

Биомаркеры в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек: нарративный обзор

Ковальская А. Н.^{1*}, Дупляков Д. В.^{1,2}

¹Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия

²Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия

Цель. Изучить роль биомаркеров в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек.

Материал и методы. Проведен обзор источников литературы, исследующих биомаркеры уязвимости атеросклеротических бляшек, опубликованных за период 01.01.2016 г. по 31.12.2022 г. Поиск литературы осуществлялся на английском и русском языках в базах данных Pubmed, Google Scholar, Elibrary.ru по ключевым словам «biomarkers of vulnerability plaque», «NLR and vulnerable plaque», «CRP and vulnerable plaque», «MMP-9 and vulnerable plaque», «TIMP-1 and vulnerable plaque», «Galectin-3 and vulnerable plaque», «NGAL and vulnerable plaque», «биомаркеры уязвимости бляшки», «NLR и уязвимая бляшка», «СРБ и уязвимая бляшка», «MMP-9 и уязвимая бляшка», «TIMP-1 и уязвимая бляшка», «Galectin-3 и уязвимая бляшка», «NGAL и уязвимая бляшка». Всего было найдено 183 статьи, из которых отобрано для подготовки данного обзора 42 статьи в полнотекстовом формате, содержащие оригинальные клинические исследования.

Результаты. Многочисленные исследования показали, что уязвимость и разрыв бляшки, а не ее размер и тяжесть стеноза, являются основной причиной сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Небольшие бляшки, богатые липидами чаще становятся нестабильными из-за воспалительной реакции, поддерживаемой взаимодействием между липопротеинами, моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами и клетками сосудистой стенки. Особую роль в оценке уязвимости бляшек могут играть NLR, СРБ, NGAL, галектин-3, а также маркеры деградации внеклеточного матрикса (MMP-9, TIMP-1).

Заключение. В основе развития острого коронарного синдрома лежит дестабилизация атеросклеротической бляшки, которая происходит не только за счет изменения ее липидного состава, но и инфильтрации иммуновоспалительными клетками, деградации внеклеточного матрикса, а также активной воспалительной реакции и неоваскуляризации бляшки. Поэтому традиционных методов визуализации, характеризующих бляшку по ее внешнему виду и размеру, недостаточно для прогнозирования риска разрыва и развития острого тромботического события. Таким образом существует необходимость в выявлении новых биомаркеров, которые бы коррелировали с нестабильностью атеромы бляшек.

Ключевые слова: маркеры уязвимости бляшек, NLR, высокочувствительный С-реактивный белок, MMP-9, TIMP-1, Galectin-3, NGAL.



Для цитирования: Ковальская А. Н., Дупляков Д. В. Биомаркеры в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек: нарративный обзор. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):282-288. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2878. EDN DVSIQI

Biomarkers in assessing the vulnerability of atherosclerotic plaques: a narrative review

Kovalskaya A. N.^{1*}, Duplyakov D. V.^{1,2}

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Aim. To study the role of biomarkers in assessing the vulnerability of atherosclerotic plaques.

Material and methods. A review of literature sources investigating the biomarker assessment of the vulnerability of atherosclerotic plaques published for the period 01.01.2016 to 31.12.2022 was carried out. Literature search was carried out in English and Russian in PubMed databases, in Google Academy, Elibrary.ru according to the following keywords: "biomarkers of plaque vulnerability", "NLR and vulnerable plaque", "CRP and vulnerable plaque", "MMP-9 and vulnerable plaque", "TIMP-1 and vulnerable plaque", "galectin-3 and vulnerable plaque", "NGAL and vulnerable plaque". A total of 183 articles were found, of which 42 articles in full-text format containing original clinical studies were selected for the preparation of this review.

Results. Numerous studies have shown that the vulnerability and rupture of the plaque, rather than its size and severity of stenosis, are the main cause of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. Small plaques rich in lipids often become unstable due to an inflammatory reaction supported by the interaction between lipoproteins, monocytes, macrophages, T-lymphocytes and vascular wall cells. NLR, CRP, NGAL, Galectin-3, as well as markers of extracellular matrix degradation (MMP-9, TIMP-1) can play a special role in assessing the vulnerability of plaques.

Conclusion. The development of acute coronary syndrome is based on the destabilization of the atherosclerotic plaque, which occurs not only due to changes in its lipid composition, but also infiltration by immuno-inflammatory cells, degradation of the extracellular matrix, as well as an active inflammatory reaction and neovascularization of the plaque. Therefore, traditional imaging methods that characterize the plaque by its appearance and size are not enough to predict the risk of rupture and the development of an acute thrombotic event. Thus, there is a need to identify new biomarkers that would correlate with the instability of plaque atheroma.

Keywords: markers of plaque vulnerability, NLR, hsCRP, MMP-9, TIMP-1, Galectin-3, NGAL.

For citation: Kovalskaya A. N., Duplyakov D. V. Biomarkers in assessing the vulnerability of atherosclerotic plaques: a narrative review. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):282-288. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2878. EDN DVSIQI

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kovalskaya.an@gmail.com

Введение

Уязвимые бляшки (УБ) являются одной из причин развития острого коронарного синдрома (ОКС) и внезапной смерти. К ним относятся любые типы бляшек с высокой вероятностью тромботических осложнений и быстрым прогрессированием. Они характеризуются тонкой фиброзной покрывкой, большим липидным пулом, инфильтрацией воспалительными клетками (особенно макрофагами), ремоделированием внеклеточного матрикса, неоваскуляризацией и внутренним кровоизлиянием. Зрелые бляшки в основном состоят из эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов, макрофагов и фиброзной покрывки, содержащей компоненты внеклеточного матрикса [1, 2]. Одним из вероятных механизмов предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может быть стабилизация и/или регрессия объема атеросклеротической бляшки. Необходимо совершенствовать выявление УБ до развития клинических проявлений [3]. В настоящее время получить представление об УБ *in vivo* можно с помощью внутрисосудистого ультразвука, мультиспиральной компьютерной томографии, магнитного резонанса высокого разрешения, а также позитронно-эмиссионной томографии-компьютерной томографии и оптической когерентной томографии [4, 5]. Помимо различных методов визуализации, описан ряд биомаркеров, указывающих на наличие УБ. Однако до настоящего времени биомаркеры, которые могли бы надежно диагностировать наличие УБ не имеют применения в клинической практике.

Цель настоящего обзора — изучение роли биомаркеров в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек.

Поиск литературы на английском языке был проведен в базах данных PubMed и Google Scholar по ключевым словам «biomarkers of vulnerability plaque», «NLR and vulnerable plaque», «CRP and vulnerable plaque», «MMP-9 and vulnerable plaque», «TIMP-1 and vulnerable plaque», «Galectin-3 and vulnerable plaque», «NGAL and vulnerable plaque», на русском языке в базе E-library по ключевым словам «биомаркеры уязвимости бляшки», «NLR и уязвимая бляшка», «СРБ и уязвимая бляшка», «MMP-9 и уязвимая бляшка», «TIMP-1 и уязвимая бляшка», «Galectin-3 и уязвимая бляшка», «NGAL и уязвимая бляшка» за период с 01.01.2016 г. по 31.12.2022 г. Всего было найдено 183 статьи, из которых отобрано для подготовки данного обзора 42 статьи в полнотекстовом формате, представляющие собой оригинальные клинические исследования.

УБ, то есть склонные к разрыву, делятся на две категории. Первая представляет собой бляшки с богатыми липидами некротическими ядрами, тонкими фиброзными покрывками и воспалительными клетками. Вторая группа включает в себя бляшки, характеризующиеся избыточным внеклеточным матриксом и эндотелиальным апоптозом. Многие воспалительные медиаторы — цитокины, хемокины играют важную роль в атерогенезе. Накоплены доказательства, подтверждающие важность окисленного липопротеина низкой плотности (oxLDL) в атерогенезе и патогенезе разрыва атеросклеротической бляшки. oxLDL индуцирует накопление липидов и вызывает провоспалительные и протромботические изменения, а также апоптоз клеток. Биологические эффект oxLDL могут быть опосредованы рецепторами oxLDL на клеточной поверхности, такими как лектиноподобный окисленный рецептор ЛНП (LOX)-1, растворимая часть лектиноподобного окисленного рецептора липопротеинов низкой плотности-1 (sLOX-1), продуцируемая при отщеплении LOX-1. Взаимодействие между oxLDL и его основным рецептором, LOX-1, по-видимому, играет роль в сосудистой дисфункции, включая апоптоз клеток и продукцию и активацию матриксных металлопротеиназ, вызывая разрыв или эрозию бляшки [4, 6].

Считается, что скопление воспалительных клеток вокруг места разрыва бляшки ответственно за дестабилизацию уязвимой бляшки. Воспаление стенки кровеносного сосуда является важным компонентом атеросклероза и вызывает отек, рост *vasa vasorum*, инфильтрацию иммунными клетками и высокую метаболическую активность в воспаленных бляшках [4].

Биомаркеры воспаления

С-реактивный белок

Одной из наиболее изучаемых воспалительных молекул является С-реактивный белок (СРБ), продуцируемый печенью в ответ на инфекцию или повреждение ткани. Сывороточный уровень СРБ <1,0 мг/л в исходном состоянии повышается в 1000 раз в острой фазе иммунного ответа. СРБ может связываться с окисленным или деградированным липопротеином низкой плотности (ЛНП), активирующим комплемент, и индуцировать экспрессию адгезионных молекул, поглощение ЛНП макрофагами, и продукцию хемокинов, привлекающих моноциты и другие иммуновоспалительные клетки к артериальной стенке. Повышенный уровень СРБ в сыворотке отражает тенденцию к разрыву бляшки в результате протромботической активности [7-9].

NLR

Также одним из самых доступных маркеров является NLR (отношение нейтрофилов к лимфоцитам в общем анализе крови), увеличение которого ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий. Процесс разрыва бляшки может быть связан с нейтрофильной инфильтрацией и последующей адгезией нейтрофилов к тромбоцитам. J. Jiang и соавт. описывают, как среди пациентов с ОКС наблюдалось пограничное поражение коронарных артерий (стеноз 40-70%) [10]. NLR у пациентов с разрывом бляшки, выявленным по данным оптической когерентной томографии, было значительно выше, чем у пациентов без разрыва бляшки [3,85 (3,28, 4,77) против 2,13 (1,40, 2,81), $p < 0,001$]. NLR было одним из независимых факторов риска разрыва бляшки при промежуточных поражениях коронарных артерий (ОШ 1,64, 95%, ДИ 1,18-2,29, $p=0,003$) [10]. В норме значение NLR, как правило, не превышает 3,0 и является важным маркером для оценки прогноза пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, предоставляет возможность проверить баланс или дисбаланс иммунных путей воспаления (количество нейтрофилов), а также реакцию организма на стресс (количество лимфоцитов). Одной из гипотез увеличения NLR является уменьшение количества лимфоцитов после запрограммированной гибели клеток (апоптоза) или перемещение лимфоцитов из периферической крови в сердечную ткань с последующей ее инфильтрацией, что было обнаружено у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС). Увеличение NLR связано с прогрессированием атеросклероза, поскольку нейтрофилы и макрофаги усиливают фагоцитоз и деградацию ткани сосудов [11].

В свою очередь X. Li и соавт. продемонстрировали связь между NLR и наличием уязвимой каротидной бляшки, а также степенью ее уязвимости, оцениваемой с помощью ультразвукографии сонных артерий у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [12]. В основных результатах их анализа была представлена тенденция к повышению уровня NLR в группе уязвимых каротидных бляшек по сравнению с другими группами, также уровень NLR положительно коррелировало со степенью уязвимости, и соответственно с ростом NLR стабильная каротидная бляшка с большей вероятностью может трансформироваться в уязвимую. Таким образом, повышенное NLR может объективно отражать состояние системного воспаления из-за дисбаланса между нейтрофилами и лимфоцитами, а более высокий уровень NLR предполагает более выраженную воспалительную реакцию [12].

Цитокины

Цитокины представляют собой маркеры, участвующие в межклеточной передаче сигналов. Цитокины, участвующие в патогенезе атеросклероза,

включают интерлейкины (IL) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Концентрации IL-6, IL-18 и TNF- α связаны с повышенным риском будущих сердечно-сосудистых событий у здоровых людей [14]. IL-6 и TNF- α не только являются потенциальными маркерами наличия УБ в коронарных артериях, но также активируются у пациентов с нестабильной каротидной бляшкой. Подобно СРБ, интерлейкины и TNF- α не используются рутинно из-за их низкой специфичности [12].

TNF- α является проатерогенным цитокином, который секретируется макрофагами, лимфоцитами и гладкомышечными клетками сосудов. Проатерогенные эффекты включают сверхэкспрессию молекул адгезии, т. е. молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекул сосудистой адгезии-1 (VCAM-1) и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в сосудистой стенке и активацию рецепторов, увеличивающих поглощение окисленных ЛНП в сосудистой стенке. Более того, в артериальной стенке активация рецептора TNF 1 (TNFR) способствует развитию атеросклеротического процесса, как на ранней, так и на поздней стадии за счет увеличения экспрессии молекул адгезии и хемокинов, а также стимуляции миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [14].

IL-6 представляет собой плеiotропный иммуномодулирующий цитокин с молекулярной массой 26 кДа, который обладает как про-, так и противовоспалительными свойствами, основанными на различной активации рецепторов, и секретируется лимфоцитами, моноцитами, адипоцитами, гемопоэтическими и эндотелиальными клетками. IL-6 играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, участвует в дисфункции эндотелиальных клеток, поглощении ЛНП и развитии пенистых клеток, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, также экспрессии молекул адгезии в сосудистой стенке. В случае повреждения артерии локальные Т-клетки секретируют множество провоспалительных биомаркеров, которые могут вызывать разрыв атеросклеротической бляшки. IL-6 может стимулировать синтез белков острой фазы, таких как СРБ, сывороточный амилоид А и фибриноген, переводя тем самым местное воспаление в системные реакции [13, 14].

Повышенный уровень IL-6 является предиктором прогрессирования атеросклероза сонных артерий, независимо от обычных сосудистых факторов риска, предполагая, что IL-6 может быть маркером прогрессирующего атеросклероза и, соответственно, терапевтической мишенью. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST), которым выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), уровни IL-6 повышались, а уровни растворимого рецептора IL-6 (sIL-6R) и растворимого гликопротеина 130 (sgp130) снижались в течение первых двух недель. Более высокий уровень IL-6 и более низкое соотношение sIL-6R/IL-6 че-

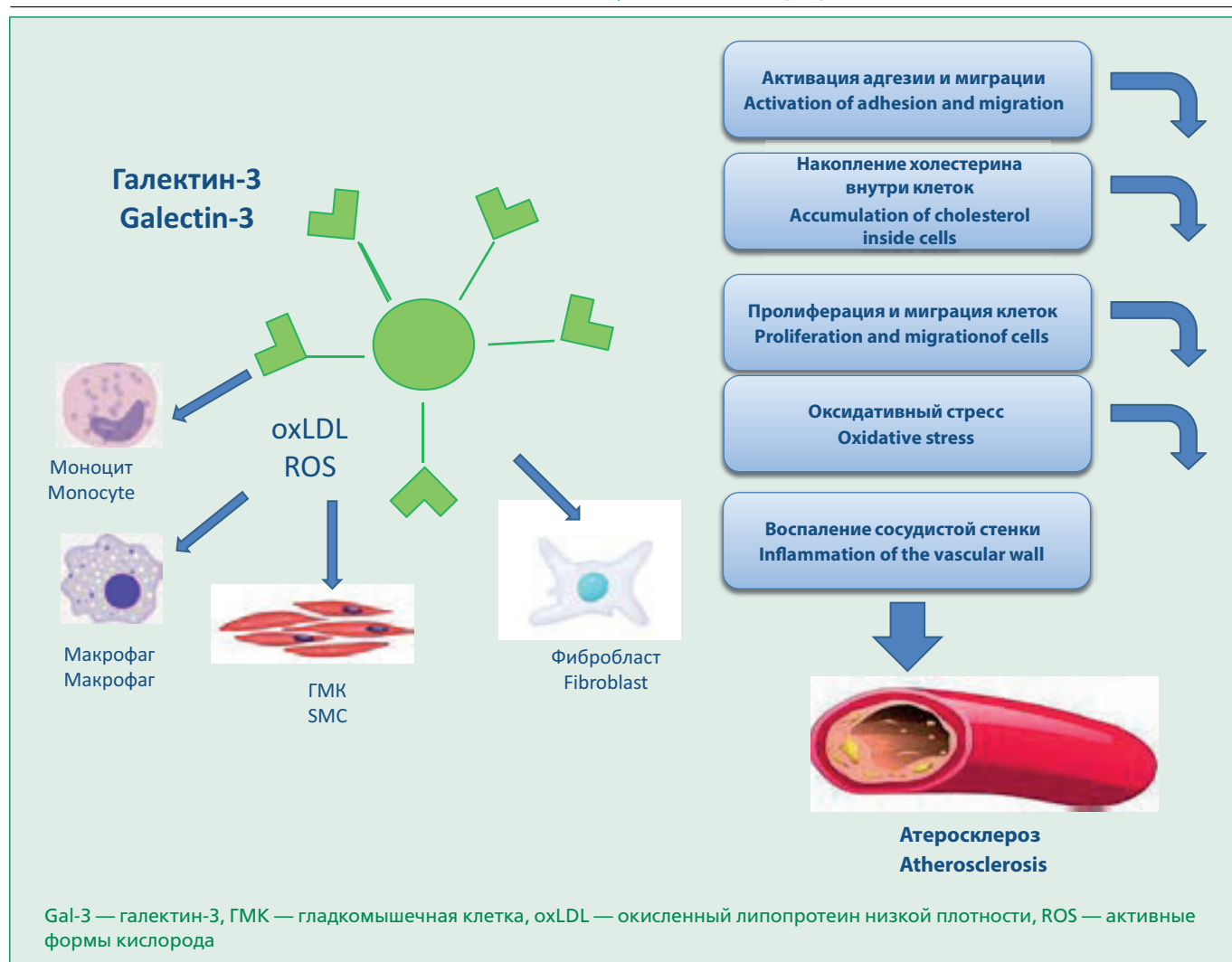


Рисунок 1. Участие галектина-3 в атерогенезе

рез 24 часа указывали на больший размер инфаркта и снижение фракции выброса через 4 месяца [15]. В субанализе исследования STABILITY, в котором изучались 14 611 пациентов со стабильной хронической ИБС была выявлена связь IL-6 с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, госпитализации по поводу сердечной недостаточности [16].

Галектин-3

Галектин-3 представляет собой плейотропный лектин с молекулярной массой 35 кДа, связывающийся с бета-галактозидами, высвобождаемый во внеклеточный матрикс активированными сердечными макрофагами и регулирующий апоптоз, пролиферацию, воспаление и фиброз [17]. Галектин-3 секретируется в виде мономеров, но, когда количество мономеров велико, они связываются с образованием пентамеров, которые ускоряют повреждение сосудистой стенки [18]. Повышенная экспрессия галектина-3 была зарегистрирована при таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как атеросклероз, ОКС

и сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, кардиомиопатии, фибрилляция предсердий [19]. Галектин-3 участвует в различных патофизиологических процессах, включая апоптоз, адгезию, ангиогенез, способствует дифференцировке макрофагов, образованию пенных клеток, эндотелиальной дисфункции, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов при атерогенезе (рис. 1) [20].

В исследовании L. Agnello и соавт. галектин-3 был описан как фактор, способствующий развитию и дестабилизации атероматозных бляшек за счет распространения воспалительной реакции, взаимодействия с липополисахаридами и содействия фенотипической трансформации внеклеточного матрикса [21]. Была продемонстрирована положительная связь между концентрацией галектина-3 в сыворотке крови с количеством и площадью кальцификации атероматозных бляшек. D. Ozturk и соавт. установили взаимосвязь между уровнем галектина-3 и структурой УБ коронарных артерий, определяемой по МСКТ. Было показано, что уровни галектина-3 связаны со

структурой бляшки и положительно коррелируют с общим количеством бляшек в пораженных сосудах [22, 23]. После перенесенного ОКС галектин-3 усиливает переход острого воспалительного состояния в хроническое, и вызывает миокардиальный фиброз, приводя к неблагоприятному ремоделированию желудочков. М. Li и соавт. указали, что галектин-3 в сыворотке был выше у пациентов с ОКС, чем у пациентов со стабильной ИБС и без ИБС, а также являлся независимым предиктором развития ОКС [24].

Белок NGAL

Белок NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой) является членом семейства малых внеклеточных белков липокалинов и содержится в гранулах нейтрофилов человека, а также может выделяться макрофагами, гепатоцитами, эпителиальными и другими клетками во время воспаления и повреждения [7]. Предположительно NGAL является провоспалительным участником атеросклеротического процесса. Повышенная экспрессия NGAL в бляшках ассоциируется с их нестабильностью, характеризующейся высоким содержанием липидов, большим количеством макрофагов, низким содержанием гладкомышечных клеток и внутрибляшечным кровоизлиянием. Кроме того, значение NGAL положительно коррелирует со сложностью коронарного поражения и тяжестью ИБС у пациентов с ОКС [25]. NGAL может связываться с матриксной металлопротеиназой-9 (MMP-9) с образованием димерного комплекса NGAL/MMP-9, предотвращая тем самым деградацию MMP-9 и повышая собственную стабильность (рис. 2). Показаны более высокие уровни NGAL и комплексов NGAL/MMP-9 в бляшках при наличии геморагии или тромба внутри бляшки [6].

W. Eilenberg и соавт. исследовали уровни NGAL и MMP-9/NGAL в образцах крови пациентов со стенозом сонных артерий [26]. У больных с клинически явным атеросклерозом сонных артерий были выявлены значительно более высокие уровни NGAL по сравнению с бессимптомными больными. В многомерном регрессионном анализе NGAL, но не MMP-9/NGAL был независимо связан с клинически явным стенозом сонных артерий. Циркулирующие NGAL и MMP-9/NGAL ассоциированы с уязвимостью бляшек у пациентов со стенозом сонных артерий. Эти же авторы при обследовании 83 пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий пришли к выводу, что уровни циркулирующих NGAL и MMP-9/NGAL значительно увеличиваются у бессимптомных пациентов с УБ [26]. Таким образом, NGAL может быть предложен в качестве биомаркера нестабильных каротидных бляшек у бессимптомных пациентов, которым в последующем может потребоваться проведение каротидной эндартерэктомии или стентирование сонных артерий.

A. Sahinarslan и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что у пациентов с острым инфарктом миокарда уровень NGAL и лейкоцитов в плазме

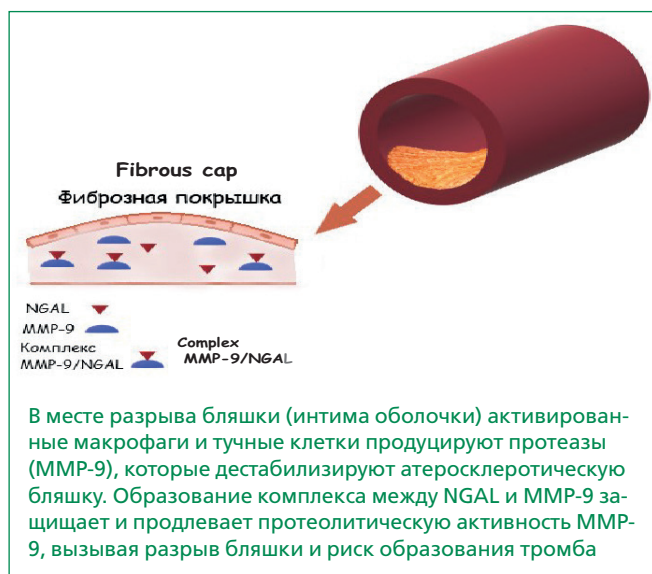


Рисунок 2. Роль NGAL и MMP-9 в развитии атеросклероза

был выше, чем у пациентов со стабильной ИБС [27]. A. B. Akcaу и соавт. указывают на плохой прогноз у пациентов с высоким уровнем NGAL и IMnST, после ЧКВ, по сравнению с пациентами, госпитализированными для проведения планового ЧКВ [28]. Точно так же высокие уровни NGAL независимо предсказывали риск смерти от всех причин и серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с IMnST, получавших ЧКВ. Кроме того, исследование показало, что высокие уровни СРБ и NGAL были связаны с плохими исходами, в то время как низкие уровни NGAL и СРБ были связаны со снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [28]. Это согласуется с выводами М. В. Зыкова и соавт., которые также сообщили, что высокий уровень NGAL является значимым предиктором смерти от всех причин, предполагая высокую прогностическую ценность NGAL у пациентов с IMnST [29, 30].

Исследование М. Katagiri показало, что у пациентов с поражением трех коронарных артерий уровень NGAL в сыворотке был выше, чем у пациентов с поражением одной артерии. Кроме того, сообщалось о положительной связи между NGAL и показателем SYNTAX. Пациенты с высокими уровнями NGAL (>100 нг/мл) и мозгового натрийуретического пептида (BNP) (>25 пг/мл) имели более высокий балл SYNTAX, чем пациенты с низкими уровнями NGAL (<100 нг/мл) и BNP (<25 пг/мл) [31].

R. P. Woitas и соавт. проанализировали прогностическую роль NGAL в плазме у пациентов с ИБС, включая пациентов с нестабильным и стабильным ИБС, и выявили, что уровень NGAL в плазме был независимо связан со смертностью от всех причин, а также со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний после поправки на обычные сердечно-сосудистые факторы риска. Однако при поправке на уровень креатинина NGAL плазмы не предсказывал смерт-

ность от всех причин и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [32].

Биомаркеры матриксного ремоделирования

Матриксные металлопротеиназы

Матриксные металлопротеиназы (ММР) представляют собой цинк-зависимые эндопептидазы, которые расщепляют несколько белков внеклеточного матрикса и модулируют исход различных физиологических и патологических процессов, включая инфаркт миокарда, атеросклероз и застойную сердечную недостаточность. В дополнение к структурным компонентам внеклеточного матрикса ММР также включают множество лигандных и рецепторных субстратов, таких как цитокины, хемокины, факторы роста и молекулы адгезии, которые изменяют клеточную миграцию, адгезию и активацию. Таким образом, ММР оказывают сильное влияние на ремоделирование сердца через множественные механизмы.

Один из представителей ММР — ММР-9 секретируется различными клетками, включая кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и фибробласты и коррелирует с концентрациями IL-6, СРБ и фибриногена в плазме, что указывает на то, что ММР-9 может прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы независимо от связи с воспалительными маркерами [33, 34]. ММР-9 играет роль в стабильности атеросклеротических бляшек, поскольку противодействует утолщению интимы. Также ММР приводят к разрушению основных компонентов внеклеточного матрикса, что вызывает разрыв бляшки [35]. Т. Li и соавт. в своем исследовании показали, что уровни ММР-9 выше в УБ, чем в стабильных бляшках. Таким образом, ММР-9 может быть предиктором нестабильности атеросклеротических бляшек и фактором риска будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [2].

Имеются клинические доказательства того, что генетический полиморфизм ММР может способствовать повышению уровня белка ММР и, таким образом, влиять на сердечно-сосудистые исходы. Полиморфизм С/Т ММР-9-1562 ассоциирован с повышенной частотой возникновения инфаркта миокарда [36, 37].

ММР эндогенно ингибируются тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP), состоящими из четырех членов, TIMP-1, -2, -3 и -4.

TIMP-1 ингибирует с высоким сродством ММР-9. TIMP продуцируются и секретируются фибробласта-

ми, эпителиальными и эндотелиальными клетками и распределяется среди тканей. Активность ММР жестко регулируется эндогенными TIMP, а нарушение регуляции активности способствует ремоделированию внеклеточного матрикса. Дисбаланс между уровнями ММР и TIMP-1 приводит к нарушению регуляции протеолитической активности и обычно неблагоприятному ремоделированию внеклеточного матрикса и связан с прогрессированием и нестабильностью атеросклеротических бляшек в коронарных артериях наряду с неблагоприятным постинфарктным фиброзом и последующей сердечной недостаточностью. Большинство современных лекарственных препаратов, используемых в лечении инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (иАПФ, бета-блокаторы, статины) действуют как косвенные ингибиторы ММР. Статины, широко применяемые в клинических условиях для лечения гиперлипидемии, могут подавлять развитие атеросклероза, стабилизировать уязвимые бляшки и дополнительно уменьшать тем самым неблагоприятные сердечно-сосудистые события [38]. Кроме этого, статины могут восстанавливать функцию эндотелиальных клеток, ингибировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов и ослаблять тем самым воспалительный эффект [39].

Заключение

Традиционных методов визуализации, характеризующих бляшку по ее внешнему виду и размеру, недостаточно для прогнозирования риска разрыва и развития острого тромботического события. Таким образом существует необходимость в выявлении новых биомаркеров, которые бы коррелировали с нестабильностью атеромы бляшек.

Комбинированное использование различных сывороточных и тканевых биомаркеров может быть ключом к выявлению уязвимых атеросклеротических бляшек и получению точной стратификации пациентов по риску острых сосудистых событий. Сопоставление инструментальных методов исследования и биомаркерной панели позволит контролировать прогрессирование коронарного атеросклероза, оптимизировать методы профилактики сердечно-сосудистых рисков и корректировать оптимальную медикаментозную терапию у пациентов с острыми формами ИБС.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References/Литература

1. Lynch M, Barallobre-Barreiro J, Jahangiri M, Mayr M. Vascular proteomics in metabolic and cardiovascular diseases. *J Intern Med*. 2016;280(4):325–338. DOI:10.1111/joim.12486.
2. Li T, Li X, Feng Y, et al. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:3872367. DOI:10.1155/2020/3872367.
3. Mushenkova NV, Summerhill VI, Zhang D, et al. Current Advances in the Diagnostic Imaging of Atherosclerosis: Insights into the Pathophysiology of Vulnerable Plaque. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2992. DOI:10.3390/ijms21082992.
4. Kumric M, Borovac JA, Martinovic D, et al. Circulating Biomarkers Reflecting Destabilization Mechanisms of Coronary Artery Plaques: Are We Looking for the Impossible? *Biomolecules*. 2021;11(6):881. DOI:10.3390/biom11060881.
5. Theofilis P, Sagris M, Antonopoulos AS, et al. Non-Invasive Modalities in the Assessment of Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaques. *Tomography*. 2022;8(4):1742–1758. DOI:10.3390/tomography8040147.
6. Kume N, Kita T. New scavenger receptors and their functions in atherogenesis. *Curr Atheroscler Rep*. 2002;4(4):253–7. DOI:10.1007/s11883-002-0001-y.
7. Badimon L, Peña E, Arderiu G, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol*. 2018;9:430. DOI:10.3389/fimmu.2018.00430.
8. Scherbak SG, Kamilova TA, Lebedeva SV. Biomarkers of Carotid Stenosis. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2021;3(1):104–130 (In Russ.) [Щербак С.Г., Камилова Т.А., Лебедева С.В., и др. Биомаркеры каротидного стеноза. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021;3(1):104–130]. DOI:10.36425/rehab64286.
9. Utkina EA, Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4138. (In Russ.) [Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4138.] DOI:10.15829/1560-4071-2021-4138.
10. Jiang J, Zeng H, Zhuo Y, et al. Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With Plaque Rupture in Acute Coronary Syndrome Patients With Only Intermediate Coronary Artery Lesions Assessed by Optical Coherence Tomography. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:770760. DOI:10.3389/fcvm.2022.770760.
11. Chaulin AM, Grigorieva YuV, Pavlova TV, Duplyakov DV. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3923. (In Russ.) [Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):3923]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3923.
12. Li X, Li J, Wu G. Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Carotid Plaque Vulnerability and Occurrence of Vulnerable Carotid Plaque in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6894623. DOI:10.1155/2021/6894623.
13. Wang XH, Liu SQ, Wang YL, Jin Y. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome. *Genet Mol Res*. 2014;13(2):4260–6.22. DOI:10.4238/2014.June.9.11.
14. Chiorescu RM, Mocan M, Incepu AI, et al. Vulnerable Atherosclerotic Plaque: Is There a Molecular Signature? *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13638. DOI:10.3390/ijms232113638.
15. Groot HE, Al Ali L, van der Horst ICC, et al. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(6):612–621. DOI:10.1007/s00392-018-1387-z.
16. Held C, White HD, Stewart RAH, et al. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005077. DOI:10.1161/JAHA.116.005077.
17. Hara A, Niwa M, Noguchi K, et al. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules*. 2020;10(3):389. DOI:10.3390/biom10030389.
18. Gao Z, Liu Z, Wang R, et al. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis. *J Immunol Res*. 2020;2020:1–11. DOI:10.1155/2020/5284728.
19. Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, Fortunato G. Galectin-3 in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9232. DOI:10.3390/ijms21239232.
20. Cheng Z, Cai K, Xu C, et al. Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:783707. DOI:10.3389/fcvm.2022.783707.
21. Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome. *Clin Biochem*. 2017;50(13–14):797–803. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2017.04.018.
22. Ozturk D, Celik O, Satilmis S, et al. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2015;26(5):396–401. DOI:10.1097/MCA.0000000000000252.
23. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzebska A, Sitkiewicz D. The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in cardiovascular diseases. *Biomolecules*. 2021;12(1):46. DOI:10.3390/biom12010046.
24. Li M, Guo K, Huang X, et al. Association Between Serum Galectin-3 Levels and Coronary Stenosis Severity in Patients with Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:818162. DOI:10.3389/fcvm.2022.818162.
25. Kook H, Jang DH, Kim JH, et al. Identification of plaque ruptures using a novel discriminative model comprising biomarkers in patients with acute coronary syndrome. *Sci Rep*. 2020;10(1):20228. DOI:10.1038/s41598-020-77413-3.
26. Eilenberg W, Stojkovic S, Piechota-Polanczyk A, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is Associated with Symptomatic Carotid Atherosclerosis and Drives Pro-inflammatory State In Vitro. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(5):623–31. DOI:10.1016/j.ejvs.2016.01.009.
27. Sahinarslan A, Kocaman SA, Bas D, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2011;22:333–8. DOI:10.1097/MCA.0b013e3283472a71.
28. Akcay AB, Ozlu MF, Sen N, et al. Prognostic significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Investig Med*. 2012;60(2):508–13. DOI:10.2310/JIM.0b013e31823e9d86.
29. Zykov MV, Kashtalap VV, Bykova IS, et al. Clinical and prognostic value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2016;56(5):24–9. (In Russ.) [Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., и др. Клинический и прогностический уровень липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиной у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология 2016;56(5):24–9]. DOI:10.18565/cardio.2016.5.24-29.
30. Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med*. 2017;56(1):5–18. DOI:10.1515/cclm-2017-0120.
31. Katagiri M, Takahashi M, Doi K, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2016;31(10):1595–602. DOI:10.1007/s00380-015-0776-8.
32. Woitas RP, Schrnagl H, Kleber ME, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are U-shaped in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study-Impact for mortality. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171574. DOI:10.1371/journal.pone.0171574.
33. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:75–100. DOI:10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
34. Olejarz W, Lacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3946. DOI:10.3390/ijms21113946.
35. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. DOI:10.3390/ijms21249739.
36. Wang X, Shi LZ. Association of matrix metalloproteinase-9 C1562T polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(3):256–63. DOI:10.1631/jzus.B1300088.
37. Zhang MM, Chang XW, Hao XQ, et al. Association between matrix metalloproteinase 9 C-1562T polymorphism and the risk of coronary artery disease: an update systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;9(10):9468–9479. DOI:10.18632/oncotarget.23293.
38. Dorecka M, Francuz T, Garczorz W, et al. The influence of elastin degradation products, glucose and atorvastatin on metalloproteinase-1, -2, -9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1, -2, -3 expression in human retinal pigment epithelial cells. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(2):265–70. DOI:10.18388/abp.2014.1894.
39. Blum A. HMG-CoA reductase inhibitors (statins), inflammation, and endothelial progenitor cells-New mechanistic insights of atherosclerosis. *Biofactors*. 2014;40(3):295–302. DOI:10.1002/biof.1157.

Сведения об Авторах/About the Authors

Ковальская Анна Николаевна [Anna N. Kovalskaya]
eLibrary SPIN 9315-5383, ORCID 0000-0003-4526-8003

Дупляков Дмитрий Викторович [D. V. Duplyakov]
eLibrary SPIN 5665-9578, ORCID 0000-0002-6453-2976