

## УРОВЕНЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 8 И ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА 1 ТИПА ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

© 2019 г. **Е. В. Маркелова\***, **О. И. Фомина**, **В. Г. Фисенко**,  
**В. Ю. Арсенина**

\*E-mail: [markev2010@mail.ru](mailto:markev2010@mail.ru)

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,  
Владивосток, Россия

Поступила: 22.07.2019. Принята: 29.08.2019

Несмотря на развитие хирургической техники, методов анестезиологического пособия, защиты органов в условиях искусственного кровообращения, нерешенной остается проблема ранних послеоперационных осложнений после аортокоронарного шунтирования (АКШ), одним из таких осложнений остается острое повреждение почек (ОПП), распространенность которого по данным разных авторов достигает 30%. Цель: оценить диагностическое и прогностическое значение в определении уровня матриксной металлопротеиназы 8 и их ингибитора 1 типа (ММР-8, TIMP 1) у пациентов с острым повреждением почек до и после АКШ. Материалом исследования служила сыворотка крови 70 пациентов обоего пола с ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после АКШ, разделенных на 3 группы: с ОПП (I гр.), с ОПП и фоновым заболеванием СД 2 типа (II гр.), без осложнений в виде ОПП (III гр.). Зарегистрировано увеличение концентрации ММР-8 в сыворотке крови при развитии ОПП в I гр. ( $p < 0,05$ ), выявлен низкий уровень ММР-8 до операции во II группе с последующим его нарастанием в 2 раза ( $p < 0,05$ ), увеличение уровня TIMP 1 после оперативного вмешательства зафиксировано в всех группах ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** матриксная металлопротеиназа 8 типа, тканевой ингибитор 1 типа, острое повреждение почек, аортокоронарное шунтирование

DOI: 10.31857/S102872210007072-4

**Адрес:** 690002, Российская Федерация, Дальневосточный федеральный округ, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, дом 2. Телефон: 8 (423) 245-07-00.

**E-mail:** [markev2010@mail.ru](mailto:markev2010@mail.ru)

**Авторы:**

**Маркелова Е. В.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

**Фомина О. И.**, аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия;

**Фисенко В. Г.**, аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия;

**Арсенина В. Ю.**, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия.

Острое повреждение почек остается одним из самых частых осложнений после аортокоронарного шунтирования. В большинстве случаев применения метода искусственного кровообра-

щения, индуцирует в организме пациента каскад защитно-приспособительных и патологических реакций, которые повышают риск развития реальных осложнений. По-прежнему маркерами повреждения почек принято считать протеинурию, креатинин сыворотки крови и изменение скорости клубочковой фильтрации [3]. А такие общеизвестные маркеры, как NGAL и KIM2, цистатин С, не доказали свою эффективность в ранней диагностике [2]. Поэтому в последние годы внимание уделяется поиску так называемых иммунологических маркеров острого почечного повреждения, позволяющих проводить раннее выявление патологических изменений в почках и определять их характер, дифференцировать поражение разных отделов нефрона, оценить выраженность воспаления и интенсивность фиброгенеза [4]. Привлекают внимание данные о корреляции изменения уровня фак-

торов, регулирующих состояние межклеточного матрикса, с дисфункцией почек и их прогностическая значимость у пациентов с острым повреждением почек, перенесших аортокоронарное шунтирование. Поиск возможных изменений в системе матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов позволит использовать их в качестве ранних маркеров ренальных осложнений.

**Цель работы** – оценить уровень ММР-8 и ТИМР 1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение уровня ММР-8 и ТИМР 1 проведено в сыворотке крови методом твердофазного ИФА с использованием диагностических наборов R & D Systems, USA у 70 пациентов с ИБС обоего пола от 45 до 74 лет до и после АКШ на базе медицинского центра Дальневосточного Федерального Университета г. Владивостока. Ретроспективно все пациенты были разделены на группы: с острым повреждением почек (I гр.), с острым повреждением почек и сопутствующей патологией в виде сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) (II гр.), без острого повреждения почек (III гр.) и группа контроля (практически здоровые добровольцы), сопоставимая по полу и возрасту. Биологический материал забирался за сутки до операции, на 1е, 2е и 7е сутки после операции, у людей контрольной группы – однократно. Статистическая обработка полученных данных проведена непараметрическими методами. Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me, Q25, Q75). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%, т.е. нулевые гипотезы отвергались в том случае, когда достигнутый уровень значимости P используемого статистического критерия принимал значения менее 5%. Статистическая обработка проводилась с использованием программы SPSS Statistics v.16. Внутри и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни в рамках прикладной программы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отмечены высокие значения ММР-8 в сыворотке крови у пациентов с ОПП до операции – 2,46 (1,38;7,91) нг/мл,  $p < 0,05$ , в сравнении с группой ОПП и СД 0,39 (0,30;3,23) нг/мл,  $p < 0,05$  и без ОПП – 1,07 (0,64;1,41) нг/мл,  $p < 0,05$ . Следовательно, говорить о ММР-8 как

о возможном предикторе вероятных осложнений и использование, как маркера ОПП, возможно. Проанализировав данные полученные после оперативного вмешательства в исследуемых группах, можно отметить, что в группе ОПП было достоверное увеличение показателя ММР-8 в сыворотке крови 20,41 (6,11; 37,81) нг/мл;  $p < 0,05$ , что значительно отличается от группы с ОПП и СД – 4,50 (1,19;7,91) нг/мл,  $p < 0,05$ , а также с группой контроля без ОПП 2,09(1,31;2,73) нг/мл,  $p < 0,05$ . Достоверное увеличение показателя ТИМР 1 отмечалось в 2х группах с осложнениями: 233,57 (221,06; 233,19) и 255,54 (240,42;260,68) нг/мл,  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля 197,18 (186,44; 210,62) нг/мл,  $p < 0,05$ . При развитии ранних осложнений в виде ОПП наблюдается увеличение концентрации ММР-8, ответственной за ремоделирование внеклеточного матрикса, необходимой для поддержания структурной и функциональной целостности клубочков и интерстиция. Низкая активность ММР-8 в группе с ранними ренальными осложнениями и СД, вероятно, сопряжено с подавлением катаболизма компонентов внеклеточного матрикса в условиях гипергликемии. Компенсаторное увеличение уровня ТИМР 1 после оперативного вмешательства в обеих группах с операционными осложнениями было недостаточным, что привело к нарушению баланса протеолитической активности. К тому же ТИМР1 может инактивироваться изучаемым нами протеолитическим ферментом – эластазой нейтрофилов (ММР-8), благодаря чему значительно возрастает активность MMPs. Изменения у пациентов в I и II группах в сравнении с контролем подтверждают участие металлопротеиназ в механизмах ОПП посредством активации протеолиза, что приводит к увеличению сосудистой и канальцевой проницаемости, и могут влиять на гибель гломерулярных и тубулярных клеток. Данные изменения можно рассматривать в качестве дополнительного диагностического признака.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Колесников С. В., А. С. Борисов А. С. Острое почечное повреждение: новые аспекты известной проблемы // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. №4. – С. 69–73.
2. Табакьян Е. А, Партигулов С. А. Биомаркеры ишемии и острого повреждения почек после операций на сердце с искусственным кровообращением // Анестезиология, реаниматология, перфузиология. – 2013. №4. – С. 30–33.
3. Е. В. Маркелова, В. В. Здор и др. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой ци-

- токинов, диагностический и прогностический потенциал // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. No2. – С. 11–22.
4. Кныш С. В., Малков В. А., Чагина Е. А., Потепенко А. А. Изменение матричной металлопротеиназы-9 и ее тканевого ингибитора-1 при опоясывающем герпесе. Российский иммуноло-

гический журнал. 2018. Т. 12(21). № 4. С. 683–685. [Knysh S. V., Malkov V. A., Chagina E. A., Potapenko A. A. Alterations in matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 serum concentrations in patients with herpes zoster. Russian journal of immunology. 2018. 12(21). N.4. P. 683–685].

## THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASE 8 AND TISSUE TYPE 1 INHIBITOR IN ACUTE KIDNEY INJURY AFTER CARDIAC SURGERY

© 2019 E. V. Markelova\*, O. I. Fomina, V. G. Fisenko, V. Yu. Arsenina

\*E-mail: markev2010@mail.ru

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Pacific state medical university»  
Ministry of Health Russia, Vladivostok, Russia

Received: 22.07.2019. Accepted: 29.08.2019

The problem of early postoperative complications after coronary artery bypass surgery remains unresolved, one of these complications is acute kidney injury (AKI), the prevalence of which according to different authors reaches 30%. Purpose: to evaluate the diagnostic and prognostic value in determining the level of matrix metalloproteinase 8 and their type 1 inhibitor (MMP-8, TIMP 1) in patients with acute kidney injury before and after cardiac surgery. Materials and methods: serum of 70 patients with coronary heart disease before and after cardiac surgery divided into 3 groups: with AKI (I gr.), with AKI and diabetes mellitus (II gr.), without renal complications (III gr.). Results: an increase in serum MMP-8 concentration was registered during the development of AKI in I gr. ( $p < 0.05$ ), low MMP-8 level was detected before the operation in group II ( $p < 0.05$ ), an increase in the level of TIMP 1 after surgery was recorded in all groups ( $p < 0.05$ ).

*Key words:* matrix metalloproteinase type 8, tissue type 1 inhibitor, acute kidney injury, cardiac surgery

### Authors:

**Markelova E. V.**, ✉ DrSci, professor, head of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia. E-mail: markev2010@mail.ru;

**Fomina O. I.**, assistant professor of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

**Fisenko V. G.**, assistant professor of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

**Arsenina V. Yu.**, student of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia.