



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-3

УДК 616.1

Полиморфные локусы генов матриксных металлопротеиназ ассоциированы с развитием ишемической болезни сердца с сопутствующим метаболическим синдромом

А.В. Понасенко , А.В. Сеницкая , М.В. Хуторная , М.Ю. Сеницкий ,
М.А. Асанов , А.О. Поддубняк 

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
Сосновый б-р, д. 6 г. Кемерово, 650002, Российская Федерация
Автор для переписки: А.В. Сеницкая (*seroav1991@gmail.com*)

Резюме

Актуальность: Метаболический синдром (МС) и его компоненты являются причиной развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистого континуума. На сегодняшний день связь ишемической болезни сердца и МС остается неоднозначной. Показана центральная роль матриксных металлопротеиназ в обмене белков соединительной ткани, ремоделирования клеточного матрикса, репарации тканей и других сложных биохимических процессах организма, что подразумевает вовлеченность их в патогенез заболеваний сердечно-сосудистого континуума. **Цель исследования:** Поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ с развитием стабильной ишемической болезни сердца с сопутствующим метаболическим синдромом. **Материалы и методы:** В исследование включены пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца ($n=170$), имеющие висцеральный тип ожирения в сочетании с двумя или более патологическими состояниями: повышенный уровень глюкозы в крови, повышенный уровень холестерина в крови, гипертония. Контрольная – условно-здоровые добровольцы ($n=182$). Генотипирование 5 сайтов 4 генов (*MMP1* (rs514921), *MMP3* (rs6796620, rs626750), *MMP9* (rs17576), *TIMP2* (rs2277698)) проведено методом ПЦР в режиме реального времени. Концентрацию ММП в сыворотке крови измеряли методом ИФА. Анализ межгенных взаимодействий был проведен при помощи программы MDR v.3.0.2. **Результаты:** Частота гетерозиготного генотипа С/Т полиморфизма rs626750 *MMP3* выше в группе контроля (37,90 %), чем в группе пациентов (23,20%), что говорит о его протективном эффекте в отношении развития ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом (ОШ=0,47, 95%ДИ 0,29-0,75). Продемонстрировано увеличение риска развития ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом в 2,6 раза при носительстве генотипа А/Г rs2277698 *TIMP2* по кодоминантной модели наследования. Ассоциаций с концентрацией ММП, а также их ингибиторов, в сыворотке крови и генотипами полиморфных вариантов *MMP1* (rs514921), *MMP3* (rs626750), *MMP9* (rs17576), *TIMP2* (rs2277698) не получено. Получена четырехлокусная модель межгенных взаимодействий (*MMP9* (rs17576) – *MMP3* (rs626750) – *MMP1* (rs514921) –

TIMP2 (rs2277698)), обладающая высокой чувствительностью и специфичностью, а также рисковым эффектом в отношении развития данного патологического состояния. **Заключение:** Исследование позволило выявить ассоциации полиморфных вариантов генов *MMP* и их ингибиторов с развитием ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; метаболический синдром; *MMP1*; *MMP3*; *MMP9*; *TIMP2*

Для цитирования: Понасенко АВ, Синицкая АВ, Хуторная МВ, и др. Полиморфные локусы генов матричных металлопротеиназ ассоциированы с развитием ишемической болезни сердца с сопутствующим метаболическим синдромом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(2):206-221. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-3

Polymorphism in the matrix metalloproteinase genes is associated with coronary artery disease risk with concomitant metabolic syndrome

Anastasia V. Ponasenko , Anna V. Sinitskaya , Maria V. Khutornaya ,
Maxim Yu. Sinitsky , Maxim A. Asanov , Alena O. Poddubnyak 

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
6 Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, Russia
Corresponding author: Anna V. Sinitskaya (cepoav1991@gmail.com)

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MS) and its components are the reasons of the development and progression of cardiovascular diseases. Nowadays, the association between coronary artery disease and MS remains ambiguous. The central role of matrix metalloproteinases (MMP) in the metabolism of connective tissue proteins, cell matrix remodeling, tissue repair and other complex biochemical processes has been shown, which implies their involvement in the pathogenesis of cardiovascular diseases. **The aim of the study:** To study the associations of polymorphic variants in the MMP genes with the risk of stable coronary artery disease with concomitant metabolic syndrome. **Materials and methods:** 170 patients with stable coronary artery disease concomitant with a visceral type of obesity in combination with two or more pathological conditions (elevated serum blood glucose level, elevated serum blood cholesterol level, hypertension) were included in the case group. Conditionally healthy volunteers (n=182) were recruited in the control group. Genotyping of five polymorphic sites in the four genes *MMP1* (rs514921), *MMP3* (rs6796620 and rs626750), *MMP9* (rs17576) and *TIMP2* (rs2277698) was performed by real-time PCR. The serum blood level of MMP was measured by ELISA. Gene-gene interactions were analyzed using MDR v.3.0.2 software. **Results:** The frequency of heterozygous C/T genotype in the *MMP3* gene (rs626750) was higher in the control group (37.90%) compared to the case group (23.20%), which indicates its protective effect on the risk of coronary artery disease with concomitant metabolic syndrome (OR=0.47, 95%CI 0.29-0.75). 2.6-fold increased risk of coronary artery disease with concomitant metabolic syndrome was demonstrated for carriers of the A/G genotype in the *TIMP2* gene (rs2277698) according to the codominant inheritance model. We found no associations of polymorphic variants in the *MMP1* (rs514921), *MMP3* (rs626750), *MMP9* (rs17576) and *TIMP2* (rs2277698) genes with the serum blood level of MMP, as

well as their inhibitors. Four-loci model of gene-gene interactions (*MMP9* (rs17576) – *MMP3* (rs626750) – *MMP1* (rs514921) – *TIMP2* (rs2277698)) characterized by high sensitivity, specificity and risk effect to the coronary artery disease with concomitant metabolic syndrome development was discovered. **Conclusion:** This study revealed the association of polymorphic variants in the MMP genes and their inhibitors with the risk of coronary artery disease with concomitant metabolic syndrome. In addition, a four-locus model of intergenic interactions with high sensitivity and specificity was obtained.

Keywords: coronary artery disease; metabolic syndrome; *MMP1*; *MPP3*; *MPP9*; *TIMP2*

For citation: Ponassenko AV, Sinitskaya AV, Khutornaya MV, et al. Polymorphism in the matrix metalloproteinase genes is associated with coronary artery disease risk with concomitant metabolic syndrome. *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(2):206-221. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-3

Введение. Заболевания сердечно-сосудистой системы и их осложнения на протяжении многих лет сохраняют свои лидирующие позиции в структуре смертности лиц трудоспособного возраста, являясь одной из главных проблем здравоохранения. Метаболический синдром (МС) и его компоненты могут быть взаимосвязаны с возникновением и прогрессированием заболеваний сердечно-сосудистого континуума [1]. Показано, что риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин и женщин с МС составил в 2,54 и 1,54 раз, соответственно. Однако, связь ИБС и МС остается неоднозначной, особенно в области генетической составляющей [2].

Ранее установлена центральная роль матриксных металлопротеиназ (ММП) в обмене белков соединительной ткани, ремоделирования клеточного матрикса, репарации тканей и других сложных биохимических процессах организма, что подразумевает вовлеченность их в патогенез заболеваний сердечно-сосудистого континуума. Сложные механизмы регулирования при патологических процессах, возникающих на клеточном уровне при атеросклеротическом поражении сосудов на фоне, обусловленном метаболическим синдромом, дает предпосылки исследований в этом направлении при коморбидных состояниях.

Известно, что ММП – семейство цинкзависимых эндопептидаз, ответственных за ремоделирование тканей и деградацию белков внеклеточного матрикса (ВКМ) [3]. На сегодняшний день, семейство ММП

насчитывает 28 членов, 23 из которых синтезируются в тканях человека, а экспрессия 14 обнаруживается в венах и артериях [4]. Экспрессия ММП обнаруживается на различных типах клеток, так ММП-1 известная как интерстициальная коллагеназа в основном обнаруживается на лейкоцитах, фибробластах, а также эндотелиальных клетках, ММП-3 (стромелизин) – на сердечных фибробластах и макрофагах [3], ММП-9 секретируется достаточно большим количеством клеток, среди которых кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и фибробласты [5]. Практически все ММП ингибируется тканевыми, биологическими, а также синтетическими ингибиторами. Наиболее изученными являются тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), которые препятствуют деградации матрикса. Всего представлено 4 вида ТИМП, однако ТИМП-1 и ТИМП-2 наиболее представлены в исследованиях. Показано, что ТИМП -1 ингибирует ММП-1, ММП-3, ММП-7, ММП-9, а ТИМП-2 – ММП-2 [6]. Отмечена вовлеченность ММП в патогенез заболеваний сердечно-сосудистого континуума [7]. Так, показано, что концентрация ММП-9 имела положительную корреляционную связь с прогрессированием атеросклеротического поражения коронарных артерий [8]. Кроме того, выявлены более высокие концентрации ММП-1,-3,-9 у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по сравнению с контрольной группой на протяжении всего госпитального периода [9]. Вместе с тем,

важным компонентом в изучении роли ММП в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в подгруппах риска, является оценка вариабельности структуры генов, кодирующих данные белки. Исходя из описанной проблемы была сформулирована **цель исследования**, которая заключалась в поиске ассоциаций полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ с развитием стабильной ишемической болезни сердца с сопутствующим метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово и является ретроспективным, одноцентровым. Все участники исследования проходили лечение в кардиологическом и кардиохирургическом отделениях НИИ КПССЗ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Получено одобрение Локального этического комитета на протокол исследования (протокол №13 от 05.08.2016 г.). Все обследуемые дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании, в том числе и на молекулярно-генетическое тестирование. В рамках исследования сформировано две группы: основная – пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца с сопутствующим МС (128 мужчин и 42 женщины) и контрольная – условно-здоровые добровольцы (110 мужчин и 72 женщины), средний возраст которых составил 59,85 (33-75) и 53,59 (30-75), соответственно. Критерии включения в основную группу: возраст моложе 75 лет, наличие стабильной стенокардии в анамнезе, подписанное информированное согласие на участие в исследовании, наличие висцерального типа ожирения в сочетании с двумя или более патологическими состояниями: повышенный уровень глюкозы в крови, повышенный уровень холестерина в крови, гипертония; не включались

пациенты, имеющие тяжелую сопутствующую патологию, и не подписавшие информированное согласие на участие. Диагноз ИБС установлен квалифицированными врачами-кардиологами НИИ КПССЗ на основании комплексного клинического и инструментального обследования пациентов, а также согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии [10]. Для оценки функционального класса стенокардии применяли Канадскую классификацию, для характеристики хронической сердечной недостаточности использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) [11]. Все участники исследования принадлежали к русскому этносу и проживали на территории Западной Сибири (Кемеровская область, РФ) не менее, чем в двух поколениях. В группу контроля включались участники без какой-либо сердечно-сосудистой патологии. Критерии исключения из исследования: тяжелая сопутствующая патология (онкологические, ревматические заболевания и др.), участники, не подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Для выделения геномной ДНК стандартным методом фенол-хлороформной экстракции, использовали периферическую кровь, собранную из локтевой вены в пробирку, которая содержала K₃EDTA. Критериями для отбора полиморфных вариантов послужили: локализация в генах, кодирующих ММП, а также их ингибиторов, распространенность минорного аллеля полиморфного сайта в популяции по данным HarMap более 5%, наличие функциональных эффектов (связь эпигенетическими характеристиками и транскрипцией генов), согласно базе данных HarploReg v4.2 [12], а также связь с экспрессией генов. Для отбора SNP использовались базы данных dbSNP, SNPinfo и SNPnexus.

На основании данных научных публикаций, для нашего исследования отобрано 5 сайтов 4 генов (*MMP1* (rs514921), *MMP3* (rs6796620, rs626750), *MMP9* (rs17576), *TIMP2* (rs2277698)) (Табл. 1).

Таблица 1

Характеристика генов, включенных в исследование

Table 1

Characteristic of the studied polymorphisms

Ген	Название кодируемого белка	Полиморфный вариант	Частота минорного аллеля (MAF)
<i>MMP1</i>	Интерстициальная коллагеназа	rs514921	G=0,24
<i>MMP3</i>	Стромелизин-1	rs6796620	G=0,07
		rs626750	G=0,87
<i>MMP9</i>	Матриксная металлопротеиназа - 9	rs17576	G=0,35
<i>TIMP2</i>	Тканевый ингибитор металлопротеиназ 2	rs2277698	T=0,11

Примечание: MAF – частота минорного аллеля в Европейской популяции.

Note: MAF – frequency of the minor allele in the European population.

Генотипирование проводили методом аллель – специфической ПЦР с флуоресцентно-мечеными зондами (TaqMan), которые были синтезированы компанией ДНК-синтез (Москва, Россия), на приборе CFX96 Touch (1855195, Bio-Rad, США) с использованием мастер-микса БиоМастер HS-qPCR Lo-ROX (2×) (кат.номер MHR021-2040, Биоллабмикс).

Для контроля качества персонал, проводящий исследование, не был поставлен в известность о принадлежности каждого образца конкретному индивидууму, использовались контрольные образцы с известными генотипами и 10 % случайно выбранных образцов генотипировано повторно.

Концентрацию MMP-1 (кат. DY901B, R&D Systems, USA), MMP-3 (кат. DMP300, R&D Systems, USA), MMP-9 (кат. DMP900, R&D Systems, USA), TIMP-1 (кат. DTM100, R&D Systems, USA), TIMP-2 (кат. DTM200 R&D Systems, USA) определяли посредством иммуноферментного анализа согласно протоколу производителя на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Scientific).

Статистический анализ данных проводили в программах GraphPad Prism 8 (GraphPad Software) и SNPstats (<https://www.snpstats.net/>) [13]. Нормальность распределения выборки оценивали критерием Шапиро-Уилка. Описание количественных признаков представлено в виде среднеарифметического значения и минимума, и максимума к нему. При анализе независимых количественных признаков между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Сравнение между

тремя группами проводили при помощи критерия Краскела-Уолиса, поправку на множественные сравнения выполняли с использованием метода FDR. Различия в распределении аллельных вариантов в исследуемых группах осуществляли по критерию χ^2 . Ассоциации генотипов с риском развития заболевания проводили путем вычисления отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала к нему (95%ДИ). Анализ межгенных взаимодействий был проведен при помощи программы MDR v.3.0.2 [14]. Регуляторный потенциал полиморфных локусов оценивали с помощью онлайн сервиса HaploReg (v.4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Тест на равновесие Харди-Вайнберга показал, что 4 (rs626750, rs514921, rs2277698, rs17576) полиморфных варианта из 5 соответствуют равновесному распределению, для локуса rs6796620 гена *MMP3* отмечено отклонение от ожидаемого распределения, обусловленное уменьшением наблюдаемой гетерозиготности по сравнению с ожидаемой частотой, в связи с чем данный локус был исключен из анализа ассоциаций (Табл. 2).

При сравнительном анализе выбранных полиморфных вариантов в группе пациентов с ИБС и контрольной группой, установлено, что с ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом ассоциированы *MMP3* (rs626750) и *TIMP2* (rs2277698).

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей и генотипов исследуемых генов у пациентов с ИБС и сопутствующим метаболическим синдромом и в контрольной группе

Table 2

The frequency of occurrence of genotypes of the studied genes in patients with coronary artery disease and concomitant metabolic syndrome and in the control group

Ген/ Поли-морфизм	Аллель /Генотип	Основная группа, (n=170)				Контрольная группа, (n=182)				ОШ (95% ДИ)	P-level
		Встречаемость, Абс. (%)	Но	Не	P _{hwe}	Встречаемость, Абс. (%)	Но	Не	P _{hwe}		
MMP1 rs514921	A	266 (78,70)	0,33	0,33	0,65	262 (72,38)	0,38	0,39	0,87	1,41 (0,99-1,99)	0,05
	G	72 (21,30)				100 (27,62)					
	A/A	105 (62,10)				96 (53,00)				0,72 (0,46-1,13)	
	A/G	56 (33,10)				70 (38,70)					
	G/G	8 (4,70)				15 (8,30)					0,46 (0,18-1,14)
MMP3 rs626750	C	281 (83,63)	0,23	0,27	0,052	269 (73,90)	0,37	0,38	0,81	1,80 (1,24-2,61)	0,0019
	T	55 (16,37)				95 (26,10)					
	C/C	121 (72,00)				100 (55,00)				0,47 (0,29-0,75)	
	C/T	39 (23,20)				69 (37,90)					
	T/T	8 (4,80)				13 (7,10)					0,49 (0,19-1,24)
MMP3 rs6796620	G	176 (52,38)	0,38	0,49	0,0001	240 (65,93)	0,23	0,44	0,002	0,56 (0,41-0,77)	0,0003
	A	160 (47,62)				124 (34,07)					
	G/G	56 (33,30)				99 (54,40)				4,09 (2,31-7,22)	
	A/G	64 (38,10)				42 (23,10)					
	A/A	48 (28,60)				41 (22,50)					2,64 (1,51-4,62)
MMP9 rs17576	A	201 (59,47)	0,44	0,48	0,72	219 (60,16)	0,46	0,47	0,30	0,97 (0,71-1,31)	0,85
	G	137 (40,53)				145 (39,84)					
	A/A	63 (37,30)				67 (36,80)				0,94 (0,59-1,51)	
	A/G	75 (44,40)				85 (46,70)					
	G/G	31 (18,30)				30 (16,50)					1,11 (0,60-2,06)
TIMP2 rs2277698	G	298 (88,16)	0,21	0,20	0,78	343 (94,75)	0,09	0,09	0,45	0,41 (0,23-0,72)	0,0022
	A	40 (11,84)				19 (5,25)					
	G/G	131 (77,50)				163 (90,10)				2,63 (1,42-4,90)	
	A/G	36 (21,30)				17 (9,40)					
	A/A	2 (1,20)				1 (0,60)					2,16 (0,19-23,97)

Примечание: критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга Но и Не – наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность.

Note: the χ^2 test was used to assess the compliance of the observed genotype distribution with the expected one, based on the Hardy-Weinberg equilibrium Но and Не – observed and expected heterozygosity.

Выявлено, что частота гетерозиготного генотипа С/Т полиморфизма rs626750 *MMP3* была выше в группе контроля (37,90 %), чем в группе пациентов (23,20%), что говорит о его протективном эффекте в отношении развития ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом (ОШ=0,47, 95%ДИ 0,29-0,75). Кроме того, продемонстрировано увеличение риска развития ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом в 2,6 раза при носительстве генотипа А/Г rs2277698 *TIMP2* по кодоминантной модели наследования (Табл. 2).

Согласно данным, полученным из базы NaploReg (v4.1), аллельные варианты rs626750 *MMP3* и rs2277698 *TIMP2*, для которых показаны ассоциации с изучаемым фенотипом, располагаются в регионах ДНК, связывающихся с гистонами, маркирующими энхансеры (модифицированный гистон H3K4me1) (в мезенхимальных клетках, клетках жировой ткани, предшественниках

фибробластов, клетках головного мозга).

Неотъемлемой частью ассоциативных исследований является изучение взаимодействий между генами с целью установления комбинаций полиморфных вариантов, имеющих наибольшую патогенетическую значимость. Так, с использованием программы MDR выявлена одна наиболее значимая модель взаимодействия, обладающая высокой точностью, чувствительностью и специфичностью (Табл. 3). В рамках построенной четырехлокусной модели межгенных взаимодействий выявлены следующие комбинации генотипов, которые ассоциированы с изучаемым фенотипом и обладают рисковым эффектом в отношении развития данного патологического состояния: А/А (rs514921) – А/Г (rs17576) – А/Г (rs2277698) – С/С (rs626750) (ОШ=3,48, 95%ДИ 2,17-5,57) и А/А (rs514921) – А/Г (rs17576) – Г/Г (rs2277698) – С/Т (rs626750) (ОШ=3,26, 95%ДИ 2,10-5,07).

Таблица 3

Модель межлокусного взаимодействия полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ

Table 3

Interlocus interaction of polymorphic variants of matrix metalloproteinase genes

Модель	Bal. Acc. Tr.	Bal. Acc. Test.	Se.	Sp.	Cons.	Pre.
<i>MMP9(rs17576)-MMP3(rs626750)-MMP1(rs514921)-TIMP2(rs2277698)</i>	0,64	0,54	0,71	0,58	10/10	0,61

Примечание: Tr.Bal.Асс. – тренировочная сбалансированная точность, Test.Bal.Асс. – тестируемая сбалансированная точность, Se. – чувствительность; Sp. – специфичность, Cons. – повторяемость результата, Pre. – точность модели.

Note: Tr.Bal.Acc. – training balanced accuracy, Test.Bal.Acc. – tested balanced accuracy, Se. – sensitivity; Sp. – specificity, Cons. – repeatability of the result, Pre. – accuracy of the model.

Кроме того, данная программа позволяет построить граф (Рис. 1), который иллюстрирует характер и силу межгенных взаимодействий между изучаемым фенотипом и полиморфными вариантами генов. Показано, что характер взаимодействий между ИБС с

сопутствующим метаболическим синдромом и локусами генов *MMP* умеренно антагонистический или аддитивный, при этом больший вклад в развитие патологии вносят полиморфные локусы rs626750 (2,42% энтропии) и rs2277698 (2,16% энтропии).

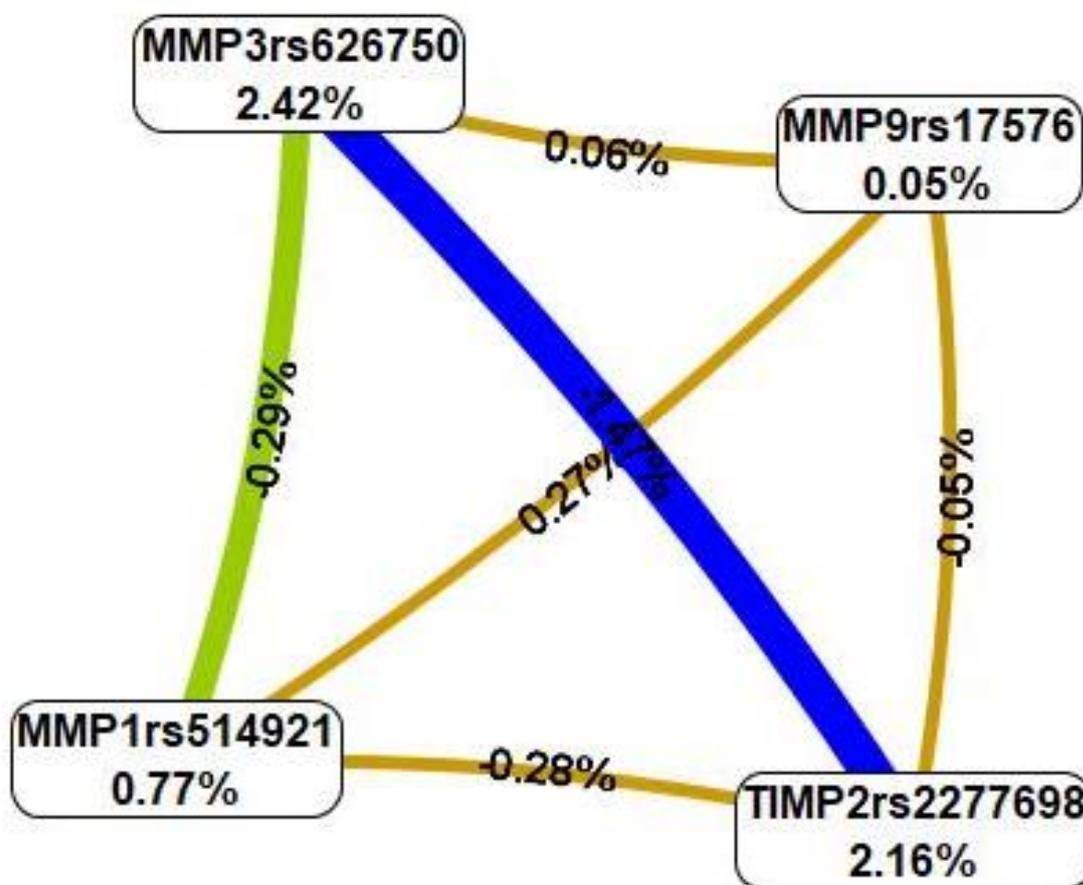


Рис. 1. Граф межгенных взаимодействий MMP при развитии ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом. Примечание: характер взаимодействия между MMP при формировании фенотипа характеризуется цветом линии: синий – коричневый – аддитивное взаимодействие, зеленого – умеренный антагонизм. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии.

Fig. 1. Graph of MMP intergene interactions in the development of coronary artery disease with concomitant metabolic syndrome. Note: the nature of the interaction between MMPs during the formation of the phenotype is characterized by the color of the line: blue – brown – additive interaction, green – moderate antagonism. The strength and direction of the interaction are expressed in % entropy.

Предполагается, что концентрации циркулирующих молекул могут зависеть от генотипов полиморфных вариантов генов. Для подтверждения данной гипотезы мы провели оценку зависимости сывороточных уровней MMP-1, MMP-3, MMP-9 и TIMP-2 от генотипов выбранных поли-

морфных вариантов. Однако в данном случае ассоциаций с концентрацией MMP, а также их ингибиторов, в сыворотке крови и генотипами полиморфных вариантов MMP1 (rs514921), MMP3 (rs626750), MMP9 (rs17576), TIMP2 (rs2277698) не получено (Рис. 2).

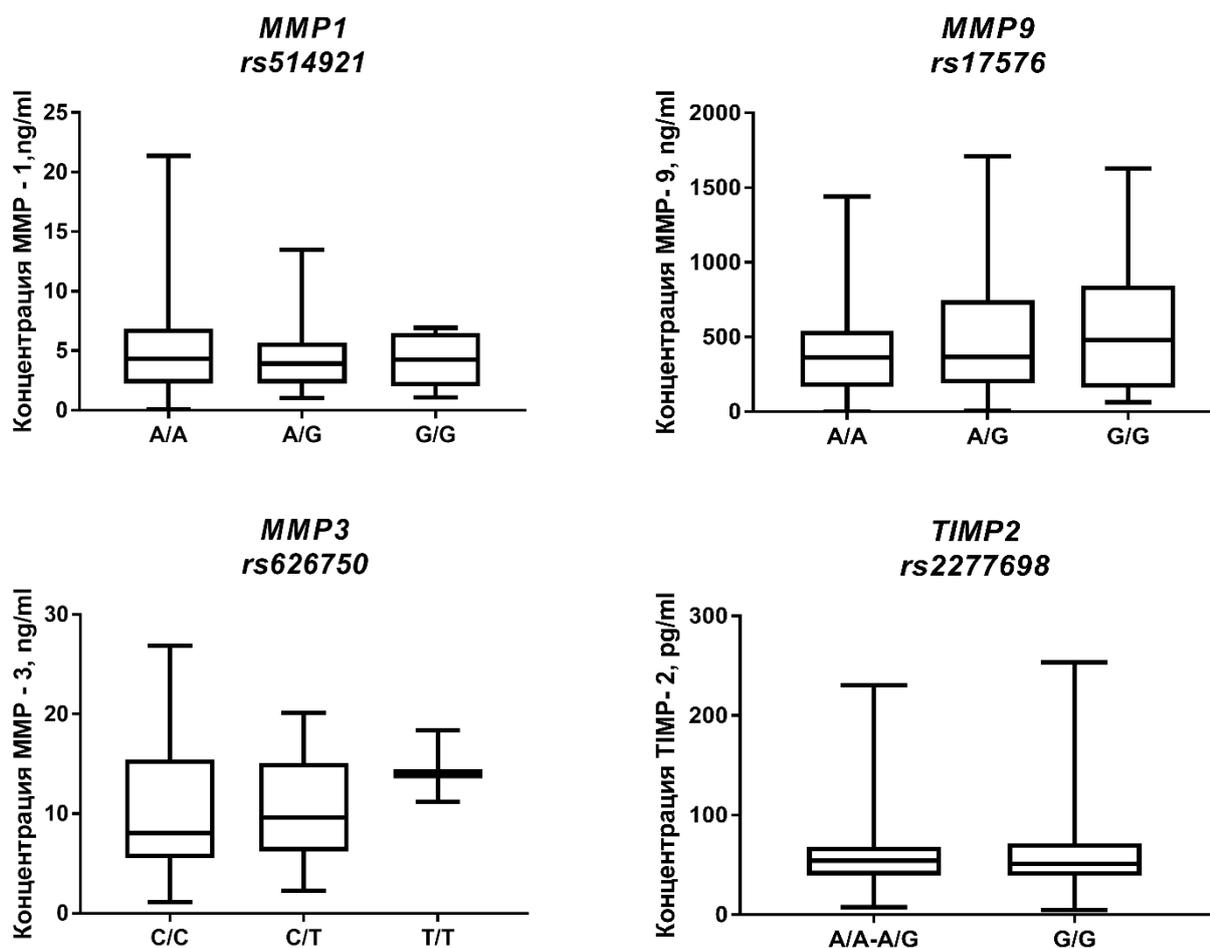


Рис. 2. Сывороточные уровни MMP и TIMP в зависимости от генотипов.
Fig. 2. Serum levels of MMP and TIMP depending on genotypes.

Обсуждение. В результате проведенного нами исследования установлены ассоциации полиморфных вариантов rs626750 (*MMP3*) и rs2277698 (*TIMP2*) с развитием ишемической болезни сердца с сопутствующим метаболическим синдромом, однако, не было выявлено зависимости сывороточных уровней MMP от генотипов.

Развитие заболеваний сердечно-сосудистого континуума сложный и многогранный процесс, в котором задействованы различные патофизиологические механизмы. Так, одним из направлений исследований является изучение вклада различных видов матриксных металлопротеиназ в патогенез данных заболеваний. Экспрессия MMP обнаруживается в низких концентрациях в плазме взрослого человека [15], однако, при развитии какого-либо патологического

процесса их уровень смещается в сторону увеличения [6], что дает возможность использования данных маркеров в клинической практике.

MMP1 – ген, кодирующий белок интерстициальной коллагеназы, которая способствует расщеплению коллагена I, II и III типов, и располагающийся на 11 хромосоме (chr11:102798499). Установлено, что MMP-1 экспрессируется фибробластами, хондриками, макрофагами, эндотелиальными клетками и остеобластами [3], что обуславливает ее вовлеченность в процесс разрыва бляшки, развитие острого коронарного синдрома, а также инфаркта миокарда. На сегодняшний день, для полиморфного варианта rs514921 гена *MMP1* не получено статистически значимых ассоциаций с предрасполо-

женностью к развитию ИБС, но установлена взаимосвязь с развитием аневризмы грудного отдела аорты [16, 17]. В нашем исследовании сравнительный анализ не показал взаимосвязи данного полиморфного варианта с развитием ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом, а также не выявили статистической значимости данного полиморфизма с сывороточными уровнями циркулирующей MMP-1.

MMP3 – входит в кластер генов MMP и располагается на 11 хромосоме (11q22.3.) и кодирует фермент, который расщепляет фибронектин, ламинин, а также коллагены III, IV, IX и X типов [18]. Более того, показано, что MMP3 способна активировать другие MMP, такие как MMP-1 и является важным регулятором процессов ремоделирования [19]. Кроме того, неоднократно отмечено, что увеличение экспрессии MMP-3 может быть одной из причин разрыва атеросклеротической бляшки, что приводит к закупорке коронарных артерий [20]. По данным литературы, полиморфизм MMP3 влияет на концентрацию циркулирующего MMP-3, а также приводит к прогрессированию атеросклероза и накоплению коллагена во внеклеточном матриксе [21]. Для изучаемого нами аллельного варианта rs626750 в базе данных GWAS показана ассоциация аллеля G с развитием хронической обструктивной болезни легких [22, 23]. Наряду с этим, также Гончаровой и соавторами установлено, что полиморфизмы rs626750 (*MMP3* / *MMP12*) и ассоциированы с ИБС и ИМ, что также согласуется с полученными нами данными [24].

Ген *MMP9* располагается на хромосоме 20q12.2–13.1 и содержит 13 экзонов и 12 интронов. Полиморфный вариант rs17576 располагается в 6 экзоне, мутация приводит к замене аргенина на глутамин, что может приводить к изменению активности фермента [4]. Стоит отметить, что MMP9 является наиболее изученной молекулой из всего семейства MMP в контексте заболеваний сердечно-сосудистого континуума. Доступные литературные источники сообщают о достаточном количестве проведенных исследований, посвященных

изучению взаимосвязи полиморфных вариантов гена *MMP9* и предрасположенности к развитию ИБС, однако, все они носят противоречивый характер [25, 26]. Так, показано увеличение концентрации MMP-9 в сыворотке пациентов с ИБС по сравнению с здоровыми добровольцами, кроме того, продемонстрированы более высокие уровни MMP-9 и MMP-3 у пациентов с многососудистым поражением [27]. С одной стороны, ряд исследований демонстрируют, что аллельный вариант rs17576 ассоциирован с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15, 28]. Однако, часть имеющихся исследований, свидетельствуют об отсутствии ассоциаций данного полиморфизма с предрасположенностью к развитию ИБС [29]. В проведенном нами исследовании мы не получили каких-либо ассоциативных связей между генотипами полиморфного варианта rs17576 и формированием подверженности к развитию ИБС.

Известно, что TIMP-2 является естественным эндогенным ингибитором MMP-2, в связи с чем многие физиологические и патофизиологические процессы напрямую зависят от их баланса [30]. Однонуклеотидные замены в гене *TIMP2*, который расположен на хромосоме 17q25, могут приводить к повышению или снижению активности TIMP-2 и впоследствии нарушая баланс между их активностью [31]. Кроме того, показано, что TIMP-2 способен вызывать остановку клеточного цикла [32]. На сегодняшний день данные о вкладе TIMP-2 в развитие патологии сердечно-сосудистой системы в большинстве случаев являются экспериментальными и сосредоточены в большей мере на патофизиологии атеросклероза. В исследовании на экспериментальных животных (мыши *TIMP2* (-/-)) продемонстрировано снижение экспрессии MMP2 и увеличение антиангиогенных факторов, что в последствии привело к аномальному ремоделированию желудочков и тяжелой сердечной недостаточности [33]. Нами выявлено, что при носительстве генотипа A/G rs2277698 *TIMP2* увеличивается риск развития ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом в 2,6 раза. Для

полиморфизма rs2277698 показаны ассоциации с раком молочной железы [31] и риском развития ИБС и ИМ [24].

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения. Так, в представленной работе изучена вариабельность всего 5 полиморфных вариантов 4 генов матриксных металлопротеиназ, а также не рассматривались иные фактора риска связанные с развитием данного патологического состояния. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ассоциации полиморфных вариантов генов *MMP* и их ингибиторов (rs626750 *MMP3* и rs2277698 *TIMP2*) с развитием ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом. Выявлена четырехлокусная модель взаимодействий генов *MMP9*, *MMP3*, *MMP1*, *TIMP2*, ассоциированная с изучаемым фенотипом.

Информация о финансировании

Исследование выполнено в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002.

Financial support

This research was supported by the Complex Program of Fundamental Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental research project of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Ротарь ОП, Колесова ЕП, Могучая ЕВ, и др. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная

гипертензия. 2019;25(5):467-477. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-467-477>

2. Jing Z, Liu L, Shi Y, et al. Association of coronary artery disease and metabolic syndrome: usefulness of serum metabolomics approach. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:692893. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.692893>

3. de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, et al. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacological Reviews*. 2022;74(3):714-770. DOI: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000349>

4. Marino-Puertas L, Goulas T, Gomis-Ruth FX. Matrix metalloproteinases outside vertebrates. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2017;1864(11A):2026-2035. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.04.003>

5. Гриценко ОВ, Чумакова ГА, Понасенко АВ, и др. Некоторые молекулярно-генетические факторы риска фиброза миокарда (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):56-64. DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-56-64>

6. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>

7. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Advances in Pharmacology*. 2018;81:241-330. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>

8. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Markers of Inflammation and Rapid Coronary Artery Disease Progression in Patients With Stable Angina Pectoris. *Circulation*. 2004;110(13):1747-1753. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000142664.18739.92>

9. Печерина ТБ, Кашталап ВВ, Груздева ОВ, и др. Динамика и корреляция уровней матриксных металлопротеиназ сыворотки крови и показателей гликемического статуса у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом 2 типа. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019;3(6):17-22.

10. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. DOI: <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>
11. McDonagh T, Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5168. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5168>
12. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. Nucleic Acids Research. 2016;44(D1):D877-D881. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
13. Solé X, Guinó E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006;22(15):1928-1929. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>
14. Ritchie MD, Hahn LW, Roodi N, et al. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer. American Journal of Human Genetics. 2001;69(1):138-147. DOI: <https://doi.org/10.1086/321276>
15. Hassanzadeh-Makoui R, Razi B, Aslani S, et al. The association between Matrix Metalloproteinases-9 (MMP-9) gene family polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovascular Disorders. 2020;20:232. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01510-4>
16. Frąk W, Wojtasińska A, Lisińska W, et al. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. Biomedicines. 2022;10(8):1938. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081938>
17. Qintao C, Yan L, Changhong D, et al. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2014;18(12):826-831. DOI: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0222>
18. Kato K, Tokuda Y, Inagaki N, et al. Association of a matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism with long-term outcome of thoracic aortic aneurysm. International Journal of Molecular Medicine. 2012;29(1):125-132. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.804>
19. Guizani I, Zidi W, Zayani Y, et al. Matrix metalloproteinase-3 predicts clinical cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: a 5 years cohort study. Molecular Biology Reports. 2019;46(5):4699-4707. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04914-4>
20. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. Circulation Research. 2003;92(8):827-839. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D>
21. Pöllänen PJ, Lehtimäki T, Ilveskoski E, et al. Coronary artery calcification is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 3: the Helsinki Sudden Death Study. Atherosclerosis. 2002;164(2):329-335. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00107-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00107-7)
22. Guizani I, Zidi W, Zayani Y, et al. Matrix metalloproteinase 3 and 9 as genetic biomarkers for the occurrence of cardiovascular complications in coronary artery disease: a prospective cohort study. Molecular Biology Reports. 2022;49:9171-9179. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07742-1>
23. Cho MH, McDonald MLN, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 2014;2(3):214-225. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70002-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70002-5)
24. Goncharova IA, Koroleva YA, Sleptsov AA, et al. Genetic Structure of Susceptibility to Cardiovascular Continuum Comorbidity. Russian Journal of Genetics. 2022;58(10):1245-1256. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795422100039>
25. Zhang FX, Sun DP, Guan N, et al. Association between -1562C> T polymorphism in the promoter region of matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease: a meta-analysis. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2014;18(2):98-105. DOI: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2013.0369>
26. Li YY, Yang XX, Zhou YH, et al. Matrix metalloproteinase-9 gene-1562C> T gene polymorphism and coronary artery disease in the Chinese Han population: a meta-analysis of 5468 subjects. Frontiers in Physiology. 2016;7:212. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00212>
27. Ben Braiek A, Chahed H, Dumont F, et al. Identification of biomarker panels as predictors of severity in coronary artery disease. Journal of Cellular and Molecular Medicine.

2021;25(3):1518-1530. DOI:
<https://doi.org/10.1111/jcmm.16244>

28. Sheikhvatan M, Boroumand MA, Behmanesh M, et al. Association of R279Q and C1562T polymorphisms of matrix metalloproteinase 9 gene and increased risk for myocardial infarction in patients with premature coronary artery disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2018;32(1):e22218. DOI:
<https://doi.org/10.1002/jcla.22218>

29. Opstad TB, Pettersen AAR, Weiss TW, et al. Genetic variation, gene-expression and circulating levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with stable coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(1-2):113-120. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.09.004>

30. Guo T, Hao H, Zhou L, et al. Association of SNPs in the TIMP-2 gene and large artery atherosclerotic stroke in southern Chinese Han population. *Oncotarget*. 2018;9(4):4698-4706. DOI:
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.23473>

31. Wang K, Wang G, Huang S, et al. Association between TIMP-2 gene polymorphism and breast cancer in Han Chinese women. *BMC Cancer*. 2019;19:446. DOI:
<https://doi.org/10.1186/s12885-019-5655-8>

32. de Freitas IA, de Alcantara Lima N, da Silva GB Jr, et al. Novel biomarkers in the prognosis of patients with atherosclerotic coronary artery disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2020;39(11):667-672. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.repce.2020.05.016>

33. Givvimani S, Kundu S, Narayanan N, et al. TIMP-2 mutant decreases MMP-2 activity and augments pressure overload induced LV dysfunction and heart failure. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2013;119(2):65-74. DOI:
<https://doi.org/10.3109/13813455.2012.755548>

References

1. Rotar OP, Kolesova EP, Moguchaya EV, et al. Genetic markers of the metabolic syndrome in the Russian population (based on the ESSE-RF study). *Arterial Hypertension*. 2019;25(5):467-477. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-467-477>

2. Jing Z, Liu L, Shi Y, et al. Association of coronary artery disease and metabolic syndrome: usefulness of serum metabolomics approach. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:692893. DOI:
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.692893>

3. de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, et al. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology,

and Pharmacology. *Pharmacological Reviews*. 2022;74(3):714-770. DOI:

<https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000349>

4. Marino-Puertas L, Goulas T, Gomis-Ruth FX. Matrix metalloproteinases outside vertebrates. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2017;1864(11A):2026-2035. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.04.003>

5. Gritsenko OV, Chumakova GA, Ponassenko AV, et al. Some molecular genetic risk factors for myocardial fibrosis (Literature review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):56-64. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-56-64>

6. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9739. DOI:
<https://doi.org/10.3390/ijms21249739>

7. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Advances in Pharmacology*. 2018;81:241-330. DOI:
<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>

8. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Markers of Inflammation and Rapid Coronary Artery Disease Progression in Patients With Stable Angina Pectoris. *Circulation*. 2004;110(13):1747-1753. DOI:
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000142664.18739.92>

9. Pecherina TB, Kashtalov VV, Gruzdeva OV, et al. Dynamics and correlation of matrix metalloproteinases in serum and glycemic status indices in patients with ST-elevation myocardial infarction, and type 2 diabetes mellitus. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(6):17-22. Russian.

10. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>

11. McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5168. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5168>

12. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*.

- 2016;44(D1):D877-D881. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
13. Solé X, Guinó E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-1929. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>
14. Ritchie MD, Hahn LW, Roodi N, et al. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer. *American Journal of Human Genetics*. 2001;69(1):138-147. DOI: <https://doi.org/10.1086/321276>
15. Hassanzadeh-Makoui R, Razi B, Aslani S, et al. The association between Matrix Metalloproteinases-9 (MMP-9) gene family polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20:232. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01510-4>
16. Frań W, Wojtasińska A, Lisińska W, et al. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022;10(8):1938. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081938>
17. Qintao C, Yan L, Changhong D, et al. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2014;18(12):826-831. DOI: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0222>
18. Kato K, Tokuda Y, Inagaki N, et al. Association of a matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism with long-term outcome of thoracic aortic aneurysm. *International Journal of Molecular Medicine*. 2012;29(1):125-132. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.804>
19. Guizani I, Zidi W, Zayani Y, et al. Matrix metalloproteinase-3 predicts clinical cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: a 5 years cohort study. *Molecular Biology Reports*. 2019;46(5):4699-4707. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04914-4>
20. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation Research*. 2003;92(8):827-839. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D>
21. Pöllänen PJ, Lehtimäki T, Ilveskoski E, et al. Coronary artery calcification is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 3: the Helsinki Sudden Death Study. *Atherosclerosis*. 2002;164(2):329-335. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00107-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00107-7)
22. Guizani I, Zidi W, Zayani Y, et al. Matrix metalloproteinase 3 and 9 as genetic biomarkers for the occurrence of cardiovascular complications in coronary artery disease: a prospective cohort study. *Molecular Biology Reports*. 2022;49:9171-9179. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07742-1>
23. Cho MH, McDonald MLN, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(3):214-225. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70002-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70002-5)
24. Goncharova IA, Koroleva YA, Sleptsov AA, et al. Genetic Structure of Susceptibility to Cardiovascular Continuum Comorbidity. *Russian Journal of Genetics*. 2022;58(10):1245-1256. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795422100039>
25. Zhang FX, Sun DP, Guan N, et al. Association between -1562C> T polymorphism in the promoter region of matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease: a meta-analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2014;18(2):98-105. DOI: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2013.0369>
26. Li YY, Yang XX, Zhou YH, et al. Matrix metalloproteinase-9 gene-1562C> T gene polymorphism and coronary artery disease in the Chinese Han population: a meta-analysis of 5468 subjects. *Frontiers in Physiology*. 2016;7:212. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00212>
27. Ben Braiek A, Chahed H, Dumont F, et al. Identification of biomarker panels as predictors of severity in coronary artery disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021;25(3):1518-1530. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.16244>
28. Sheikvatan M, Boroumand MA, Behmanesh M, et al. Association of R279Q and C1562T polymorphisms of matrix metalloproteinase 9 gene and increased risk for myocardial infarction in patients with premature coronary artery disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2018;32(1):e22218. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.22218>
29. Opstad TB, Pettersen AAR, Weiss TW, et al. Genetic variation, gene-expression and circulating levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with stable coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(1-2):113-120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.09.004>

30. Guo T, Hao H, Zhou L, et al. Association of SNPs in the TIMP-2 gene and large artery atherosclerotic stroke in southern Chinese Han population. *Oncotarget*. 2018;9(4):4698-4706. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23473>

31. Wang K, Wang G, Huang S, et al. Association between TIMP-2 gene polymorphism and breast cancer in Han Chinese women. *BMC Cancer*. 2019;19:446. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5655-8>

32. de Freitas IA, de Alcantara Lima N, da Silva GB Jr, et al. Novel biomarkers in the prognosis of patients with atherosclerotic coronary artery disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2020;39(11):667-672. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repce.2020.05.016>

33. Givvimani S, Kundu S, Narayanan N, et al. TIMP-2 mutant decreases MMP-2 activity and augments pressure overload induced LV dysfunction and heart failure. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2013;119(2):65-74. DOI: <https://doi.org/10.3109/13813455.2012.755548>

Статья поступила в редакцию 21 марта 2023 г.
Поступила после доработки 7 июля 2023 г.
Принята к печати 4 августа 2023 г.

Received 21 March 2023

Revised 7 July 2023

Accepted 4 August 2023

Информация об авторах

Анастасия Валериевна Понасенко, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация, E-mail: ponaav@kemcardio.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>.

Анна Викторовна Синицкая, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация, E-mail: seroav1991@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>.

Мария Владимировна Хуторная, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт

комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация, E-mail: masha_hut@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9714-4080>.

Максим Юрьевич Синицкий, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация, E-mail: maksinitsky@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4824-2418>.

Максим Айдарович Асанов, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация, E-mail: asmaks988@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0747-2495>.

Алена Олеговна Поддубняк, лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация, E-mail: alyona.poddubnyak@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7388-356X>.

Information about the authors

Anastasia V. Ponassenko, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, E-mail: ponaav@kemcardio.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>.

Anna V. Sinitskaya, Cand. Sci. (Biology), Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, E-mail: seroav1991@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>.

Maria V. Khutorная, Junior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, E-mail: masha_hut@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9714-4080>.

Maxim Yu. Sinitsky, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Genomic Medi-

cine, Department of Experimental Medicine, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, E-mail: max-sinitsky@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4824-2418>.

Maxim A. Asanov, Junior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases,

Kemerovo, Russia, E-mail: as-maks988@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0747-2495>.

Alena O. Poddubnyak, Research Laboratory Assistant at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, E-mail: alyona.poddubnyak@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7388-356X>.