272-276>

For correspondence: Bakhareva Yu.S., post-graduate student of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine"-The Branch of The Federal State Budget Scientific Institution "The Federal Research Center "The Institute of Cytology and Genetics" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", e-mail: 8578511@inbox.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 24.01.2018
Accepted 01.02.2018

Профилактика, диагностика и лечение эндокардитов по-прежнему остаются серьёзной проблемой в клинической практике врача [1]. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и реактанты острой фазы, в частности такие, как и С-реактивный белок (СРБ), традиционно используются в качестве маркеров воспаления и играют потенциальную роль в дифференциальной диагностике инфекционного и неинфекционного эндокардита [2].

К настоящему времени установлено, что структурно-функциональная организация внеклеточного матрикса не только в значительной мере определяет характер пространственной кардиоваскулярной цитоархитектоники, но и обеспечивает и регулирует межклеточное взаимодействие [3]. В связи с этим на протяжении нескольких последних десятилетий продолжает повышаться интерес к матриксным металлопротеиназам (ММП) – клеточным ферментам, вовлекающим внеклеточный матрикс в процессы структурно-функционального ремоделирования, чаще всего путём деградации цепей коллагена. ММП относятся к семейству Zn^{2+} - и Ca^{2+} -зависимых эндопептидаз, участвующих в ремоделировании соединительной ткани посредством разрушения её органических компонентов при физиологических значениях pH. Все металлопротеиназы обладают относительной субстратной специфичностью: представители подсемейства коллагеназ главным образом ответственны за деградацию коллагена I, II и III типов, желатиназы и стромелизины расщепляют коллаген IV и V типов, а также эластин, фибронектин, ламинин и желатин. Субстратами для ММП могут быть нематричные компоненты: плазминоген, фибрин, фибронектин, казеин, кор-протеин, предшественники цитокинов. ММП-8, -12, -13, -14 инактивируют фактор свертывания XII, а ММП-1, -2, -3, -9 – интерлейкин IL-1 β .

Активация ММП-7 в эпителиальных клетках в от-

вет на бактериальное воздействие представляет собой регулируемый процесс, физиологически направленный на удаление патологического агента, и сопровождается повышением синтеза ММП-7 [4]. ММП-2 (желатиназа) прежде всего экспрессируется в мезенхимальных клетках (главным образом в фибробластах) в период развития и регенерации ткани, синтезируется нейтрофилами, макрофагами и моноцитами. ММП-2 расщепляет моноцитарный хемотаксический белок-3, что приводит к уменьшению воспаления. Становится всё более и более очевидным, что ни одна ММП не может быть однозначно помечена как «хорошая» или «плохая» при рассмотрении воспалительного процесса [5].

Цель исследования – определить и сравнить концентрацию острофазных показателей, суммарную активность ММП-2 и ММП-7 сыворотки крови у пациентов с вегетациями на клапанном аппарате сердца инфекционной и неинфекционной природы, провести корреляционный анализ между этими показателями, оценить преимущества метода определения суммарной активности ММП-2 и ММП-7 у пациентов с эндокардитами разной этиологии.

Материал и методы. Сыворотка крови получена у больных, проходивших обследование и лечение в условиях ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 34» (ГБУЗ НСО ГКБ № 34). Всеми участниками исследования подписано информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и стандартами надлежащей клинической практики. Протокол исследования одобрен этическими комитетами ГБУЗ НСО ГКБ № 34, «НИИ терапии и профилактической медицины», Новосибирск.

Всего обследовано 175 пациентов, которых разделили на две группы. В 1-ю группу включили 81 пациента с неинфекционным эндокардитом: 40 (49,4%) мужчин и 41 (50,6%) женщину. Средний возраст пациентов на момент обследования составил $43,0 \pm 13,9$ года. Во 2-ю группу вошли 94 пациента с инфекционным эндокардитом, из них 76 пациентов с первичным эндокардитом и 18 с вторичным эндокардитом, средний возраст больных на момент обследования составил $38,0 \pm 12,5$ и 41 ± 16 лет соответственно. В группе инфекционного эндокардита большинство составили лица молодого и среднего возраста. По гендерному признаку в группе пациентов с НИЭ распределение оказалось в равном процентном соотношении, в группе с ИЭ значительно преобладали мужчины ($p = 0,001$). Для группы контроля обследовали 25 условно здоровых человек, сопоставимых по возрасту и полу. Пациенты контрольной группы не имели клапанной патологии, признаков соединительнотканной дисплазии. Пациентов с недавно перенесёнными острыми состояниями (травма, полихимиотерапия, недавнее хирургическое вмешательство), а также беременных исключили из исследования.

Материалом исследования являлась венозная кровь обследованных лиц, взятая утром до приёма пищи. Всем больным выполняли лабораторное исследование в соответствии с алгоритмом лабораторной диагностики: определение уровня гемоглобина, гематокрита, лимфоцитов и лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Анализ проводили на образцах крови, стабилизированных антикоагулянтном в специальных вакуумных пробирках. Использовались рутинные методы подсчёта числа клеток и исследования гемограммы. Последнее выполнялось на гематологическом анализаторе BC-5800 Mindray (Китай) в соответствии с инструкцией к используемому анализатору и реагентам. Биохимическое исследование сыворотки крови проводили с определением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 6000 Hitachi (Германия).

Активность ММП-2 и ММП-7 в образцах сыворотки крови определяли с использованием флуоресцентного субстрата MCA-Pro-Ley-Gly-Leu-DPA-Ala-Arg-NH₂ (ICN Calbiochem Biomedicals Inc., USA), где MCA – метилкумариламид, и представляемого производителем специфического субстрата по отношению к ММП-2 и ММП-7. Метод определения активности этих ферментов подробно изложен нами ранее [6]. Измерение проводили на спектрофлуориметре RF-5301PC («Shimadzu», Япония) при экстинкции 325 nm, эмиссии 393 nm, активность выражали в мкмоль MCA/л в час.

Статистический анализ проводили с помощью программы «Статистический пакет для социальных наук», версия 21.0 (SPSS). Результаты исследования проверяли на нормальность распределения с использованием

критерия Колмагорова–Смирнова. При нормальном распределении значений применяли параметрический *t*-критерий Стьюдента. Для значений, закон распределения которых отличался от нормального, был применён непараметрический критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили по Спирмену, в том числе частичный (с поправкой на возраст и пол). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Поражение клапанов сердца у пациентов варьировало от минимальных нарушений (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов), выявляемых при эхокардиографии (ЭхоКГ), до тяжёлых пороков (стеноз или недостаточность клапанов сердца). В связи с этим требовалось проведение наиболее детального анализа тромботических наслоений. Диагноз НИЭ выставляли после исключения инфекционной природы, согласно критериям Duke [10]. У двух пациентов также выявили развитие сердечных тромбов, имитирующих миксому сердца. Наличие добавочной сухожильной хорды является предрасполагающим фактором для развития вегетаций на клапанном аппарате сердца, как инфекционной, так и неинфекционной природы. При проведении ЭхоКГ у 122 (69,7%) пациентов обнаружена сухожильная косая хорда – одно из проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Установлено, что у 56 пациентов с НИЭ и у 66 – с ИЭ визуализирована сухожильная косая хорда, но несмотря на высокую частоту встречаемости, статистически значимой достоверности развития вегетаций у больных нами не получено. В группе пациентов с НИЭ отмечали поражение митрального клапана в 88,8% случаев, аортального клапана – в 51,3%. Формирование вегетаций на трикуспидальном клапане являлось наиболее частым при инфекционном эндокардите: в 77% случаев на интактных клапанах и 28% на изменённых. Нами обнаружена достоверно значимая частота поражения сердечных клапанов в обеих группах ($p = 0,03$).

При исследовании лабораторных параметров установлено снижение содержания гемоглобина в крови у пациентов в обеих группах (табл. 1). У пациентов с ИЭ (2-я группа) анемический синдром более выражен, причём содержание гемоглобина снижалось на 52%, а уровень гематокрита – на 80% по сравнению с таковыми у группы с НИЭ (1-я группа; $p = 0,03$). Подобный тяжёлый анемический синдром у больных на фоне эндокардита инфекционной природы был отмечен ранее [7]. По количеству эритроцитов между группами выявлена достоверная разница: $4,32 \pm 0,73 \times 10^{12}/л$ у пациентов с НИЭ и $3,94 \pm 0,85 \times 10^{12}/л$ у пациентов с ИЭ; $p = 0,03$.

В обеих группах наблюдали значительное повышение уровня высокочувствительного неспецифического маркера воспаления СРБ. Его содержание в 1-й группе (НИЭ) было в 12 раз, а во 2-й группе (ИЭ) – в 32 раза выше по сравнению с таковым у условно здоровых участ-

Таблица 1

Реактанты острой фазы воспаления у больных с эндокардитами неинфекционной (I) и инфекционной природы (II)

Реактанты острой фазы	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Гематокрит, %	СРБ, мг/л	Лимфоциты, в поле зрения	СОЭ, мм/ч	Фибриноген, г/л
НИЭ (1-я гр.)	$123,6 \pm 24,3$	$9,08 \pm 3,80$	$37,4 \pm 7,9$	$42,7 \pm 27,7$	$27,5 \pm 17,5$	$21,9 \pm 18,5$	$4,24 \pm 1,30$
ИЭ (2-я гр.)	$89,8 \pm 21,5$	$8,37 \pm 4,20$	$33,1 \pm 8,7$	$114,9 \pm 64,2$	$20,6 \pm 11,1$	$36,5 \pm 27,4$	$3,95 \pm 1,60$
Условно здоровые (3-я гр.)	$120,1 \pm 5,2$	$5,5 \pm 0,7$	$35,0 \pm 1,3$	$3,60 \pm 0,08$	$26,0 \pm 3,0$	$10,0 \pm 3,0$	$2,6 \pm 0,3$
p_{1-2}	0,02	–	0,004	0,01	0,002	0,009	–

Коэффициенты корреляции между концентрацией острофазных показателей у пациентов с эндокардитами

Коэффициент корреляции	СРБ, мг/л	Лимфоциты, в поле зрения	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	Гематокрит, %	Фибриноген, г/л
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$r = 0,5$ $p < 0,001$	$r = -0,3$ $p < 0,002$	–	–	–
Гемоглобин, г/л	$r = -0,6$ $p < 0,001^*$	$r = 0,6$ $p < 0,001^*$	$r = -0,4$ $p < 0,001$	$r = 0,88$ $p < 0,001^*$	–
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	$r = 0,5$ $p < 0,001$	$r = -0,3$ $p < 0,01$	–	$r = -0,5$ $p < 0,03^*$	–
Лимфоциты, в поле зрения	$r = -0,7$ $p < 0,001^*$	–	$r = -0,3$ $p < 0,05^*$	$r = 0,6$ $p < 0,002^*$	–
ММП-2, -7, мкмоль МСА/л в час	$r = 0,5$ $p < 0,012^*$	$r = -0,4$ $p < 0,05^*$	$r = 0,3$ $p < 0,05$	–	$r = -0,5$ $p < 0,04$
Гематокрит, %	$r = -0,5$ $p < 0,05^*$	$r = 0,6$ $p < 0,002^*$	$r = -0,5$ $p < 0,03^*$	–	–

Примечание. * - оценка корреляционных связей показателей с определением частичной корреляции по полу и возрасту.

ников. Полученный результат закономерен, так СРБ является острофазным показателем, который наиболее точно отражает активность инфекционного процесса. В группе с инфекционным эндокардитом содержание СРБ было в 2,7 раза выше, а количество лимфоцитов в 1,3 раза ниже по сравнению с группой с НИЭ. Развивающаяся лимфопения у пациентов с ИЭ, вероятно, связана с формированием иммунодефицита на фоне воспаления.

Кроме того, в обеих группах наблюдали значительное повышение количества лейкоцитов - в 1,6 раза (НИЭ) и в 1,5 раза (ИЭ) по сравнению с условно здоровыми лицами. Лейкоцитоз более $9,1 \times 10^9$ /л был выявлен в 27% случаев) или тромбоцитоз (тромбоцитов более 320×10^{12} /л) в 20% случаев.

Таким образом, результаты исследования общеклинических анализов крови больных показали наличие в обеих группах анемии, особенно в группе с ИЭ, увеличение содержания СРБ, количества лейкоцитов, увеличение СОЭ и фибриногена по сравнению с показателями условно здоровых лиц, что отражает активность воспалительных процессов в эндокарде в обеих группах.

Суммарная активность ММП-2 и ММП-7 исследована у 43 пациентов с вегетациями (9 мужчин и 11 женщин в группе с НИЭ и 11 мужчин и 12 женщин в группе с ИЭ). ММП являются секреторными ферментами, в структуре всех представителей имеется сигнальный пептид, необходимый для успешной секреции ММП из клетки [8]. Это обстоятельство позволяет судить об активности фермента при исследовании сыворотки крови. При анализе полученных результатов показано значительное повышение активности ММП-2 и ММП-7 в сыворотке крови больных с синдромом вегетаций по сравнению с активностью ферментов в крови здоровых лиц – $4,16 \pm 2,28$ мкмоль МСА/л в час. В 1-й группе (НИЭ) активность ферментов составила $84,1 \pm 12,37$ мкмоль МСА/л в час; при этом минимальное значение составило 24,2, а максимальное - 253 мкмоль МСА/л в час. Во 2-й группе (ИЭ) активность ММП равнялась $227,3 \pm 44,70$ мкмоль МСА/л в час, минимальное значение составило 82,2, а максимальное 1106 мкмоль МСА/л в час. Нами в данном исследовании не было выявлено достоверной разницы между показателями при эндокардитах различной природы. Кроме того, больных разделили на группы по полу и возрасту, но не было обнаружено различий.

Высокие значения СРБ и повышение активности ММП-2 и ММП-7 были отмечены у пациентов с атеросклеротическими поражениями сосудов, поступивших

в клинику для коронарного шунтирования [9]. В нашей работе также были выявлены повышение СРБ и активности ММП-2, -7 у пациентов с вегетациями инфекционной и неинфекционной природы. Возможно, нами не было выявлено разницы между показателями больных с эндокардитами разной этиологии потому, что при обеих нозологиях есть системное воспаление (инфекционной или аутоиммунной природы). В группах больных с НИЭ и с ИЭ наблюдали лейкоцитоз, гиперфибриногемию, повышение СОЭ. Одним из высокочувствительных неспецифических маркеров воспаления у человека является СРБ, синтез которого увеличивается под воздействием IL-1, IL-6, ФНО- α [9]. В обеих группах отмечалось значительное повышение уровня СРБ. Известно, что клеточными источниками повышенного уровня ММП являются моноциты, фибробласты, нейтрофилы, макрофаги. Экспрессия ММП сходна с экспрессией белков острой фазы и регулируется противовоспалительными цитокинами, такими как ФНО- α , ФНО- γ и IL-1 β [8].

Проведена оценка корреляционных связей между острофазными показателями (табл. 2). Маркер СРБ имел наибольшее количество корреляционных связей: прямую средней силы с лейкоцитами, СОЭ, ММП-2, ММП-7; обратную среднюю корреляцию с гемоглобином, лимфоцитами, гематокритом. Нами выявлена обратная корреляционная связь средней силы между фибриногеном и активностью ММП-2 и ММП-7. Обратную связь между этими показателями можно объяснить тем, что активность ММП повышается в раннем периоде воспалительного процесса, как и уровень СРБ, а концентрация фибриногена несколько отсроченно. Показатели гемоглобина имели прямую сильную корреляционную связь с гематокритом (см. табл. 2). Также была обнаружена прямая корреляционная связь средней силы с лимфоцитами и обратная связь средней силы с реактантами воспаления (СОЭ и СРБ) по отношению к гемоглобину (см. табл. 2). Таким образом, нами выявлена закономерность: чем сильнее воспалительный процесс, тем тяжелее анемический синдром и выше активность ММП-2, -7.

В данной работе показаны преимущества в определении уровня ММП-2 и ММП-7 как маркера воспаления у пациентов с эндокардитами любой этиологии, достоверной разницы в показателях обеих групп мы не выявили. Как нозологический критерий определение суммарной активности ММП-2 и ММП-7 у пациентов с эндокардитами имеет преимущества по сравнению с

группой здоровых лиц. Однако в установлении этиологического фактора по-прежнему имеет значение критерий Duke [10].

Заключение. Несмотря на успешное внедрение в клиническую практику определения широкого спектра белков острой фазы воспаления, соответствующих тем или иным звеньям патогенеза, важной и нерешённой проблемой остаётся поиск лабораторных маркеров, сопровождающих воспалительно-деструктивные изменения в тканях. Повышение активности матричных металлопротеиназ ММП-2, -7 и корреляция с острофазными показателями, в том числе с фибриногеном, СРБ и СОЭ свидетельствуют об активации системного воспалительного ответа при повреждении эндокарда. Данное повышение ферментативной активности, вероятно, свидетельствует о важной роли ММП-2, -7 в развитии и прогрессировании эндокардита. Поэтому оценка суммарной активности ММП-2, -7 может являться биохимическим маркером для диагностики заболевания при выявлении поражения клапанного аппарата сердца. Предполагаем, что увеличение активности ММП-2, -7 сопряжено с изменением количественного и качественного состава белков экстрацеллюлярного матрикса и может приводить к формированию вегетаций. Эндокардит инфекционной природы отличается неблагоприятным течением, быстро формируется клапанный порок. В настоящее время около 50% пациентов переносят хирургическое вмешательство во время госпитализации [10]. Максимальные значения ММП-2, -7 зарегистрированы у пациентов с эндокардитами инфекционной природы (до 1106 мкмоль МСА/л в час), но определение суммарной активности ММП «золотым стандартом» диагностики различных эндокардитов не является. Острое воспаление может активировать эндогенные ингибирующие факторы, которые могут подавить воспалительный процесс, но могут и стимулировать внеклеточную экспрессию белкового матрикса, что приводит к формированию фиброзной ткани и необратимой дисфункции эндокарда. Изучение активности ММП и их ингибиторов открывает перспективу разработки новых методов диагностики и лечения эндокардитов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сейидов В.Г., Андрюков Б.Г. Современная этиотропная диагностика и рациональная антибактериальная терапия инфекционного эндокардита. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7(6): 765-9.
2. O'Grady N.P., Barie P.S., Bartlett J.G., Bleck T., Carroll K., Kalil A.C. et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of critical care medicine and the infectious diseases society of America. *Crit. Care Med.* 2008; 36:1330-49.
3. Fridman R. Preface - Matrix metalloproteinases. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2017; 1864(11):1925-6.
4. De Leon-Pennell K.Y., Meschiari C.A., Jung M., Lindsey M.L. Matrix Metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 75-100.
5. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В. Активность воспалительного процесса в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 153(2): 150-4.
6. Потеряева О.Н. Русских Г.С., Чернышева А.С., Мокрушников П.В. Метод определения активности матричных металлопротеиназ в сыворотке крови. *Медицина и образование в Сибири*. 2010; (6). Available at: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?Id=461 (доступна с 10 июля 2010 г.).
7. Singh A., Shetty P.N., Singh B.M., Devasia T. Multiple drugs causing severe anemia in infective endocarditis. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets*. 2016; 16(1): 3-5.
8. Потеряева О.Н. Матричные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). *Медицина и образование в Сибири*. 2010; (5). Available at: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449 (доступна с 10 июня 2010 г.).
9. Черканова М.С., Короленко Т.А., Бравве И.Ю., Герасимова Т.П. Активность металлопротеиназ и концентрация С-реактивного белка в крови с ишемической болезнью сердца при приеме статинов и коронарном шунтировании. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009; 6: 9-11.
10. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J-P, Zotti F.D. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC) endorsed by: European association for cardio-thoracic surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM). *Eur. Heart J.* 2015; 36(44): 3036-7.

REFERENCES

1. Seyidov V.G., Andryukov B.G. Modern etiotropic diagnostics and rational antibacterial therapy of infective endocarditis. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2011; 7(6): 765-9. (in Russian)
2. O'Grady N.P., Barie P.S., Bartlett J.G., Bleck T., Carroll K., Kalil A.C. et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of critical care medicine and the infectious diseases society of America. *Crit. Care Med.* 2008; 36:1330-49.
3. Fridman R. Preface - Matrix metalloproteinases. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2017; 1864(11):1925-6.
4. De Leon-Pennell K.Y., Meschiari C.A., Jung M., Lindsey M.L. Matrix Metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 75-100.
5. Ragino Yu.I., Chernyavskiy A.M., Polonskaya Ya.V., Volkov A.M., Kashtanova E.V. The activity of the inflammatory process in different types of unstable atherosclerotic plaques. *Byulleten' jeksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2012; 153(2): 150-4. (in Russian)
6. Poteryaeva O.N. Russkikh G.S., Chernysheva A.S., Mokrushnikov P.V. Method for determining the activity of matrix metalloproteinases in serum. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2010; (6). Available at: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?Id=461 (accessed 10 July 2010). (in Russian)
7. Singh A., Shetty P.N., Singh B.M., Devasia T. Multiple drugs causing severe anemia in infective endocarditis. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2016; 16(1): 3-5.
8. Poteryaeva O.N. Matrix metalloproteinases: structure, regulation, role in the development of pathological conditions (literature review). *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2010; (5). Available at: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449 (accessed 10 June 2010). (in Russian)
9. Cherkanova M.S., Korolenko T.A., Bravve I.Yu., Gerasimova T.P. Activity of metalloproteinases and concentration of C-reactive protein in the blood with ischemic heart disease with statin therapy and coronary bypass. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2009; 6: 9-11. (in Russian)
10. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J-P, Zotti F.D. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC) endorsed by: European association for cardio-thoracic surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM). *Eur. Heart J.* 2015; 36(44): 3036-7.

Поступила 24.01.18

Принята к печати 01.02.18