

# ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БИОМАРКЕРОВ СЫВОРОТКИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОПАТОЛОГИЕЙ<sup>1</sup>

## PROGNOSTIC VALUE OF SERUM BIOMARKERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE AND ISCHEMIC CARDIOPATHOLOGY

**T. Khokonova  
Z. Kharaeva  
D. Sokhroкова  
S. Solyanik  
N. Sokhroкова**

**Summary.** This study addresses the urgent problem of cardiovascular system pathologies, which remain the leading cause of mortality. The aim of the work was to study biomarkers of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), tissue inhibitor of matrix proteinases-1 (TIMP-1) and proMMP1 in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease, including cases with atherosclerosis. The study was performed on a sample of 120 patients, distributed into 4 groups according to diagnoses, and a control group of 20 healthy individuals. The concentrations of biomarkers were determined in blood serum by enzyme immunoassay. The results demonstrated a statistically significant increase in the level of TIMP-1 in patients of all clinical groups compared with controls, as well as a significant increase in NAG in patients with CHD and postinfarction atherosclerosis. It was found that inflammatory and cytolytic markers take part in the development of arterial hypertension, and their concentration increases with the accession of cardiovascular complications. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in dynamics reflects the degree and depth of myocardial fibrotic changes, which allows us to recommend this index as an objective biochemical test to assess the degree of cardiac damage in clinical practice.

**Keywords:** coronary heart disease, arterial hypertension, heart failure, atherosclerosis, NAG, TIMP1, proMMP1.

**Хоконова Тамара Муратовна**

кандидат медицинских наук,  
ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный  
университет им. Х.М. Бербекова»  
tomek83@mail.ru

**Хараева Заира Феликсовна**

доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный  
университет им. Х.М. Бербекова»  
irafe@yandex.ru

**Сохрокова Дисана Муратовна**

Ассистент, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский  
государственный университет им. Х.М. Бербекова»  
dsoxrokoba@yandex.ru

**Соляник Светлана Сергеевна**

старший преподаватель,  
ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный  
университет им. Х.М. Бербекова»  
sveta071990@gmail.com

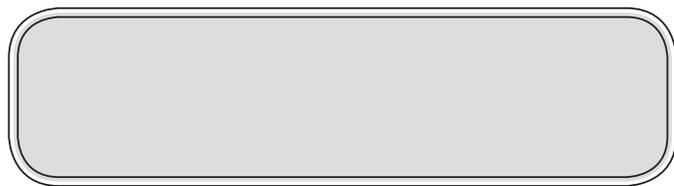
**Сохрокова Наина Муратовна**

Ординатор,  
ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный  
университет им. Х.М. Бербекова» (КБГУ)  
nsokhroкова@gmail.com

**Аннотация.** В данном исследовании рассматривается актуальная проблема патологий сердечно-сосудистой системы, остающихся ведущей причиной летальности. Целью работы являлось изучение биомаркеров N-ацетил-бета-Д-глюкозаминидазы (NAG), тканевого ингибитора матриксных протеиназ-1 (TIMP-1) и проMMP1 у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, включая случаи с атеросклерозом. Исследование проведено на выборке из 120 пациентов, распределенных на 4 группы в соответствии с диагнозами, и контрольной группе из 20 здоровых лиц. Концентрации биомаркеров определялись в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Результаты продемонстрировали статистически значимое повышение уровня TIMP-1 у пациентов всех клинических групп по сравнению с контролем, а также достоверное увеличение NAG у больных с ИБС и постинфарктным атеросклерозом. Установлено, что воспалительные и цитолитические маркеры принимают участие в развитии артериальной гипертензии, а их концентрация возрастает при присоединении кардиоваскулярных осложнений. Активность N-ацетил-бета-Д-глюкозаминидазы в динамике отражает степень и глубину фиброзных

<sup>1</sup> Финансирование. Исследование проведено в рамках ГЗ FZZR-2023–0005. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей использованных в исследовании материалов и медицинского оборудования авторы не получали.

Благодарность: авторы выражают благодарность Хамизовой Мадине Маковне — заведующей кардиологическим отделением ГБУЗ КБ №1 города Нальчика; Уметову Мурату Анатольевичу — заведующему кафедрой факультетской терапии медицинской академии КБГУ; руководству и сотрудникам ГБУЗ «Городская поликлиника №1» города Нальчика, в частности главному врачу Каскуловой Аулият Фуадовне и заместителю главного врача Сижажевой Софиат Хасеновне.



## Введение

**В**о многих крупномасштабных исследованиях продемонстрирована тесная корреляция между увеличенными показателями провоспалительных цитокинов и развитием и прогрессированием СН и ее исходами [1, 2, 3]. Следует полагать, что различные воспалительные процессы могут быть вовлечены в механизмы формирования ишемической и гипертензивной СН [4, 5]. В этой связи, особенно актуальным представляется исследование активности сывороточных регуляторных медиаторов пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в частности — с АГ и ИБС с кардиосклеротическими изменениями.

Одной из представителей гидролаз, являющихся гидролитическими ферментами лизосом, считают N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазу (NAG). NAG (К.Ф.3.2.1.30) — фермент лизосом тубулярного нефрона, маннозосодержащий кислый гликопротеид, первоначально описан Conchie et al. в 1959 году. Ранее изучалось изменение активности фермента у крыс, которая претерпевает изменения при различных патологических состояниях. Определена увеличенная активность NAG в сыворотке больных с варикозом вен, инсулинзависимым сахарным диабетом, патологией щитовидной железы. У лиц, страдающих гипертонической болезнью, в сочетании с ишемической болезнью сердца, атеросклерозом сосудов и у ревматологических больных активность оказалась значительно снижена [6]. Молекулярная масса NAG 140–160 кД. В тканях и биологических жидкостях встречается в двух главных молекулярных изоформах NAG-A и NAG-B [7]. Однако в литературе практически отсутствуют данные о вариациях данного биомаркера в сыворотке крови у коморбидных пациентов, в частности страдающих АГ, ИБС, ПИК.

Ввиду этого, было сочтено возможным провести исследование активности N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, поскольку фермент может служить маркером глубины цитолитического процесса в системе кардио-эндотелиального континуума.

Тканевой ингибитор матриксных протеиназ-1 (TIMP-1) — гликопротеин массой 28 кДа с множественными дисульфидными мостиками, относят к специфичному ингибитору коллагеназ, однако он ингибирует и другие

изменений миокарда, что позволяет рекомендовать данный показатель в качестве объективного биохимического теста для оценки степени кардиального поражения в клинической практике.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, кардиосклероз, NAG, TIMP1, proMMP1.

MMPs [8]. В норме TIMP-1 синтезируется преимущественно в яичниках и костях, в клетках трофобласта. Его незначительная экспрессия обнаружена в клетках большинства типов. Экспрессия TIMP-1 индуцируется в том числе в ответ на стимуляцию основного фактора роста фибробластов. TIMP-1 является растворимым белком и локализуется во внеклеточном пространстве [9]. Описана антиапоптотическая активность данного белка. TIMP-1 является модулятором роста эндотелиальных клеток, а также одним из маркеров деградации внеклеточного матрикса и смертности от ССЗ [10]. В этой связи для более детального изучения варибельности данного маркера, а также для изучения возможных корреляционных взаимосвязей его вместе с вышеупомянутыми показателями, было проведено настоящее исследование.

Известно, что матриксные металлопротеиназы (ММП) выделяются из клеток в неактивной форме — в виде проферментов (proMMP), активация которых происходит под действием активных ММП человека и протеиназ бактерий. В то же время протеолиз угнетается с помощью белков — ингибиторов протеиназ, в частности, тканевого ингибитора ММП1 (TIMP1) [11, 12]. По данным литературы, динамика соотношения протеолитических ферментов и их ингибиторов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях ранее не исследовалась. Поэтому представляет интерес сравнительный анализ содержания proMMP1 и ингибиторов протеиназ в плазме крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, перенесших коронавирусную инфекцию.

*Цель работы:* исследование биомаркеров N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы, тканевого ингибитора матриксных протеиназ-1 и proMMP1 у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, в том числе с кардиосклерозом.

## Материалы и методы

Объектом исследования служили пациенты, прошедшие лечение в кардиологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница» города Нальчика Кабардино-Балкарской Республики, а также амбулаторные больные, наблюдавшиеся в ГБУЗ «Городская поликлиника №1» города Нальчика. Исследование проведено в период с 2015 по 2023 годы. Критериями включения пациента в 1 группу были следующие: АГ 1 и 2 степени,

возраст от 45 до 70 лет, длительность АГ не более 10 лет, отсутствие регулярной антигипертензивной терапии. Критериями включения пациента во 2 группу были следующие: наличие ИБС, возраст от 45 до 70 лет, длительность не более 10 лет, антиангинальная терапия. Критериями включения пациента в 3 группу были следующие: наличие ИБС с кардиосклерозом, антиангинальная терапия, возраст от 45 до 70 лет. Для группы контроля отобраны пациенты, которые по данным обследования (общеклиническое обследование, биохимическое исследование крови, специальные (опросные), статистические, а также методы сравнительного и системного анализа) были признаны практически здоровыми.

Всего обследовано 90 пациентов (40 мужчин и 50 женщин, средний возраст  $53 \pm 10$  лет, разделенных на 3 группы (АГ, ИБС, ИБС+ПИК). Первую группу составили 30 пациентов с АГ 1 и 2 степени (13 мужчин и 17 женщин, средний возраст  $54 \pm 10$ ). Вторую группу составили 32 больных с ИБС (14 мужчин и 18 женщин, средний возраст  $55 \pm 9$ ). Третью группу составили 28 пациентов с ИБС и ПИК (13 мужчин и 15 женщин, средний возраст  $53 \pm 11$ ). Контрольную группу составили 20 соматически здоровых лиц (10 мужчин, 10 женщин, средний возраст  $55 \pm 10$  лет). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: в обследование не включали больных с уровнем гликозилированного гемоглобина более 10 %, анемией, почечной недостаточностью, недавними (до 10 суток) эпизодами острой СН, острым коронарным синдромом в течение предшествующих 3 мес, воспалительными заболеваниями в стадии обострения, пароксизмальными тахикардиями, окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей. В комплекс инструментальных методов входили: рентгенография органов грудной клетки с верификацией признаков венозного застоя в легких, эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы, электрокардиография.

Биомаркеры N-ацетил-бета-Д-глюкозаминидаза (NAG), тканевой ингибитор матриксных протеиназ-1 (TIMP1) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10,0. Рассчитывали средние арифметические и среднеквадратичные отклонения исследуемых величин и ошибки репрезентативности. Нормальное распределение полученных данных представлялось в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — средняя арифметическая исследуемых величин,  $m$  — ошибка репрезентативности. Разницу показателей в группах оценивали по t-критерию Стьюдента. Критическим считался уровень значимости различия  $p=0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При исследовании цитокинов у больных в группах было выявлено, что у пациентов всех групп отмечалось выраженное статистически значимое повышение показателей TIMP1 и proMMP1 в сравнении с показателями контрольной группы ( $p < 0,001$ ) (таблица 1).

При оценке показателей NAG в группах было выявлено, что у больных с ИБС, ИБС с ПИК (2-я, 3-я группы соответственно) отмечались более высокие показатели NAG ( $5,5 \pm 0,8$  пг/мл — во 2-й группе,  $5,7 \pm 1,2$  пг/мл — в 3-й группе соответственно), по сравнению с контрольной группой сравнения ( $2,8 \pm 0,6$  пг/мл) ( $p < 0,001$ ) и с пациентами с АГ из 1-й группы ( $2,1 \pm 0,4$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ) (таблица 1, рисунок 1).

При оценке значений TIMP1 в группах было выявлено, что у больных с АГ и ИБС с ПИК (1-я, 3-я группы соответственно) эти показатели были наибольшими ( $225 \pm 7,4$  пг/мл — в 1-й группе, и  $378 \pm 8,4$  пг/мл — в 3-й группе), по сравнению с контрольной группой сравнения ( $167 \pm 9,8$  пг/мл) ( $p < 0,001$ ) и с пациентами с ИБС без ПИК из 2-й группы ( $173 \pm 7,9$ ) ( $p < 0,001$ ) (таблица 1, рисунок 2).

Известно, что тканевые ингибиторы металлопротеиназы связываются с молекулой активного фермента в соотношении 1:1 [13, 14]. На основании этого с учетом молекулярной массы TIMP1 и proMMP1 рассчитано молярное соотношение этих белков в сыворотке, характеризующее потенциальную ингибиторную способность. Соотношение TIMP1/ proMMP1 у пациентов с ИБС, в сочетании с ПИК существенно ниже (таблица 1).

В результате нашего исследования выявлено, что у больных в группах наблюдалось достоверное увеличение параметра proMMP1 в сравнении с группой контроля ( $p < 0,01$ ), (таблица 1).

Однако, у пациентов с АГ и ИБС, в том числе с кардиосклерозом, увеличение данного параметра было наибольшим ( $p < 0,001$ ); (таблица 1), что, вероятно, свидетельствует о продолжающемся хроническом воспалении, аггравирующим при нарастании сердечной недостаточности.

На фоне снижения количества proMMP1 у пациентов с АГ, отражающего уровень экспрессии гена данной металлопротеиназы, возрастало содержание TIMP1, а у пациентов с ИБС молярное соотношение TIMP1/ proMMP1 было наименьшим.

## Выводы

1. Показатель биомаркера N-ацетил-бета-Д-глюкозаминидазы был достоверно выше в группах

Таблица 1.

Показатели уровней NAG, TIMP1, proMMP1 у пациентов в группах

Показатель Indicator	1-я группа АГ n=30 1st group АН n=30	2-я группа ИБС n=32 2nd group CHD n=32	3-я группа ИБС+ПИК n=28 3rd group CHD+PIC n=28	Группа здоровых n=20 5th group (healthy) n=20
N-ацетил-бета-Д-глюкозаминидаза (пг/мл) N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (pg/ml)	2,1±0,4	5,5±0,8*#	5,7±1,2*##	2,8±0,6
Тканевой ингибитор матриксных протеиназ-1 (пг/мл) Tissue inhibitor of matrix proteinases-1 (pg/ml)	225±7,4* <sup>ss</sup>	173±7,9	378±8,4* <sup>ss</sup>	167±9,8
Предшественник матриксной металлопротеиназы-1 (proMMP1) (пг/мл) Pro-matrix Metalloproteinase 1 (Pro-MMP-1) (pg/ml)	3100±87,8**	3300±102,9**	5800±109,6*# <sup>s</sup>	2100±40,4
Молярное соотношение TIMP1/ proMMP1 Molar ratio TIMP1/ proMMP1	0,073	0,053	0,065	0,080

Примечание: \* — различия достоверны по отношению к показателям группы сравнения — здоровых (p<0,001);

\*\* — различия достоверны по отношению к показателям группы сравнения — здоровых (p<0,01);

# — различия достоверны по отношению к показателям 1-й группы — пациентов с АГ (p<0,05);

## — различия достоверны по отношению к показателям 1-й группы — пациентов с АГ (p<0,001);

<sup>s</sup> — различия достоверны по отношению к показателям 2-й группы — пациентов с ИБС (p<0,01)

<sup>ss</sup> — различия достоверны по отношению к показателям 2-й группы — пациентов с ИБС (p<0,001)

Note: \* — the differences are significant in relation to the indicators of the comparison group — healthy (p0,001);

\*\* — the differences are significant in relation to the indicators of the comparison group — healthy (p0,01);

# — the differences are significant in relation to the indicators of group 1 — patients with hypertension (p0,05);

## — the differences are significant in relation to the indicators of group 1 — patients with hypertension (p0,001);

<sup>s</sup> — differences are significant in relation to the indicators of group 2 — patients with coronary heart disease (p0,01)

<sup>ss</sup> — differences are significant in relation to the indicators of group 2 — patients with coronary heart disease (p0,001)

пациентов ишемической болезнью сердца по сравнению с группой контроля. Однако наиболее высоким он был в группах больных с ишемической болезнью сердца, сопровождающейся кардиосклеротическим поражением миокарда, в том числе после перенесенной коронавирусной инфекции.

- Показатель тканевого ингибитора матриксных протеиназ-1 был достоверно выше в группах пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, сопровождающейся кардиосклеротическим поражением миокарда, в том числе после перенесенной коронавирусной инфекции, по сравнению с группой здоровых лиц.
- Результаты исследования содержания proMMP1 в сыворотке крови у больных в группах продемонстрировали достоверное увеличение данного параметра в сравнении с группой здоровых. Однако, у пациентов с АГ и ИБС, в том числе в постковидном периоде, наблюдалось наибольшее увеличение данного параметра что, вероятно, связано с продолжающимся хроническим воспалением, прогрессирующим вследствие раннее перенесенной коронавирусной инфекции.

Изучение активности фермента N-ацетил-бета-Д-глюкозаминидазы в динамике позволяет определить степень и глубину разрастания соединительной ткани. Исходя из полученных данных, можно сказать, что высокая активность данного биомаркера при наличии кардио-эндотелиальной дисфункции отражает наличие и степень цитолитического процесса, возрастание которого обуславливает увеличение и разрастание соединительной ткани (в случае с больными ИБС — глубины и тяжести кардиосклеротического поражения). Тем самым подтверждается имевшее место в литературе доказательство изменения согласованной деятельности лизосомальных гидролаз, уровень которых характеризует наличие, степень выраженности и динамику обмена основного вещества соединительной ткани. Определение активности N-ацетил-бета-Д-глюкозаминидазы может быть рекомендовано в качестве объективного биохимического теста в клинической практике, в частности для оценки степени кардиального поражения.

Достоверное увеличение тканевого ингибитора матриксных протеиназ-1 у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, сопро-

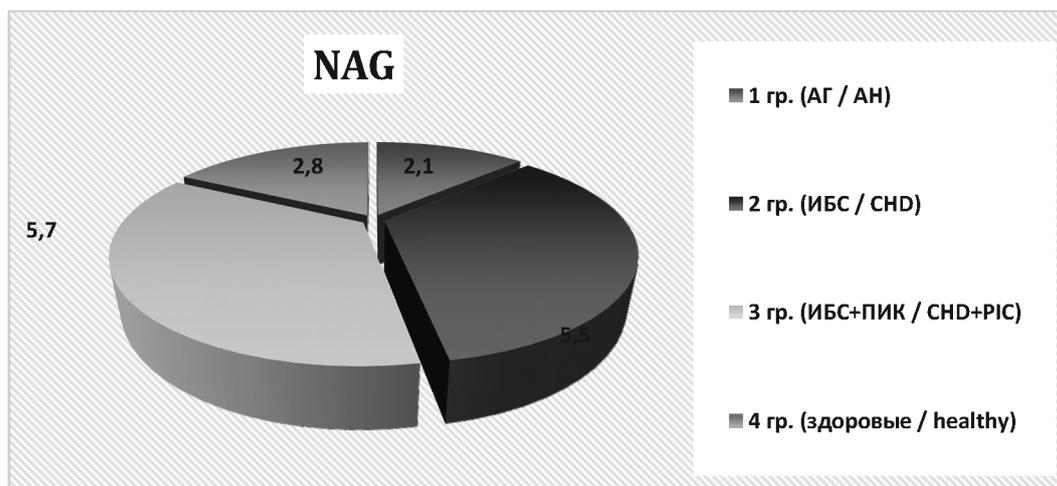


Рис. 1. Анализ уровня NAG у пациентов в группах

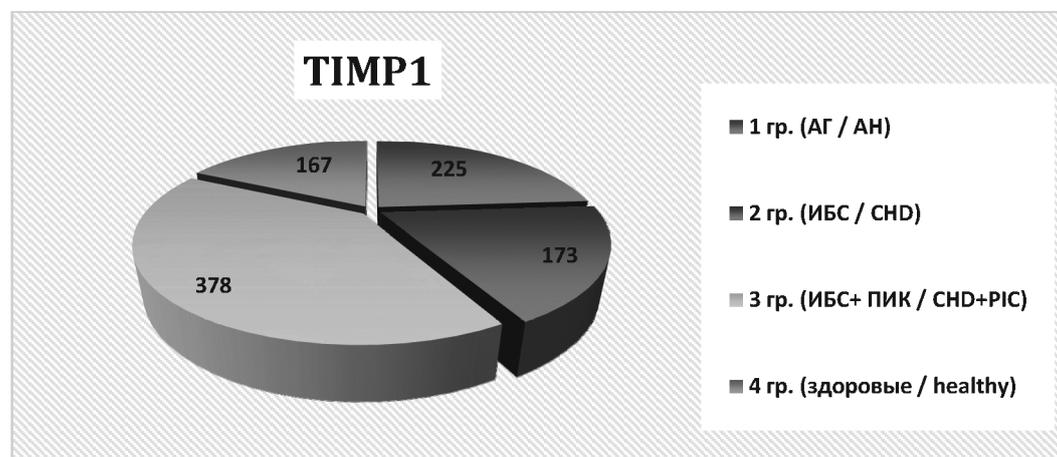


Рис. 2. Анализ уровня TIMP1 у пациентов в группах

вождающейся кардиосклеротическим поражением миокарда по сравнению с контрольной группой, обусловлено высокой активностью деструктивных процессов во внеклеточном матриксе при постинфарктном кардиосклерозировании. При этом, перенесенная коронавирусная инфекция усугубляет эти изменения, что требует дальнейшего изучения путем проведения соответствующих исследований с проспективного анализа.

Таким образом, различная выраженность коллагенолитических процессов у пациентов сравниваемых групп свидетельствует об участии нарушения структуры вне-

клеточного матрикса в развитии данных патологических состояний.

Изучение показателей системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов является актуальной и клинически значимой задачей в связи с возможностью их использования с диагностической и прогностической целью не только при онкологических и воспалительных заболеваниях, но и в качестве ранних маркеров выявления атеросклеротических заболеваний сосудов и миокардитов различной этиологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. *Media Medica*. 2000;266
2. Moore C.S., Crocker S.J. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *Am. J. Pathol.* 2012;180(1):12–16.
3. Myriantsefs P.M., Lazaris N., Venetsanou K. et al. Immune status evaluation of patients with chronic heart failure. *Cytokine*. 2007;(2):150–154.
4. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований. Москва. МедПресс-Информ. 2020;11:109
5. Oikonomou E., Tousoulis D., Siasos G. et al. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches. *Hellenic J. Cardiol.* 2011;52(1):30–40.
6. Мясоедова Е.И. Содержание матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора у пациентов с ишемической кардиомиопатией. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;23(4):50–53.
7. Olshevsky A.Yu., Shostak V.B., McCully K.S. Plasma glucosamine and galactosamine in ischemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1990;82:75–83 DOI: 10.1016/0021-9150(90)90146-a.

8. А.Т. Тепляков, А.В. Андриянова, Е.Ю. Пушникова [и др.]. Тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности. Сибирский медицинский журнал. 2014;29(2):28–34.
9. Мельник А.А. Диагностическая роль п-ацетил-b-d-глюкозаминидазы как раннего маркера повреждения почек. Почка. 2016;4(18):34–47.
10. Arpino V, Brock M., Gill S.E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. Matrix Biol. 2015;44-46:247–254.
11. Zachariah J.P, Colan S.D., Lang P et al. Circulating matrix metalloproteinases in adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular arrhythmia. Circulation: Heart Failure. 2012; 5(4):462–466. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966200.
12. DeLeon-Pennell K.Y., Meschiari C.A., Jung M., Lindsey M.L. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. Progress in Molecular Biology and Translational Science. 2017;147:75–100. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
13. Deepe R., Fitzgerald E., Wolters R. et al. The mesenchymal cap of the atrial septum and atrial and atrioventricular septation. Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2020; 7(4):50. DOI: 10.3390/jcdd7040050.
14. Л.Б. Ким, Г.С. Русских, А.Н. Путятина, О.Б. Цыпышева. Возрастная динамика содержания матричных металлопротеиназ (ММП-1, -2, -3, -9) и тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ (ТИМП-1, -2, -4) в плазме крови у жителей Европейской части Арктической зоны Российской Федерации. Успехи геронтологии. 2018;31(2)223–230.

---

© Хоконова Тамара Муратовна (tomek83@mail.ru); Хараева Заира Феликсовна (irafe@yandex.ru);  
Сохрокова Дисана Муратовна (dsoxrokoba@yandex.ru); Соляник Светлана Сергеевна (sveta071990@gmail.com);  
Сохрокова Наина Муратовна (nsokhroкова@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»