

УДК 616.12-005.8-008.9-056.7-092.4

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 2 И 9 У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

<sup>1</sup>Панченко Е.А., <sup>1</sup>Невзорова В.А., <sup>2,3</sup>Белов П.С., <sup>2,3</sup>Исаева М.П.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Тихоокеанский Государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,  
Владивосток, e-mail: mail@vgtu.ru;

<sup>2</sup>ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии  
им. Г.Б. Елякова» ДВО РАН, Владивосток;

<sup>3</sup>ФГАО УВПО «Дальневосточный федеральный университет»  
Владивосток, e-mail: rectorat@dvfu.ru

В развитии ИБС, включая инфаркт миокарда (ИМ), а также сосудистых катастроф при сахарном диабете, предиктором которого рассматривается метаболический синдром (МС), важную роль играют матриксные металлопротеиназы MMP2 и MMP9. Целью работы стал анализ взаимосвязи функциональных полиморфизмов промоторных регионов генов MMP2 (–1306 C > T) и MMP9 (–1562C > T) у пациентов с инфарктом миокарда и метаболическим синдромом. Обследованы 86 пациентов с ИМ, 45 из которых имели признаки МС. Выполнено генотипирование полиморфных позиций методом секвенирования продуктов амплификации с использованием специфичных праймеров. Подтверждено прогностическое значение для развития ИМ мутантного T-аллеля гена MMP9 в группе пациентов с метаболическим синдромом, особенно заметно – при наличии высоких значений триглицеридов (ОР = 1,73; ДИ = 0,95–3,18; P < 0,1). Фенотипическая комбинация «медленных» генотипов MMP2 и MMP9 у пациентов без метаболического синдрома выявлена в 1,5 раз реже (ОР = 0,56; ДИ 0,25–1,24; P = 0,36), что может быть рассмотрено в качестве дополнительного критерия снижения риска развития инфаркта миокарда в группе пациентов, не имеющих признаков МС.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, метаболический синдром, матриксные металлопротеиназы, полиморфизм генов

## POLYMORPHISM OF MATRIX METALLOPROTEINASES 2 AND 9 GENES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION COMBAINED WITH METABOLIC CYNDROME

<sup>1</sup>Panchenko E.A., <sup>1</sup>Nezorova V.A., <sup>2,3</sup>Belov P.S., <sup>2,3</sup>Isaeva M.P.

<sup>1</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: mail@vgtu.ru;

<sup>2</sup>Pacific Institute Of Bioorganic Chemistry FEB RAS, Vladivostok;

<sup>3</sup>Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: rectorat@dvfu.ru

Matrix metalloproteinases MMP2 and MMP9 play the important role in developing of coronary heart disease (CHD), including acute myocardial infarction (MI), and vascular events in diabetes mellitus (DM). The aim of our study has to analyze the functional gene polymorphisms in promoter regions of MMP2 (–1306 C > T) and MMP9 (–1562C > T) of patients with MI and metabolic syndrome (MetS). 86 patients, hospitalized with MI, including 45 ones with MetS, matched with 54 healthy individuals as controls were investigated with using of polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. Heterozygous genotype (CT) of MMP9 – 1562 as compared to the wild-type homozygous genotype (CC) was connected with increased risk of MI for patients with MetS, especially in presence of high level of triglycerides [OR = 1,73; CI = 0,95–3,18; P < 0,1]. However, MMP2 (–1306 C > T) polymorphism did not show any level risk for patients with MetS. Low level risk of MI for patients without evidence of MetS was observed with respect to the phenotypic combination of «slow» genotypes (TT) of MMP2 and (CC) of MMP9 (OR = 0,56; CI = 0,25–1,24; P = 0,36). Our results suggest that the functional polymorphism in the promoter region of MMP9 (–1562 C > T) gene plays a certain role in development of MI in MetS patients. Therefore, further studies are required to evaluate the role of MMP9 and especially the associated genetic polymorphisms in acute coronary events.

**Keywords:** myocardial infarction, metabolic syndrome, matrix metalloproteinases, genetic polymorphism

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют устойчивые лидирующие позиции в структуре заболеваемости, утраты трудоспособности и смертности взрослого населения цивилизованных стран. Несмотря на активное внедрение высокотехнологичной медицинской помощи, инфаркт миокарда (ИМ) сохраняет одно из первых мест среди причин смерти в российской популяции, конкурируя только с инсультом [1].

В многочисленных исследованиях последних лет детально изучены механизмы развития и прогрессирования ИБС. Тем не менее, современная стратегия борьбы за увеличение продолжительности жизни направлена на поиск значимых и воспроизводимых биологических маркеров, позволяющих осуществлять раннюю и точную диагностику риска и прогноза развития сердечно-сосудистых событий.

Устойчивая совокупность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в виде артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, инсулинорезистентности и абдоминального ожирения имеет отчетливую патогенетическую общность и обозначается, по принятому соглашению, метаболическим синдромом (МС). Оценка вклада МС в риск развития ИМ имеет особую актуальность для российской популяции в связи с выраженным этническим разнообразием населения и фенотипическими особенностями его проявлений. Объединяющими патогенетическими механизмами ишемической болезни сердца (ИБС) и МС можно считать активацию системной воспалительной реакции с образованием избытка продуктов окислительного стресса и дисбаланса в системе «протеолиз-антипротеолиз», что может усиливать процессы тканевого ремоделирования и усугублять последствия сердечно-сосудистых событий [2].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) считаются ключевыми эффекторами тканевого ремоделирования в силу целого ряда причин. Это белки, экспрессия которых присутствует во всех тканях на различных этапах онтогенеза и тонко регулируется и активируется в условиях интенсивной тканевой перестройки. Они секретируются как на поверхности клеток, так и в межклеточное пространство и функционируют в физиологических и патологических условиях. Как полифункциональные белки ММП участвуют в механизмах ангиогенеза и апоптоза. ММП могут самостоятельно воздействовать на основные компоненты соединительно-тканного матрикса, а также влиять на межклеточные взаимодействия, на различные пути передачи сигнала в клетке, а также способствовать продукции некоторых биологически активных молекул. Активность ММП в тканях зависит от уровня экспрессии их генов и от наличия активаторов и специфических тканевых ингибиторов – TIMPs. TIMPs продуцируются одновременно и совместно с ММП. Одной из главных причин развития склероза и фиброза является нарушение баланса между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса, который, в свою очередь, зависит от равновесия между активностью ММП и TIMPs. При патологических условиях происходит изменение экспрессии, продукции и активности ММП, которые регулируются транскрипционной активностью соответствующих генов, что может привести к усилению воспалительной реакции и разрушению тканей [7].

Принимая во внимание доказанное участие именно *MMP2* и *MMP9* в разви-

тии ИБС, включая ИМ и его осложнения, а также сосудистых катастроф при сахарном диабете, предиктором которого следует рассматривать МС [3, 8], мы сочли важным в своей работе изучить полиморфные варианты генов, указанных ММП при ИМ в сочетании с МС.

**Цель:** Изучить встречаемость функциональных полиморфизмов в промоторных участках генов *MMP9* (–1562С > Т) и *MMP2* (–1306 С > Т) у пациентов с ИМ и МС.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 86 пациентов европеоидной расы с ИМ с подъемом сегмента ST. Средний возраст составил  $62 \pm 12$  (37–76) лет. Исходя из цели исследования, выделены 2 группы обследованных: 1-я группа без признаков МС (n = 41), 2-я группа – с признаками МС (n = 45). Контрольная группа сформирована из 54 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту, полу и этнической принадлежности, не являющихся родственниками пациентов основных групп и не имевших в анамнезе ИБС и других хронических заболеваний, а также гипергликемии, дислипидемии, АГ и абдоминального ожирения. Диагноз ИМ и МС установлен согласно Национальным клиническим рекомендациям. Для определения полиморфных вариантов генов использовали образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови с применением набора Genomics DNA Purification Kit (Fermentas, Евросоюз). Получение фрагментов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием следующих пар праймеров: для *MMP9* – 5'-GCC TGG CAC ATA GTA GGC CC-3' и 5'-CTT CCT AGA CAG CCG GCA TC-3; для *MMP2* – 5'-CAT CTC ACA GTC TCA TTT ATT AG-3' и 5'-TTG CAG TTG AAG AAT CCT AAG CT-3'. ПЦР амплификацию выполняли в объеме 50 мкл, содержащем 25–50 нг геномной ДНК, 1 ед. GoTaq полимеразы (Promega, США). Конечная концентрация каждого дНТФ составила 200 мкМ и каждого праймера – 0,5 мкМ, по 25. Температурный режим ПЦР включал:

- 1) денатурацию ДНК при 95 °С – 5 мин;
- 2) 30 циклов из денатурации ДНК при 94 °С – 20 с, отжига праймеров при 55 °С – 20 с; синтеза ДНК при 72 °С – 1 мин;
- 3) дополнительный синтез ДНК при 72 °С – 7 мин.

Результаты реакции анализировали в 1% агарозном геле и визуализировали при помощи геледокументирующей системы Bio-Print 1500/20M Vilber Lourmat (Франция). ПЦР-фрагменты секвенировали с помощью вышеприведенных праймеров на ДНК анализаторе 3130xL (Applied Biosystems, США). Последовательности промоторных участков генов *MMP2* и *MMP9* анализировали с помощью программы MEGA v.6.

Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых лиц оценили по тесту  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки количественных показателей клинических характеристик пациентов использовали критерий Стьюдента. Расчеты выполнены с помощью программы BIOSTAT. С учетом размера исследуемых групп, статистически значимыми считали различия при  $p < 0,1$ . Отношение шансов (OR) рассчитывали по методу Woolf с 95%-м доверительным

интервалом. Принимая во внимание характер проведенных исследований, небольшую выборку, рассмотрены абсолютные величины показателей и оценены полученные тенденции.

### Результаты исследования и их обсуждение

При оценке клинических показателей пациентов установлено следующее. По возрастному показателю и полу 1-я и 2-я группы достоверно между собой не различались. У пациентов с признаками МС неблагоприятная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям выявлена в 52 % случаев, что почти в 1,5 раза больше, чем в 1-й группе ( $p < 0,05$ ). В то же время пациенты 1-й группы достоверно чаще курили, чем пациенты с признаками МС (44% и 27% соответственно,  $p < 0,05$ ). Установлено статистически значимое повышение систолического АД в обеих группах с достоверностью различий в 1-й и 2-й группах по сравнению с контролем ( $p = 0,03$  и  $p = 0,008$  соответственно). Достоверного различия в показателях АД между 1-й и 2-й группами обследованных не установлено ( $p > 0,05$ ).

Как и ожидалось, пациенты 2-й группы с признаками МС имели достоверно более высокий индекс массы тела (ИМТ), соответствующий I ст. ожирения, больший показатель окружности талии у мужчин и большую частоту встречаемости нарушения толерантности к глюкозе по сравнению с контролем. Атерогенная дислипидемия (IIb тип по Фредриксону) выявлена с более высокой частотой у пациентов с МС (61% против 34% в 1-й группе,  $p < 0,05$ ). Иными словами, дислипидемия у пациентов с МС встречалась почти в 2 раза чаще, кроме того именно в этой группе пациентов установле-

но повышение содержания триглицеридов по сравнению с 1-й группой и контролем ( $p < 0,05$ ).

Анализ тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) у пациентов обеих групп показал, что у большинства пациентов установлен I функциональный класс ОСН согласно классификации Killip без статистической разницы между группами ( $p = 0,9$ ). III функциональный класс ОСН преобладал у пациентов 2-й группы, IV – чаще у пациентов 1-й группы (17 против 3%).

Резюмируя представленную клиническую характеристику пациентов, можно сделать вывод, что группы были относительно однородны и соответствовали критериям включения в исследование.

Исходя из основной цели нашего исследования, проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов в группе контроля и у пациентов с ИМ. Полученные результаты не показали статистической достоверности в изучаемых различиях между группами исследования и контролем, однако выявлены важные, на наш взгляд, тенденции, которые мы приводим в табл. 1.

Установлено, что частота мутации – 1306T/T гена *MMP2* в группе контроля составляет 15,6% случаев, что согласуется с имеющимися в литературе данными [3]. У больных с ИМ мутантный генотип выявлен у 11,8% пациентов в 1-й и 8,7% во 2-й клинических группах, однако разница оказалась статистически недостоверной. Аналогичная ситуация отмечена для гетерозиготного варианта – 1306C/T гена *MMP2*: в контрольной группе он составил 34,4%, в группе лиц без МС 23,5%, с МС 30,4%. В обоих случаях,  $p > 0,1$ .

Таблица 1

Распределение генотипов *MMP2*, *MMP9* (в %) у здоровых и у больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия метаболического синдрома

Полиморфизм	Аллели, генотипы	Контрольная группа (n = 54)		Пациенты 1й группы – без МС (n = 41)		Пациенты 2й группы – с МС (n = 45)		p1, p2
		n	%	n	%	n	%	
– 1306 C/T <i>MMP-2</i>	– 1306 C/C	27	50	26	64,7	27	60,9	p1 = 0,36 p2 = 0,42
	– 1306 C/T	18	34,4	10	23,5	14	30,4	
	– 1306 T/T	9	15,6	5	11,8	4	8,7	
– 1562 C/T <i>MMP-9</i>	– 1562 C/C	36	68	25	61,9	26	58,6	p1 = 0,7 p2 = 0,47
	– 1562 C/T	18	32	14	33,3	17	38	
	– 1562 T/T	0	0	2	4,8	2	3,4	

Примечание. \*норма: для *MMP2* и *MMP9* C/C; мутация: T/T; гетерозигота: C/T.

\*\* p1, p2 – уровень значимости соответственно для 1 и 2 групп.

В отношении функционального полиморфизма гена *MMP9* установлено отсутствие мутантного варианта – *1562T/T*, а число гетерозигот – *1562C/T* составило 32%, что также соответствует литературным данным [3]. У больных с ИМ в обеих клинических группах отмечается достоверное увеличение встречаемости как гетерозиготного, так и мутантного вариантов гена *MMP9* в сравнении с контрольной группой. В 1-й группе пациентов частота мутаций составила 4,8%, во 2-й – 3,4%. Гетерозиготный вариант *1562 C/T* среди пациентов с ИМ в группе без МС выявлен у 33,3%, в группе с МС у 38%.

Используя имеющиеся данные, нами рассчитан относительный риск развития ИМ в зависимости от присутствия мутации в генах *MMP2* и *MMP9*. Риск развития ИМ, ассоциированный с мутацией гена *MMP9* в обеих группах исследования незначительно возрастал (ОШ = 1,23; 95% ДИ: 0,81–2,03,  $p > 0,1$  у пациентов без МС и 1,41 (0,56–3,58)  $p > 0,1$  для сочетания с МС). При наличии мутации гена *MMP2*, напротив, снижался (0,60 (0,21–1,76),  $p > 0,1$  для пациентов без МС и 0,68 (0,26–1,75),  $p > 0,1$  при сочетании с МС).

Приняв во внимание специфичность изменений липидного обмена у пациентов с МС в виде повышения триглицеридов более 1,7 ммоль/л и снижения ЛПВП, нами дополнительно проведен анализ частоты мутаций в промоторном регионе генов – *1306 C/T MMP-2* и – *1562 C/T MMP-9* в подгруппе ИМ и МС в зависимости от содержания ТГ. Полученные данные представлены в табл. 2.

Как следует из представленных данных, распределение частот генотипов гена *MMP2* в группе МС с более высоким со-

держанием ТГ (> 1,7 ммоль/л) не отличается от 2-й клинической группы. В то же время у пациентов с ИМ при наличии гипертриглицеридемии преобладающим является гетерозиготный – *1562C/T* генотип *MMP9* – 57,9% случаев (в общей группе с МС 38% и 32% у здоровых лиц) (OR = 1,73; ДИ = 0,95–3,18;  $P < 0,1$ ). Мутантный – *1562T/T* вариант, в отличие от общей 2-й группы пациентов, не встречался вовсе. Следует предположить, что именно присутствие мутантного Т-аллеля в гене *MMP9* значимо для пациентов с МС и повышением содержания ТГ и, возможно, влияя на активность фермента, играет роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки. Однако выдвинутое предположение требует проведения дальнейших исследований.

Помимо изучения полиморфизмов каждого гена как самостоятельного фактора, нами сделана попытка оценки связи сочетания изучаемых генотипов *MMP2* + *MMP9* и риска развития ИМ. Мы приняли во внимание «разнонаправленный» эффект генных мутаций ферментов, воздействующих преимущественно на один субстрат (присутствие аллеля Т в промоторе гена *MMP9* приводит к повышению экспрессии уровня фермента, в то время как наличие аллеля Т в промоторе гена *MMP2* фенотипически способствует снижению ферментативной активности). Было выдвинуто предположение, что сочетание «однаправленных» мутаций может иметь кумулятивный эффект. Мы обозначили две пары генотипов с одинаправленными мутациями как «медленные» генотипы (СТ/ТТ для *MMP2* и СС для *MMP9*) и «быстрые» генотипы (СС для *MMP2* и СТ/ТТ для *MMP9*). Результаты проведенного нами анализа в обеих клинических группах представлены в табл. 3 и 4.

**Таблица 2**

Распределение генотипов *MMP2*, *MMP9* (в %) у здоровых и у больных инфарктом миокарда с метаболическим синдромом в зависимости от уровня триглицеридов

Полиморфизм	Аллели, генотипы	Контрольная группа (n = 54)		Все пациенты 2-й группы (с МС) (n = 45)		Пациенты 2-й группы (с МС и ТГ > 1,7) (n = 19)		p1, p2
		n	%	n	%	n	%	
– 1306 C/T <i>MMP-2</i>	– 1306 C/C	27	50	27	60,9	12	63,2	p1 = 0,42 p2 = 0,95
	– 1306 C/T	18	34,4	14	30,4	5	26,3	
	– 1306 T/T	9	15,6	4	8,7	2	10,5	
– 1562 C/T <i>MMP-9</i>	– 1562 C/C	36	68	26	58,6	8	42,1	p1 = 0,47 p2 = 0,48
	– 1562 C/T	18	32	17	38	11	57,9	
	– 1562 T/T	0	0	2	3,4	0	0	

Примечание. \*норма: для *MMP2* и *MMP9* C/C; мутация: T/T; Гетерозигота: C/T.  
\*\* p1, p2 – уровень значимости соответственно для групп с МС и МС + ТГ.

Таблица 3

Влияние одновременного носительства генотипов MMP2 и MMP9 у пациентов в 1-й исследуемой (ИМ без МС) и контрольной (здоровой) группах

Сочетание генотипов	Сочетание генов	Частоты генотипов (%)		ОШ (95 % CI)	P
		Исследуемая группа	Контрольная группа		
MMP2-1306 C/T + MMP9-1562 C/T	«+» «-»	8 (19,49)	15 (29,41)	0,56 (0,16–1,96)	0,36
	«+» «+»	6 (14,65)	8 (15,69)	0,90 (0,21–3,77)	0,88
	«-» «+»	10 (24,39)	8 (15,69)	1,68 (0,48–5,90)	0,42
	«-» «-»	17 (41,46)	20 (39,22)	1,16 (0,41–3,26)	0,77

Примечание. «+» – носители хотя бы одного мутантного аллеля (СТ/ТТ), «-» – нормальные гомозиготы (СС).

Согласно полученным данным, одновременное носительство «медленных» генотипов обоих генов встречается заметно реже у пациентов с ИМ, не имеющих признаков МС (19%), чем у здоровых людей (29,4%) (ОШ = 0,56; P = 0,36). В то время как носители «быстрых» генотипов двух генов в исследуемой группе встречаются значительно чаще (24%), чем в контрольной (16%). Таким образом, носители «медленных» генотипов почти в 2 раза менее (ОШ = 0,56; P = 0,36), а носители «быстрых» в 1,5 раза более (ОШ = 1,68; P = 0,42) подвержены риску развития ИМ.

Так как показатель ОШ, рассчитанный для определения кумулятивного эффекта «медленных» генотипов двух генов, оказался ниже такового для каждого гена в отдельности (ОШ = 0,60 для MMP2, ОШ = 0,81 для MMP9), а для определения кумулятивного эффекта «быстрых» генотипов двух генов оказался выше такового для каждого гена (ОШ = 1,23 для MMP2, ОШ = 1,66 для MMP9), предположение о кумулятивном влиянии «медленных» генотипов на риск развития ИМ можно считать верным. Полученный результат согласуется с литературур-

ными данными о свойствах MMP и их роли в атерогенезе. Недостаточная достоверность полученных результатов может быть объяснена небольшим размером изучаемой выборки.

Как видно из табл. 4, соотношение носителей «медленных» генотипов одновременно по генам MMP2 и MMP9 оказалось схожим у пациентов с ИМ и МС (24%) и здоровых лиц (29%). Влияния сочетания «медленных» генотипов на риск развития ИМ в данной группе пациентов не выявлено (ОШ = 0,8; P = 0,68).

Данные для «быстрых» генотипов показали прямо противоположный эффект. Носители «быстрых» генотипов преобладали в группе пациентов с ИМ и МС (33% против 16% в контрольной группе). ОШ для «быстрых» генотипов составил 2,55 (p = 0,09), что значительно выше, чем в группе пациентов с ИМ без МС (ОШ = 1,68). Относительный риск для комбинации генотипов у пациентов 2-й группы оказался выше такового для каждого гена в отдельности (ОШ = 1,47 для MMP2, ОШ = 1,41 для MMP9), что также подтверждает предположение о кумулятивном влиянии генотипов на риск развития ИМ.

Таблица 4

Частоты одновременного носительства генотипов MMP2 и MMP9 у пациентов во 2-й исследуемой (ИМ с МС) и контрольной (здоровой) группах

Сочетание генов	Сочетание генотипов	Частоты генотипов n (%)		ОШ (95 % ДИ)	P
		Исследуемая группа	Контрольная группа		
«MMP2 1306C/T» + «MMP9 1562C/T»	«+» «-»	11 (24,44)	15 (29,41)	0,8 (0,28–2,28)	0,68
	«+» «+»	4 (8,88)	8 (15,69)	0,65 (0,16–2,66)	0,54
	«-» «+»	15 (33,33)	8 (15,69)	2,55 (0,85–7,61)	0,09
	«-» «-»	15 (33,33)	20 (39,22)	0,73 (0,28–1,94)	0,53

Примечание. «+» – носители хотя бы одного мутантного аллеля (СТ/ТТ), «-» – нормальные гомозиготы (СС).

Таким образом, комбинация «быстрых» фенотипических вариантов генов *MMP2* и *MMP9* достоверно обуславливает повышенный риск развития ИМ, как напрямую воздействуя на коллагеновые волокна атеросклеротической бляшки, так и опосредованно, реализуя патологические обменные процессы в условиях дислипидемии и инсулинорезистентности, как основных компонентов МС.

По результатам нашего исследования установлено, что наличие мутации гена *MMP2* носит «защитный» характер для пациентов независимо от наличия признаков МС. Снижение риска развития ИМ у носителей более «медленного» аллеля Т подтверждают литературные данные о роли *MMP2* в атерогенезе. Однако, в значительном числе проведенных к настоящему времени работ не выявлено ассоциации полиморфизма – *1306C/T MMP2* с развитием ИБС и ИМ [3, 5].

Согласно результатам ранее проводившихся исследований, – *1562 T*-аллель *MMP9* имеет большую промоторную активность и предполагает повышенный риск развития ИБС. В то же время в более позднем метаанализе Zhang et al., (2014) связь исследуемого полиморфизма с ИБС оказалась сомнительной и показана отчетливая зависимость значимости – *1562 C/T* генотипа *MMP9* от этнической (южно-азиатской) принадлежности пациентов [9]. Нарушение углеводного обмена может играть роль триггера в сигнальном каскаде, ведущем к дисбалансу синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса, как при стабильном течении ИБС, так и при постинфарктном ремоделировании. Так, в многочисленных исследованиях последнего десятилетия определено, что пациенты с ИБС, страдающие СД, имеют более высокий уровень *MMP-2*, и – *9* в сыворотке крови, чем пациенты без диабета. Более поздние исследования показали, что повышенный уровень глюкозы влияет на некоторые транскрипционные факторы, такие как активатор протеина-1 (AP-1) и трансформирующий фактор роста-*b* (TGF-*b*), которые путем опосредованного подавления ингибитора транскрипции в промоторе могут приводить к избыточной экспрессии *MMP-9*. Таким образом, повышенный уровень глюкозы может усиливать транскрипционную активность *MMP-9*, стимулируя тем самым прогрессирование ИБС [6].

Как показали наши исследования полиморфизма – *1562C/T* гена *MMP9*, у пациентов с ИМ в обеих группах появляются мутантные Т-аллели, в отличие от здоровых лиц, и снижается число гетерозигот С/Т,

наиболее значимо именно в группе пациентов с МС. Также нами выявлено почти двукратное увеличение числа носителей мутантного Т-аллеля полиморфизма – *1562C/T* в группе пациентов с МС, имеющих наиболее высокие показатели ТГ (57,9%) по сравнению со здоровыми (32%). Полученный результат предполагает участие *MMP9* в прогрессировании поражения сосудистой стенки, дестабилизации атеросклеротической бляшки и увеличении риска развития ИМ. Таким образом, нарушение обмена липидов сопряжено с дисфункцией соединительной ткани, в том числе в сосудистой стенке, и требует дальнейшего изучения.

Согласно накопленным литературным данным о влиянии тех или иных отдельных полиморфизмов и функциональных особенностях кодируемых ими генов на риск развития сердечно-сосудистых и др. заболеваний и их осложнений, все больше внимания уделяется исследованию роли ассоциированности полиморфизмов. Так, Шевченко А.В с соавт. при анализе ассоциированности промоторного полиморфизма генов матричных металлопротеиназ *MMP2* (–1306), *MMP3* (–1171), *MMP9* (–1562) и 2 регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF* (–2578, +936) с развитием ИМ выявили 4 комплексных генотипа, позитивно ассоциированных с острым коронарным синдромом, состоящих из гомозиготных вариантов с высокой транскрипционной активностью [4]. Из представленных нами данных видно, что носители комбинации «медленных» генотипов менее подвержены риску развития ИМ, полученный результат согласуется с литературными данными о свойствах *MMP* и их роли в атерогенезе. Также нами доказано, что носители «быстрых» генотипических сочетаний более подвержены риску развития ИМ у пациентов с МС, а разница показателей относительного риска, рассчитанных для сочетанных и одиночных генотипов, подтверждает предположение о кумулятивном влиянии «однонаправленных» генотипов на риск развития ИМ на фоне МС. Наши результаты согласуются с многочисленными экспериментальными данными, накопленными к настоящему времени, и могут быть объяснены в свете имеющейся информации об участии металлопротеиназ как в обмене коллагена, так и формировании инсулинорезистентности.

#### Заключение

В нашем исследовании большее прогностическое значение для развития ИМ показало наличие мутантного Т-аллеля гена *MMP9* в группе пациентов с МС, особенно

заметно – при наличии высоких значений ТГ. Кроме того, комбинация «медленных» генотипов *MMP2* и *MMP9* может быть рассмотрена в качестве дополнительного критерия снижения риска развития ИМ только в группе пациентов, не имеющих признаков МС, в то время как сочетание «быстрых» генотипов следует считать значимым маркером повышенного риска развития ИМ у лиц, страдающих МС.

Результаты приведены в абсолютных величинах в связи с небольшим объемом выборки исследования. Однако исследование позволяет оценить вклад полиморфизма *MMP9* в риск развития ОКС, что может в дальнейшем определить роль указанных биологических маркеров в качестве прогностических показателей и помочь в организации персонализированных профилактических программ в условиях накопления в популяции пациентов с проявлениями метаболического синдрома.

*Работа выполнена при частичной поддержке гранта ДВФУ № 14-08-06-15\_и.*

#### Список литературы

1. Аналитическая записка «Современные проблемы медицинского обеспечения больных с кардиологическими заболеваниями» / Федеральная служба государственной статистики РФ [электронный ресурс]. – [Москва] 2012. (дата обращения 25.05.2014). URL: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstatmain/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/>
2. Невзорова В.А., Настрadin О.В., Помогалова О.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании метаболического синдрома от факторов риска до сосудистых катастроф // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 69–74.
3. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. и др. Анализ полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ-2 и 9 у пациентов с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2010. – № 1. – С. 31–34.
4. Шевченко А.В., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф. и др. Анализ комбинаций генотипов в полиморфных точках промоторных участков генов трех матричных металлопротеиназ (*MMP*) и гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // Терапевтический архив. – 2014. – № 4. – С. 19–24.
5. Alp E., Menevse S., Tulmac M et al. The role of matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction // Genet Test Mol Biomarkers. – 2011. – Vol. 15(4). – P. 193–202.
6. Bertrand L., Horman S., Beauloye C., Vanoverschelde J.L. Insulin signalling in the heart // Cardiovasc Res. – 2008. – Vol. 79(2). – P. 238–48.
7. Nanni S., Melandri G., Hanemaaijer R. et al. Matrix metalloproteinases in premature coronary atherosclerosis: influence of inhibitors, inflammation, and genetic polymorphisms // Transl Res. – 2007. – Vol. 149. – P. 137–144.
8. Yadav S.S., Mandal R.K., Singh M.K. et al. Genetic variants of matrix metalloproteinase (*MMP2*) gene influence metabolic syndrome susceptibility // Genet Test Mol Biomarkers. – 2014. – Vol. 18(2). – P. 88–92.
9. Zhang F.X., Sun D.P., Guan N. et al. Association between –1562C > T polymorphism in the promoter region of matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease: a meta-analysis // Genet Test Mol Biomarkers. – 2014. – Vol. 18(2). – P. 98–105.

#### References

1. Analiticheskaja zapiska «Sovremennye problemy medicinskogo obespechenija bol'nyh s kardiologicheskimi zabolevanijami» / Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki RF [jelektronnyj resurs]. [Moskva] 2012. (data obrashhenija 25.05.2014). URL: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstatmain/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/>
2. Nevzorova V.A., Nastradin O.V., Pomogalova O.G. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v progressirovanii metabolicheskogo sindroma ot faktorov riska do sosudistyh katastrof // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2008. no. 3. pp. 69–74.
3. Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Konenkov V.I. i dr. Analiz polimorfizma genov matriksnyh metalloproteinaz-2 i 9 u pacientov s ishemicheskoy bolezn'ju serdca // Terapevticheskij arhiv. 2010. no. 1. pp. 31–34.
4. Shevchenko A.V., Konenkov V.I., Prokofiev V.F. i dr. Analiz kombinacij genotipov v polimorfnyh tochkah promotornyh uchastkov genov treh matrichnykh metalloproteinaz (MMR) i gena faktora rosta jendotelija sosudov (VEGF) u pacientov, perenessih ostryj infarkt miokarda // Terapevticheskij arhiv. 2014. no. 4. pp. 19–24.
5. Alp E., Menevse S., Tulmac M et al. The role of matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction // Genet Test Mol Biomarkers. 2011. Vol. 15(4). pp. 193–202.
6. Bertrand L., Horman S., Beauloye C., Vanoverschelde J.L. Insulin signalling in the heart // Cardiovasc Res. 2008. Vol. 79(2). pp. 238–48.
7. Nanni S., Melandri G., Hanemaaijer R. et al. Matrix metalloproteinases in premature coronary atherosclerosis: influence of inhibitors, inflammation, and genetic polymorphisms // Transl Res. 2007. Vol. 149. pp. 137–144.
8. Yadav S.S., Mandal R.K., Singh M.K. et al. Genetic variants of matrix metalloproteinase (*MMP2*) gene influence metabolic syndrome susceptibility // Genet Test Mol Biomarkers. 2014. Vol. 18(2). pp. 88–92.
9. Zhang F.X., Sun D.P., Guan N. et al. Association between –1562C > T polymorphism in the promoter region of matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease: a meta-analysis // Genet Test Mol Biomarkers. 2014. Vol. 18(2). pp. 98–105.

#### Рецензенты:

Соляник Е.В., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «ТГМУ» Минздрава Россия, г. Владивосток;

Маркелова Е.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «ТГМУ» Минздрава России, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.