

and Education in XXI Century. 2010;(2):209-212. (In Russian)]

11. Колоколов ОВ, Шоломов ИИ, Бакулев АЛ, Кравченя СС, Колоколова АМ. Нейросифилис: проблемы диагностики и классификации. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010;6(3):632-636. [Kolokolov OV, Sholomov II, Bakulev AL, Kravchenya SS, Kolokolov AM. Neurosyphilis: problems of diagnostics and classification. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;6(3):632-636. (In Russian)]

12. Колбенева ИО, Каменских ТГ, Колоколов ОВ, Бакулев АЛ, Колоколова АМ. Зрительные нарушения у больных скрытым сифилисом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;(2):460-463. [Kolbeneva IO, Kamenskikh TG, Kolokolov OV, Bakulev AL, Kolokolova AM. Visual impairment in patients with latent syphilis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;(2):460-463. (In Russian)]

Сведения об авторах

Шпрах Владимир Викторович, д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952)465326, e-mail: irkmapo@irk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>.

Костина Ульяна Сергеевна, аспирант, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; врач, Иркутский областной кожно-венерологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Фурье, 2; тел.: 89149465382; e-mail: Kostina.ulyana2015@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5288-6964>

Author information

Vladimir V. Shprakh, Dr. Med. Sci., Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, Yubileiny microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: + 7 (3952)465326, e-mail: irkmapo@irk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>.

Ulyana S. Kostina, Postgraduate Student, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, Yubileiny microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Irkutsk Regional Dermatovenereologic Dispensary; Address: 2, Furrye Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation; Phone: + 79149465382; e-mail: Kostina.ulyana2015@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5288-6964>

Поступила 27.11.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

Мнение по проблеме / Opinion about the problem



© КЕРЧЕВА М. А., РЯБОВА Т. Р., ГУСАКОВА А. М., РЯБОВ В. В.

УДК: 616.127-005.8-03: 616.124.2-008

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-71-78

ВЛИЯНИЕ ДОКСИЦИКЛИНА НА РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПЕРВИЧНЫМ ПЕРЕДНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

М. А. Керчева¹, Т. Р. Рябова¹, А. М. Гусакова¹, В. В. Рябов^{1,2,3}

¹Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск 634009, Российская Федерация

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050, Российская Федерация

³Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск 634050, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить влияние дополнительного краткосрочного назначения доксициклина на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖР) у больных острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспST).
Материал и методы. Включен 21 пациент с острым первичным передним Q-ИМспST, поступившие в отделение и прошедшие процедуру коронарорентрикулографии в течение первых 24-х часов от начала заболевания. Эхокардиографию и определение маркеров дегградации межклеточного матрикса проводили на 1-е (T1), 3-и (T2), 7-е (T3), 14-е сутки (T4) и через 6 месяцев после острого ИМ (T5). Сразу после включения в исследование «методом конвертов» определяли больных, которым назначали доксициклин в течение первых 7 суток.
Результаты. Выявлено значимое снижение матричной металлопротеиназы (ММП)-9 и повышение ММП-3 уже к T3, продолжающееся до T5 ($p < 0,05$). Динамика ММП-2, как и ТИМП1 не выявлено. Соотношение ММП9/ТИМП1 снизилось с T2 к T3 ($p < 0,05$). Концентрация С-концевого тепепептида снизилась уже к T4 ($p < 0,05$). Выявлена связь конечного систолического объема (КСО) ЛЖ и диастолического (КДО) ЛЖ с уровнем ММП-9 в точке T5 ($r = 0,81$, $r = 0,77$, $p < 0,05$, соответственно). В группе с дополнительным назначением доксициклина отмечено повышение уровня ММП-3 к T3, продолжающееся до T5, и снижение С-концевого тепепептида с T1 к T5 ($p < 0,05$). В группе с назначением стандартной терапии ИМ - повышение уровня ММП-2 с T3 к T5, значимое снижение ММП-9 с T1 к T5, соотношение ММП9/ТИМП1, напротив намного ниже в точке T2 и T3 ($p < 0,05$). Показатели КДО в точке T5 и КСО ЛЖ в точке T3-5 были значимо больше в группе с дополнительным назначением доксициклина. В другой группе выявлена большая величина ФВ ЛЖ и апикальной ротации, меньшая величина ИНЛС, 2D глобальной продольной деформации и базальной ротации в ранние и отдаленные сроки после ИМ.

Заключение. Дополнительное назначение доксициклина пациентам с острым первичным передним ИМспST подавляет активность ММП-2 и повышает активность ММП-3 с 7-х суток к 6-ти месячному периоду наблюдения. Значимо снижает интенсивности распада коллагена I типа к 14-м суткам. Выявлено отсутствие влияния терапии доксициклином на уровень ММП-9 и развитие неблагоприятного ЛЖР.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, доксициклин, инфаркт миокарда, неблагоприятное ремоделирование левого желудочка.

Для цитирования: Керчева МА, Рябова ТР, Гусакова АМ, Рябов ВВ. Влияние доксициклина на развитие благоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 71-78. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-71-78

INFLUENCE OF DOXYCYCLINE ON DEVELOPMENT OF UNFAVORABLE LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ACUTE PRIMARY ANTERIOR MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION

M. A. Kercheva¹, T. R. Ryabova¹, A. M. Guskova¹, V. V. Ryabov^{1,2,3}

¹Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Institute for Cardiology, Tomsk 63009, Russian Federation

²Siberian State Medical University, Tomsk 634050, Russian Federation

³National Research Tomsk State University, Tomsk 634050, Russian Federation

The aim of the research. To assess the effect of additional short-term prescribing of doxycycline on the development of unfavorable left ventricular (LV) remodeling in patients with acute primary anterior myocardial infarction with ST segment elevation (IMspST).

Material and methods. Twenty-one patients with acute primary anterior Q-IMspST, admitted to the department and undergoing coronary ventriculography during the first 24 hours from the onset of the disease, were included. Echocardiography and the definition of degradation markers of the intercellular matrix were carried out at the 1st (T1), 3d (T2), 7th (T3), 14th (T4) days and 6 months after acute MI (T5). Immediately after inclusion in the study, the «envelope method» was used to determine patients who were prescribed doxycycline for the first 7 days.

Results. A significant decrease in matrix metalloproteinase (MMP) -9 and an increase in MMP-3 to T3, continuing to T5 ($p < 0.05$) was revealed. Dynamics of MMP-2, as well as TIMP1 is not revealed. The ratio of MMP9 / TIMP1 was decreased from T2 to T3 ($p < 0.05$). The concentration of the C-terminal telopeptide was decreased already to T4 ($p < 0.05$). The relationship between the end systolic volume (ESV) of the LV and the diastolic (EDV) LV with MMP-9 at T5 ($r = 0.81$, $r = 0.77$, $p < 0.05$, respectively) was found. In the group with additional doxycycline, there was an increase in the level of MMP-3 to T3, continuing to T5, and a decrease in the C-terminal telopeptide from T1 to T5 ($p < 0.05$). In the group with standard therapy of IM, an increase in the level of MMP-2 from T3 to T5, a significant decrease in MMP-9 from T1 to T5, the ratio of MMP9 / TIMP1, in contrast was much lower at T2 and T3 ($p < 0.05$). The parameters of EDV at point T5 and ESV of LV at T3-5 were significantly higher in the group with additional doxycycline. In the other group, a large amount of FV LV and apical rotation was detected, a smaller value of INLS, 2D global longitudinal deformation, and basal rotation at early and late times after IM.

Conclusion. The additional prescribing of doxycycline to patients with acute primary anterior IMspST suppresses the activity of MMP-2 and increases the activity of MMP-3 from the 7th day to the 6-month observation period. Significantly reduces the intensity of disintegration in the collagen I type to the 14th day. The absence of the effect of doxycycline therapy on the level of MMP-9 and the development of an unfavorable LVD was revealed.

Key words: matrix metalloproteinases, doxycycline, myocardial infarction, unfavorable left ventricular remodeling.

Citation: Kercheva MA, Ryabova TR, Guskova AM, Ryabov VV. Influence of doxycycline on development of unfavorable left ventricular remodeling in patients with acute primary anterior myocardial infarction with ST segment elevation. *Siberian Medical Review*.2018;(1): 71-78. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-71-78

Введение

Развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖР), несмотря на применение современной фармакоинвазивной стратегии ведения пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (спST), остается одной из наиболее частых причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у этой группы пациентов [1-4]. Прогностической ценностью в оценке риска развития неблагоприятного ЛЖР обладают, как клинические данные, такие как размер инфаркта, время реперфузии, локализация ИМ в передней стенке, так и данные результатов ультразвукового исследования сердца – фракция выброса (ФВ) ЛЖ, индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ, и его нового режима 2D speckle tracking эхокардиографии, а именно 2D глобальная продольная деформация [4-6]. Свой вклад в развитие неблагоприятного ЛЖР вносят и матриксные металлопротеиназы (ММП), наибольшей прогностической ценностью обладают ММП- 2, 3, 9 [7-11]. Повышение их активности ведет к более агрессивному распаду компонентов межклеточного матрикса, что способствует дальнейшему прогрессированию дилатации полости ЛЖ.

В настоящее время уже существуют исследования, подтверждающие способность доксициклина ингибировать представители семейства ММП. Однако в основном они проведены на животных и носят экспериментальный характер [11-13]. Единственное одноцентровое исследование, проведенное у 429 пациентов с ИМспST, подтвердило данные о благоприятном влиянии

доксициклина на развитие позднего неблагоприятного ЛЖР [7]. Существует и другое исследование, доказавшее отсутствие эффективности дополнительного назначения препаратов, ингибирующих ММП, пациентам с ИМспST в отношении развития неблагоприятного ЛЖР [14]. Динамика маркеров деградации межклеточного матрикса, а именно ММП, их тканевых ингибиторов (ТИМП), фрагментов распада коллагена (С-концевой телопептид) в ранние и отдаленные сроки ИМ ранее, влияние доксициклина на эту динамику освещены лишь частично. Анализ влияния доксициклина на показатели стандартной, а также новой технологии 2D speckle tracking эхокардиографии в ранние и отдаленные сроки ИМ поможет нам глубже понять роль препарата в развитии неблагоприятного ЛЖР.

Цель исследования: оценка влияния дополнительно краткосрочного назначения доксициклина на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST(спST).

Материал и методы

В исследование включен 21 пациент с острым первичным передним Q-ИМспST, поступившие в палату интенсивной терапии в течение первых 24-х ч от начала заболевания. Коронарорентрикулография была проведена всем пациентам в течение первых суток от начала заболевания. Исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT02562651. Критерии исключения: возраст > 75 лет,

неудовлетворительная визуализация сердца, острая недостаточность ЛЖ III-IV функционального класса (ФК) по Т. Killip, синусовая брадикардия, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, клапанных пороков сердца, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) (III-IV ФК по NYHA), тяжелая сопутствующая патология. Протокол исследования с информированным согласием, одобренный локальным этическим комитетом, был подписан всеми пациентами.

Эхокардиографию с применением нового режима 2D speckle tracking проводили на 3-и (Т2), 7-е (Т3), 14-е сутки (Т4) и через 6 месяцев после острого ИМ (Т5) («Vivid E9», GE Healthcare), данные обрабатывали в off-line режиме [4, 6, 15]. У всех пациентов определяли содержание в сыворотке крови ММП-2, 3, 9, ТИМП1, С-концевого

телопептида методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа в те же сроки, дополнительно включая 1 сутки (Т1), также оценивали соотношение ММП9/ТИМП1. Стоит отметить, что анализ показателя ММП-3 по техническим причинам на 3 сутки не проводился. В общем забор образцов крови взят у всех пациентов, но часть точек у некоторых больных пропущена в связи с тяжестью состояния, недостаточным объемом взятой крови, некачественным забором материала, количество забранных образцов сыворотки отображено в таблицах. Сразу после включения в исследование «методом конвертов» определяли больных, которым дополнительно к стандартной терапии ИМ будет назначен доксициклин в течение первых 7 суток. Из всех пациентов, подвергшихся рандомизации, 11 человек получили доксициклин, 10

Таблица 1

Клинико-anamnestические данные исследуемых больных (n=21)

Показатели	M±SD, n, %
Возраст (лет)	60,5±7,4
Факторы риска ИБС: мужской пол / курение / ожирение / АГ / дислипидемия / СД 2 типа	17(77%) / 12 (54%) / 8 (36%) / 16 (76%) / 15 (71%) / 7 (32%)
Предынфарктная стенокардия	7 (33%)
1/ 2-сосудистое поражение коронарных артерий	17 (81%) / 4 (19%)
Тромбоз / и / первичное ЧКВ / отсроченное ЧКВ	13 (61%) / 7 (32%) / 1 (7%)
Время реперфузии, часы / первые 3 ч	5,1±3,6 / 7 (33%)
Полная реваскуляризация	16 (72%)
ОСН при поступлении (ФК по Т. Killip - I, II, III)	20 (96%) / 0 / 1 (4%)
Лечение в госпитальном периоде (к 14-м суткам)	
аспирин+клопидогрель, аспирин+тикагрелор	16 (76%) / 5 (24%)
и-АПФ, β-аб, сартаны, антагонисты кальция, диуретики, статины	8 (38%) / 20 (95%) / 1 (5%) / 1 (5%) / 1 (5%) / 19 (90%)
Показатели ЭхоКГ, 2D ste на 3 сутки	
КДО ЛЖ, мл	104,2±27,5
Дельта КДО (3 сутки-6 месяцев), %	9,4 -21 – 103
КСО ЛЖ, мл	49,2±15,8
Дельта КСО (3 сутки-6 месяцев), %	9,7 -54 – 81
ФВ ЛЖ, %	52,7±9,4
Дельта ФВ (3 сутки-6 месяцев), %	-1,7 -22 – 67
ИНЛС ЛЖ, балл	1,5±0,34
Дельта ИНЛС (3 сутки-6 месяцев), %	9,1 -16 – 29
2D GLS, %	-10,7±3,5
Дельта 2D GLS (3 сутки-6 месяцев), %	3,7 -22 – 54
Apical Rot, °	8,1±4,1
Дельта Apical Rot (3 сутки-6 месяцев), %	9,5 -52 – 111
Basal Rot, °	-6,1±3,2
Дельта Basal Rot (3 сутки-6 месяцев), %	49 -124 – 253
Twist, °	17,5±17,5
Дельта Twist (3 сутки-6 месяцев), %	43 -51 – 92

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ОСН – острая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, 2 D ste – speckle tracking echocardiography, Apical Rot – апикальная ротация, Basal Rot – базальная ротация, GLS – global longitudinal strain, Twist – скручивание. При нормальном распределении на первой строке ячейки представлены $M \pm \sigma$. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50-й перцентиль), на второй – 5–95-й перцентили.

- нет. Использовали Юнидокс Солютаб «Astellas» в дозировке 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 суток, при возникновении побочных эффектов препарат должны были отменять. Стоит отметить, что все пациенты прошли полный курс терапии, случаев отмены препарата не было.

Основные клинико-анамнестическая характеристика исследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Наиболее часто встречаемыми ранними осложнениями были - острая сердечная недостаточность I ФК (ОСН) 96 %, нарушения ритма сердца (НРС) - 38 % случаев, поздними - ХСН ФК I (80 %) и НРС (19 %).

Анализ данных проводили при помощи пакета программ STATISTICA 10. Результаты представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения - $M \pm SD$. Критический уровень значимости $p < 0,05$. Для анализа данных в случае нормального распределения использовали t-тест Стьюдента при ненормальном - критерий Фридмана. Все количественные результаты, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm \sigma$; не подчиняющиеся нормальному распределению - медианы (50-й перцентиль), 5-95-го перцентилей. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена [16].

Для оценки статистической значимости различий качественных данных при наличии в таблице сопряженности всех абсолютных значений более 10 использовали критерий χ^2 , при наличии абсолютных значений в таблице сопряженности от 5 до 10 - критерий χ^2 с поправкой Йейтса, а при наличии абсолютных значений менее 5 - точный критерий Фишера. Изменения считались статистически значимыми при $p < 0,005$.

Результаты и обсуждение

Динамика исследуемых маркеров носила разнонаправленный характер, она отображена в таблице 2. Отмечено значимое снижение ММП-9 уже к 7-м суткам, продолжающееся до 6-ти месячного периода наблюдения ($p < 0,05$). Обратная динамика, однако в те же временные сроки выявлена у ММП-3. Ее уровень стал в 2,5 раза выше, чем при поступлении ($p < 0,05$). Динамики ММП-2 в среднем по группе выявлено не было. Уровень ТИМП1 также не показал значимой динамики, однако соотношение ММП9/ТИМП1 значимо снизилось с 3-х к 7-м суткам

($p < 0,05$), что вероятно обусловлено значимым снижением ММП-9 к 7-м суткам ($p < 0,05$). Концентрация С-концевого телопептида снизилась уже к 14-м суткам ($p < 0,05$).

Среди всех маркеров деградации межклеточного матрикса, связь с показателями ультразвуковой диагностики, а именно с конечным систолическим объемом (КСО) ЛЖ и диастолическим (КДО) ЛЖ, была обнаружена только у ММП-9 в точке Т5 ($r = 0,81$, $r = 0,77$, $p < 0,05$, соответственно).

Стоит отметить, что у части пациентов (64 %) отмечалось значимое повышение ММП-9 к 7-м суткам ($p = 0,002$): от $574,6 \pm 538,0$ до $623,7 \pm 538,3$ нг/мл. Существовала и группа с обратной динамикой ММП-9 в те же сроки: ($p = 0,004$): $1118,4 \pm 847,9$ до $393,1 \pm 374,0$ нг/мл, причем снижение показателя наблюдалось до 6-ти месячного периода наблюдения. Напротив в группе с повышением ММП-9 к 7-м суткам отмечено повышение уровня ММП-3 с Т1 к Т3, до Т5: $10,4 \pm 2,9$ (Т1), $19,1 \pm 6,2$ (Т3), $17,8 \pm 5,1$ (Т5), $p < 0,05$ нг/мл. ТИМП1 в этой группе снижался с Т3 к Т5: $1146,6 \pm 358,0$ (Т3), $736,5 \pm 176,0$ нг/мл (Т5), $p < 0,05$. Далее было проанализирована их связь с показателями ультразвуковой диагностики, выявлено наличие прямой связи между уровнем ММП-9 и КДО ЛЖ, а также 2D глобальной продольной деформации в группе с повышением ММП-9 к 7-м суткам. Связь была обнаружена в точке Т5 ($r = 0,97$, $p < 0,05$). Отмечено снижение абсолютного значения показателя 2D глобальной продольной деформации и в другой группе с 1-х к 7-м суткам: от $-9,7 \pm 3,6$ до $-11,7 \pm 3,8$ % ($p < 0,05$), что отражает его улучшение.

После деления пациентов на группы относительно приема доксицилина, обнаружено, что по клинико-анамнестическим данным группы сопоставимы (таб.3).

Выявлено, что при дополнительном назначении доксицилина уровень ММП-3 повышается относительно 1-х к 7-м суткам, и продолжает свой рост до 6-ти месячного периода наблюдения. На ряду с тем у этой же группы пациентов выявлено значимое снижение С-концевого телопептида с 1-х суток к 6-ти месячному периоду наблюдения. В группе с назначением стандартной терапии ИМ отмечено повышение уровня ММП-2 с 7-х суток к 6-ти месячному периоду наблюдения, значимое снижение ММП-9 с 1-х суток к 6-ти месячному периоду наблюде-

Таблица 2

Динамика сывороточных уровней ММП-2, 3, 9, ТИМП1, С-концевого телопептида, СРБ, ИЛ 1β по суткам у пациентов с острым первичным ИМснST (n=21)

Маркер	T1	T2	T3	T4	T5
ММП - 2, нг/мл	224,9±84,1	190,6±63,9	224,5±90,1	233,3±70,3	262,9±96,3
ММП - 3, нг/мл	10,8 2 - 61		17,2* 6,8 - 68	16# 6 - 108	25,6γδ 5,7 - 33,5
ММП - 9, нг/мл	1424 123 - 2398	1257 66 - 2089	965* 8 - 1948	282 6 - 2368	309γг 17 - 853
ТИМП1, нг/мл	1075,4±424,9	931,7±217,3	959,7±330,3	1042,9±321,7	872,6±282,5
ММП9/ТИМП1	0,74±0,49	0,76±0,71	0,56-0,49¥	0,47±0,54	0,48-0,47
С-концевой телопептид, нг/мл	0,5±0,5	0,4±0,3	0,4±0,3	0,5±0,2#	0,3±0,2γδ

Примечание: *- $p < 0,05$ - статистическая значимость между Т1 и Т3, #- $p < 0,05$ - между Т1 и Т4, γ- $p < 0,05$ - между Т1 и Т5; δ- $p < 0,05$ - между Т4 и Т5, ¥- $p < 0,05$ - между Т2 и Т3, г- $p < 0,05$ - между Т2 и Т5. При нормальном распределении на первой строке ячейки представлены $M \pm \sigma$. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50-й перцентиль), на второй - 5-95-й перцентили.

Таблица 3

Клиническо-анамнестические данные больных в зависимости от назначения доксициклина (n = 21)

Показатели	Докси+ (n = 11)	Докси- (n = 10)
При поступлении		
Возраст, годы	58,8 ± 7,4	61,4 ± 7,8
Мужской пол	10 (91%)	7 (70%)
Курение	6 (55%)	6 (60%)
Ожирение	4 (36%)	4 (40%)
Артериальная гипертония	8 (72%)	8 (80%)
Дислипидемия	8 (72%)	7 (70%)
Сахарный диабет, 2-й тип	3 (28%)	4 (40%)
Предынфарктная стенокардия	4 (37%)	3 (30%)
Коронарный стаж больного, мес	29±51	35,5±22
ЧСС (3-и сутки), уд/мин	90±22	74±12
ЧСС (через 6 мес), уд/мин	71±8,2	62,7±15,5*
Инфаркт-связанная коронарная артерия (ПНА/ДА)	11(100%)	10 (100%)
1-/2-/3-сосудистое поражение коронарных артерий	8(72%)/3(28%)/0(0%)	9(90%)/1(10%)/0(0%)
Тромболизис + чрескожное коронарное вмешательство	8 (72%)	5 (50%)
Время реперфузии, ч	5,3 ± 4,6	4,8 ± 2,25
Время реперфузии – первые 3 ч	5 (44%)	3 (30%)
Время реперфузии – 3–6 ч	3 (28%)	4 (40%)
Время реперфузии – после 6 ч	3 (28%)	3 (30%)
Полная реваскуляризация	7 (63%)	9 (90%)
ОСН при поступлении	11 (100%)	10 (100%)
Через 6 мес		
Комбинированная конечная точка	7 (63%)	5 (50%)
Смерть	0	0
Острый ИМ (рецидив)	0	1 (10%)
ХСН > I ФК	2 (19%)	5 (50%)
Стенокардия напряжения >I ФК	6 (54%)	4 (40%)

Примечание: * - $p < 0,05$ – значимость различий между группами, ДА – диагональная артерия, ИМ – инфаркт миокарда, ОСН – острая сердечная недостаточность, ПНА – передняя нисходящая артерия, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений.

ния. Стоит отметить, что в этой группе соотношение

ММП9/ТИМП1 намного ниже на 3-и и 7-е сутки, чем в группе с применением доксициклина ($p < 0,05$) (таб.4).

При сравнении данных ультразвукового исследования сердца в группах с/без назначения доксициклина, отмечено, что показатели КДО и КСО ЛЖ были значимо больше в группе с дополнительным назначением доксициклина. Несмотря на то, что значимой динамики этих показателей в группах не выявлено, КДО ЛЖ в группе с назначением доксициклина был значимо больше в точке Т5, а КСО в точке Т3-5. Однако дельты КДО в группах в ранний и отдаленный период не значимо не различались: $25,9 \pm 37,9\%$ (у 50 % отмечено увеличение КДО относительно Т1 к Т5 более, чем на 20 %) в группе с назначением доксициклина против $9,5 \pm 16\%$ (у 43 %) к 6-ти месячному периоду наблюдения, $12,5 \pm 26,6\%$ (у 33 %) против $6,5 \pm 12\%$ (у 29 %) к 14-м суткам. Величины КСО также были сопоставимы, в группе с назначением доксициклина $26 \pm 38\%$ (у 50 %) против $33 \pm 40\%$ (57 %). Среди показателей, отражающих сократимость ЛЖ отмечена значимо большая ФВ ЛЖ в точке Т2 и Т5 в группе со стандартной терапией, меньшая величина ИНЛС отмечена в этой группе в те же временные промежутки, а также в точке Т1. Новый показатель 2D глобальная продольная деформация был значимо ниже, а соответственно лучше, в течение всего периода наблюдения в группе только со стандартной терапией. ФВ выросла в этой группе к точке Т3, а 2D глобальная продольная деформация к точке Т4. Ротационные показатели в группе со стандартной терапией были также лучше. Базальная ротация в точке Т2 и Т5 значимо меньше, а соответственно лучше. Напротив, апикальная ротация была значимо выше в точке Т4 и Т5, что также указывает на то, что ротационные характеристики в этой группе были лучше.

Для множественной регрессионной модели были взяты в учет время все вышеописанные маркеры деградации межклеточного матрикса, ММП-2, 3, 9, ТИМП1, С-концевой телопептид у пациентов с применением доксициклина. По результатам анализа выявлено наличие взаимосвязи ЛЖР с уровнем ММП-3 ($p = 0,036$) в точке Т1.

Роль ММП-9 и ММП-2 в процессе развития неблагоприятного ЛЖР подтверждена, как результатами экспериментальных, так и клинических исследований [8-13]. Проанализирована и их динамика в разные временные

Таблица 4

Динамика ММП-2, 3, 9, ТИМП1, С-концевого телопептида, СРБ, ИЛ1β в зависимости от приема доксициклина в ранний и отдаленный периоды после ИМ (n=21)

Маркер	Т1		Т2		Т3		Т4		Т5	
	Докси+	Докси-	Докси+	Докси-	Докси+	Докси-	Докси+	Докси-	Докси+	Докси-
ММП-2 (нг/мл)	223±92	229±78	168±48	223±72	230±87	216±101	232±83	235±52	242±57	301±143μ
ММП-3 (нг/мл)	25 4–61	6,7 2,8–34	–	–	27* 6,8–68	9 8–68	43 9–108	15 9–108	53γ 5,7–33,5	29 5,8–33
ММП-9 (нг/мл)	1035 123–2090	319 123–2090	909,7 63–1600	400 65–1600	536,2 34–809	219 8–808	353,3 6–277	182 6–277	831 17–2066	125γ 38–367
ТИМП1 (нг/мл)	1231±387	876±411	1026±218	817±170	1044±343	827±305	1046±316	978±344	878±265	752±152
ММП9/ТИМП1	0,9±0,6	0,6±0,4	1,0±0,9	0,2±0,1**	0,8±0,5	0,2±0,2**	0,7±0,8	0,1±0,1	0,6±0,5	0,2±0,2
С-конц.тел. (нг/мл)	0,6±0,6	0,4±0,2	0,4±0,2	0,5±0,3	0,4±0,3	0,5±0,2	0,4±0,2	0,6±0,3	0,2±0,1γ,τ,μ	0,4±0,3

Примечание: * - $p < 0,05$ - значимость различий между Т1 и Т3, γ - $p < 0,05$ - между Т1 и Т5; μ - $p < 0,05$ - между Т3 и Т5, τ - $p < 0,05$ - между Т2 и Т5, δ - $p < 0,05$ - между Т2 и Т4, ° - $p < 0,05$ - между Т3 и Т4, ** - $p < 0,05$ – между соответствующими группами. При нормальном распределении на первой строке ячейки представлены $M \pm \sigma$. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50-й процентиль), на второй – 5–95-й процентиля.

Динамика показателей стандартной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking в зависимости от назначения доксициклина ЛЖ (n = 21)

Показатели	T2 (3-и сутки)		T3 (7-е сутки)		T4 (14-е сутки)		T5 (через 6 мес)	
	Докси+ (n = 11)	Докси- (n = 10)	Докси+ (n = 11)	Докси- (n = 10)	Докси+ (n = 11)	Докси- (n = 10)	Докси+ (n = 11)	Докси- (n = 10)
КДО, мл	111,4±32,4	97,1±21,3	118,6±23,2	105,8±27,0	127,0±35,5	108,1±25,8	131,4±24,6	106,8±21,8μ
КСО, мл	52,6±11,4	45,8±19,4	60,9±14,8	45,0±17,7μ	61,4±16,9	43,9±15,1μ	67,0±16,5φ	46,0±13,0μ
ФВ ЛЖ, %	51,5±5,8	53,8±12,3	48,5±9,2	58,4±10,4μ*	51,2±8,3	59,8±9,9	48,1±7,2	57,3±8μ
ИНЛС, баллы	1,7±0,3	1,3±0,4μ	1,6±0,2	1,4±1,3μ	1,5±0,2	1,3±0,3	1,6±0,3	1,3±0,2μ
GLS, %	-8,9±1,7	-12,8±3,1μ	-9,7±1,9	-13,8±3,9μ	-9,4±1,4	-14±3,9μ#	-9,9±1,7	-12,9±3,4μ
Basal Rot, °	-7,8±2,8	-4,3±2,7μ	-6,6±3,1	-4,1±4,1	-5,6±2,5	-4±3,1	-8,1±4,2	-3,5±3,9μ
Apical Rot, °	7,5 0,8–13,9	9,6 0,5–12,7	7,1 3,7–12,2	8,4 5,7–13,5	6,9 1,8–9,6	8,8μ 5,3–17,4	2,1 -1,2–10,3	10,2μ δ φ 4,9–19,1
Twist, °	23,1±23,7	11,9±5,9	13,3±3,4	12,3±4,9	10,3±4,9	12,9±4,5	10,8±6,1	13,5±3,5

Примечание: * значимость различий между T1 и T2 в соответствующих группах при $P < 0,05$, # между T1 и T3, γ между T1 и T4; δ между T1 и T5, φ между T3 и T4, ϕ между T3 и T5, μ достоверность различий между группами ЛЖР+ и ЛЖР- в соответствующие сутки. При нормальном распределении на первой строке ячейки представлены $M \pm \sigma$. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50-й процентиль), на второй – 5–95-й процентиля.

промежутки, отмечено значимое снижение в ранний постинфарктный период. Наши данные отчасти подтверждают ранее полученные результаты. Выявлено наличие взаимосвязи КДО ЛЖ и ММП-9 в 6-ти месячном периоде наблюдения, а также значимое снижение показателя уже к 7-м суткам. В нашем исследовании в большинстве случаев использовалась фармакоинвазивная стратегия реваскуляризации КА, что, вероятно, оказывает значимую роль в отсутствии влияния доксициклина на уровень ММП-9. В ранее проведенных исследованиях, пациентам было проведено первичное ЧКВ, без предшествующей тромболитической терапии [7]. Известно, что активация про-ММР-9 происходит при участии системы активатор пламиногена/плазмин [17, 18], соответственно у пациентов с применением тканевых активаторов пламиногена отмечается активация ММП-9, в связи с этим и уровень ММП-9 в среднем по группе в нашей выборке выше, чем в предыдущих исследованиях [7]. И несмотря на то, что в группе с назначением доксициклина количество пациентов с проведенной ТЛТ не было значимо больше, этот факт обращает на себя внимание. Стоит учитывать и тот факт, то доксициклин, связывая ионы Zn^{2+} и Ca^{2+} ММП, блокирует их синтез и активность [9], однако эндогенный ТИМП1, блокирующий ММП-9 также связывается с цинксвязывающими участками ММП [19]. Возможно, часть молекул доксициклина связывается с ТИМП1, тем самым, не оказывая прямого влияния на снижение фермента. Меньшее количество тканевого ингибитора протеиназы и большее количество самого фермента отмечено в группе с дополнительным назначением доксициклина, подобное соотношение наблюдается и в группе с повышением ММП-9 к 7-м суткам с наличием прямой связи с КДО ЛЖ в точке

T5. Изменение баланса в системе протеиназа/ингибитор может играть решающую роль в процессе развития неблагоприятного ЛЖР.

Динамики маркера ММП-2 и ее связи с показателями ультразвуковой диагностики сердца не выявлено, что также противоречит ранее полученным данным. Назначение дополнительной терапии доксициклином ингибирует рост ММП-2, начинающийся с 7-х суток.

Данные об участии ММП-3 в развитии неблагоприятного ЛЖР являются более многообещающими согласно результатам нашего исследования [20]. Отмечено повышение маркера, как в общей группе к 7-м суткам, так и в группе с повышением МММ-9 к 7-м суткам. Причем на этот маркер доксициклин не оказывает никакого влияния, он продолжает повышаться, и к 6-ти месячному периоду наблюдения, и наряду с ММП-9 коррелирует с величиной КДО ЛЖ. Участие ММП-3 в развитии неблагоприятного ЛЖР и отсутствие влияния доксициклина на этот маркер было подтверждено данными множественной регрессионной модели у пациентов с назначением доксициклина.

Значимое снижение С-концевого телопептида в группе с назначением доксициклина к точке T5, подтверждает, что доксициклин ускоряет процесс распада коллагена I типа, однако на развитие ЛЖР выраженного воздействия не оказывает.

Интересным представляется и тот факт, что при сравнительном анализе групп, у пациентов с назначением доксициклина отмечена большая величина объемных показателей ЛЖ, как в ранний, так и в отдаленный период. Хотя прирост КДО к 6-му месяцу в группах значимо не различался, что отличается от данных предыдущих исследований, отражающих успешный опыт применения

препарата в отношении его влияния на неблагоприятное ЛЖР [7]. Стоит отметить, что и показатели отражающие сократительную способность миокарда ЛЖ, такие как ФВ ЛЖ, ИНЛС, 2D глобальная продольная деформация в группе со стандартной терапией были лучше, отмечено их улучшение в ранний постинфарктный период – в виде увеличения ФВ и снижения абсолютного значения 2D глобальной продольной деформации. Новый метод 2D speckle tracking эхокардиография позволяет оценить сложную биомеханику сердца, в том числе ее ротационные характеристики, ведь как известно сердце во время сокращения совершает скручивающее движение, отмечается поворот основания сердца относительно верхушки [15, 21]. Показатели ротации также в группе со стандартной терапией были значимо лучше, показатель базальной ротации значимо ниже, что указывает на меньшую вовлеченность основания сердца в поддержании насосной функции сердца, а апикальной ротации, напротив больше, что указывает на меньшее влияние острой трансмуральной ишемии на этот показатель [21–25].

Существуют два диаметрально противоположных результата относительно пользы дополнительного назначения ингибиторов ММП у пациентов с ИМспСТ в ранний постинфарктный период [7, 14]. Несмотря на то, что данные исследования ТИРТОР являются многообещающими, результаты наших исследований указывают на большую практическую значимость исследования PREMIER. Безусловно, в нашем исследовании присутствуют ограничения в виде небольшой выборки, учета не всех существующих ТИМП. Применение фармако-инвазивной стратегии ИМспСТ также вносит свой вклад в результаты исследования. Однако, утверждение о пользе назначения доксициклина в ранний постинфарктный период требует дальнейшего более глубокого и многопланового анализа.

Заключение

Назначение адьювантного курса терапии доксициклином у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST подавляет активность ММП-2, и напротив повышает активность ММП-3 с 7-х суток к 6-ти месячному периоду наблюдения. Отмечено значимое снижение интенсивности распада коллагена I типа к 14-м суткам. Отсутствие влияния терапии доксициклином на уровень ММП-9 и развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка подтверждается данным эхокардиографии.

Литература / References

1. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: pattern of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*. 2002(106):2351–57. DOI: 10.1161/01.cir.0000036014.90197.fa.
2. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990(81):1161–172. DOI: 10.1161/01.cir.81.4.1161.
3. Марков ВА, Рябов ВВ, Вышлов ЕВ, Рябова ТР, Шурупов ВС, Оюнаров ЭО, Демьянов СВ, Максимов ИВ.

Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. Томск : STT;2014.244 с. [Markov VA, Ryabov VV, Vyshlov EV, Ryabova TR, Shurupov VS, Oyunarov EO, Demyanov SV, Maksimov IV. Postinfarction heart remodeling after acute myocardial infarction and pharmacoinvasive reperfusion and enhanced external counterpulsation. Tomsk: STT;2014.244 p. (In Russian)]

4. Керчева МА, Рябов ВВ, Рябова ТР, Карпов РС. Динамика показателей стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал*. 2016(2):43-47. [Kerchva MA, Ryabov VV, Ryabova TR, Karpov RS. Dynamics in parameters of standard and 2D speckle tracking echocardiography in patients with acute primary anterior STEMI. *The Siberian Medical Journal*. 2016(2):43-47. (In Russian)]

5. Joyce E, Leong DP, Debonnaire P, Katsanos S, Boden H, Schalij MJ, Marsan NA, Bax JJ, Delgado V. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2013(7):74–81. DOI: 10.1161/circimaging.113.000982.

6. Leitman M, Lysyansky P, Sidenkos S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004(17):1021–1029. DOI: 10.1016/j.echo.2004.06.019.

7. Cerisano G, Buonamici P, Valenti R, Sciagrà R, Raspanti S, Santini A, Carrabba N, Dovellini EV, Romito R, Pupi A, Colonna P, Antoniucci D. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIPTOP trial. *European Heart Journal*. 2013(35):184–191. DOI: 10.1093/eurheartj/eh420.

8. Kelly D, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Khan S, Samani NJ, Squire LB. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *European Heart Journal*. 2007(28):711–718. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm003.

9. Webb CS, Bonnema DD, Ahmed SH, Leonardi AH, McClure CD, Clark LL, Stroud RE, Corn WC, Finklea L, Zile MR, Spinale FG. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling. *Circulation*. 2006(114):1020–1027. DOI: 10.1161/circulationaha.105.600353.

10. Cheung PY, Sawicki G, Wozniak M, Wang W, Radoski MW, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia/reperfusion injury in the heart. *Circulation*. 2000(101):1833–1839. DOI: 10.1161/01.cir.101.15.1833.

11. Matsumura S, Iwanaga S, Mochizuki S, Okamoto H, Ogawa S, Okada Y. Targeted selection or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005(115):599–609. DOI: 10.1172/jci22304.

12. Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal FJ. Tetracycline: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *The American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2010(539):539–548. DOI: 10.1152/ajpcell.00047.2010.
13. Ducharme A, Frantz S, Aikava M, Rabkin E, Lindsey M, Rodhe LE, Schoen FJ, Kelly RA, Werb Z, Libby P, Lee RT. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000(106):55–62. DOI: 10.1172/jci8768.
14. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W, Brun J, Cusmano L, Krzeski P, Lyon R, Quinones M, Theroux P, Sydłowski D, Kim HE, Garcia MJ, Jaber WA, Weaver WD. Effect of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction. Results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006(48):15–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.055.
15. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Koliás TJ, D'Hooge J, Aurigemma JP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal, Cardiovascular Imaging*. 2015(16):183–193. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184.
16. Гланц С.А. Медикобиологическая статистика. : Практика;1998.459 с. [Glanz SA. Primer of biostatistics. : Practica;1998.459 p. (In Russian)]
17. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular Research*. 2006(69):562–573. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002.
18. Cauwe B, Van den Steen PE, Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2007(42):113–185. DOI: 10.1080/10409230701340019.
19. Герштейн ЕС, Кушлинский ДН, Адамян ЛВ, Терешкина ИВ, Лактионов КП. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в клиническом течении и прогнозе рака яичников. *Молекулярная медицина*. 2013(6):11–20. [Gershtein ES, Kushlinsky DN, Adamyan LV, Tereshkina IV, Laktionov KP. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in ovarian cancer clinical course and prognosis. *Molecular Medicine*. 2013(6):11–20. (In Russian)]
20. Турна АА, Тогузов РТ. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания. *Артериальная гипертензия*. 2009(5):532–538. [Tourna AA, Toguzov RT. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension*. 2009(5):532–538. (In Russian)]
21. Керчева МА, Рябов ВВ, Рябова ТР, Карпов РС. Динамика показателей стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2016(12):12–17. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-12-12-17. [Kercheva MA, Ryabova TR, Ryabov VV, Karpov RS. Heart hemodynamics in early period of acute ST elevation anterior myocardial infarction by 2D speckle tracking echocardiography. *Russian Journal of Cardiology*. 2016(12):12–17. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-12-12-17. (In Russian)]
22. Павлюкова ЕН, Кужель ДА, Матюшин ГВ. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015(11):68–78. [Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV. Left ventricular rotation, twist and untwist: physiological role and clinical relevance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015(11):67–78. DOI: 10.20996. (In Russian)]
23. Kercheva M, Ryabova T, Ryabov V, Karpov R. Intraobserver reproducibility of parameters of standard and 2D speckle tracking echocardiography, dynamics of global longitudinal strain in patients with acute primary anterior STEMI. *AIP Conference Proceedings*. 2015(1688):030017-1-030017-5. DOI: 10.1063/1.4936012.
24. Kercheva MA, Ryabova TR, Ryabov VV, Karpov RS. Dynamics of 2D Speckle Tracking Echocardiography Parameters after Primary Anterior ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2016(6):63–73.
25. Bertini M, Mollema SA, Delgado V, Antoni ML, Ng AC, Holman ER, Boriani G, Schali J, Bax JJ. Time course of global left ventricular strain after acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2010(31):2006–2013. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq198.

Сведения об авторах

Керчева Мария Анатольевна, аспирант, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, ул. Киевская, 111а; тел. +79095391898; e-mail: tmkelka06@rambler.ru

Рябова Тамара Ростиславовна, к.м.н., Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, ул. Киевская, 111а; e-mail: rrttom2@rambler.ru

Гусакова Анна Михайловна, научный сотрудник, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, ул. Киевская, 111а; e-mail: mag_a@mail.ru

Рябов Вячеслав Валерьевич, д.м.н., профессор, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии; адрес: Российская Федерация, 634009, г. Томск, ул. Киевская, 111а; Сибирский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес: Российская Федерация, 634055, г. Томск, Московский тракт, 2; Национальный исследовательский Томский государственный университет, лаборатория трансляционной и клеточной молекулярной медицины; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, пр. Ленина 36; e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

Author information

Mariya A. Kercheva, Postgraduate Student, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Cardiology; Address: 111 a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634009; Phone: +79095391898; e-mail: tmkelka06@rambler.ru

Tamara R. Ryabova, Cand.Med.Sci., Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Cardiology; Address: 111 a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634009; e-mail: rrttom2@rambler.ru

Anna M. Guskova, Researcher, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Cardiology; Address: 111 a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation; e-mail: mag_a@mail.ru

Vyacheslav V. Ryabov, Dr.Med.Sci., Professor, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Cardiology; Address: 111 a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634009; Siberian Medical University; Address: 2, Moscow Tract, Tomsk, Russian Federation 634055; National Research Tomsk State University, Laboratory of Translational and Cellular Molecular Medicine; Address: 36, Lenin Str., Tomsk, Russian Federation 634050; e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

Поступила 09.03.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.