

## Ийлдсийн MMP-9, oxLDL ба C урвалж уургийн түвшингээр титэм судасны хатуурлын хүндрэлийг үнэлэх нь

Сумъяа Ц.<sup>1</sup>, Одхүү Э.<sup>1</sup>, Цогтсайхан С.<sup>1</sup>, Зоригоо Ш.<sup>2</sup>, Мөнхзол М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль, Эмзүй, Био-Анагаахын сургууль

<sup>2</sup>"Улаанбаатар Сонгодо" Эмнэлэг, Зүрх Судасны тасаг

e-mail: sumiyamgl@gmail.com

### Abstract

#### To study other biomarkers that assess during myocardial infarction

Sumiya Ts.<sup>1</sup>, Odkhuu E.<sup>1</sup>, Tsogtsaikhan S.<sup>1</sup>, Zorigoo Sh.<sup>2</sup>, Munkhzol M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mongolian National University of Medical Science

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular disease, "Ulaanbaatar-Songdo" Hospital

**Background.** When the coronary atherosclerotic plaque becomes vulnerable, a thrombus develops on that ruptured plaque and then occludes the coronary artery, which causes an acute blood deficiency in the downstream myocardium.

Furthermore oxLDL (oxidized Low Density Lipoprotein) is involved in the coronary atherosclerotic plaque pathogenesis, MMP-9 (Matrix Metalloproteinase-9) enzymes plays role during the plaque rupture and CRP (C Reactive Protein) has a prognostic value in myocardial infarction.

**Objective.** To determine the involvement of oxLDL, MMP-9, CRP markers in the pathogenesis of myocardial infarction, to study their involvement in the injury of the myocardium and to evaluate the complications.

**Material and Methods.** The study was conducted using case-control design. The main inclusion criteria of the 40 case groups are that the patient should have a ruptured coronary atherosclerotic plaque, confirmed by clinical symptom, ECG, serum troponin I, and coronary angiography. Also 40 patients with coronary stenosis or chronic occlusion without ruptured plaque were included in the control group.

Serum MMP-9 enzyme and oxLDL titers were determined by ELISA according to the manufacturer's recommended protocol. Additionally CRP was measured by full-automated analyzer. We used CIIS (cardiac infarction injury score) by ECG and Gensini score system (Coronary Angiographic Scoring System) for assessing the severity of coronary heart disease.

**Results.** Serum MMP-9, oxLDL levels ( $p < 0.001$ ) in the case group (MMP-9  $0.396 \pm 0.155$  ng/ml; oxLDL  $1.411 \pm 0.099$   $\mu$ g/ml) were more than in the control group (MMP-9  $0.223 \pm 0.087$  ng/ml; oxLDL  $1.332 \pm 0.163$   $\mu$ g/ml).

The logistic analysis shows that MMP-9, oxLDL, CRP (MMP-9 OR=0.985,  $p < 0.001$ ; oxLDL OR=0.011,  $p < 0.05$ ; CRP OR=0.041,  $p < 0.005$ ) may play a role in the pathogenesis of the plaque rupture.

Serum MMP-9 enzyme level was directly correlated with Gensini score ( $r = 0.552$ ,  $p < 0.01$ ), CIIS ( $r = 0.340$ ,  $p < 0.01$ ) and CRP ( $r = 0.321$ ,  $p < 0.01$ ) titers.

Furthermore, serum MMP-9 enzyme increases with accordance of severity of the myocardium injury with the statistical significance ( $p < 0.01$ ): the borderline abnormality group (CIIS < 10,  $0.227 \pm 0.099$  ng/ml), possible injury (CIIS 10-15,  $0.317 \pm 0.132$  ng/ml), probable injury (CIIS > 15,  $0.376 \pm 0.132$  ng/ml) groups. MMP-9 levels were significantly higher in the probable injury group patients (CIIS > 15) compared to the possible injury group patients (CIIS 10-15) ( $p < 0.001$ ).

ROC Curve analysis shows that MMP-9 enzyme levels variance (area=0.87,  $p < 0.001$ ) are more than other biomarkers making it a diagnostically beneficial for the coronary atherosclerotic plaque rupture (CRP area=0.733,  $p < 0.001$ , oxLDL area=0.635,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Serum MMP-9, oxLDL and CRP are significantly involved in the pathogenesis of coronary atherosclerotic plaque rupture in the myocardial infarction.

**Key words:** Matrix metalloproteinase-9, oxLDL, CRP, plaque rupture, coronary angiography

Pp. , Tables 3, Figures 3, References 16

**Оршил.** Дэлхий нийтэд нас баралтын тэргүүлэх шалтгаанд зүрх судасны өвчин (48%), тэр дундаа дийлэнх хувь нь (45%) титэм судасны эмгэг болдог ажээ [1]. Харин Монгол оронд 2014 онд хүн амын нийт нас баралтын 34.3% нь зүрх судасны тогтолцооны өвчний шалтгаантай (10000 хүн амд 19.1), ялангуяа зүрхний ишеми өвчний улмаас нас барах нь дээрх тохиолдлын 43%-ийг дангаараа эзэлж байлаа [2]. Зүрхний ишеми болон шигдээсийн эмгэгжамын гол өөрчлөлт нь титэм судасны хатуурлын товруу хагарч, тромб хэлбэржих эмгэг үйл явц юм. Тромб үүссэнээр зүрхний булчингийн цусан хангамж цочмоогоор хомсдон, улмаар булчин гэмтэж зүрхний тогтворгүй бах, шигдээс, гэнэтийн нас баралтанд ч хүргэж болно [3].

Сүүлийн үед, судлаачид товруу хагарах эмгэг үйл явцыг түүнд агуулагдах БНЛП аутоантиген болж хэлбэржих болон хөөмөл эсээс ялгарах Матрикс Металлопротеиназ-9 (MMP-9) ферментийн үйлдэлтэй холбон тайлбарлах болсон. Хүний биед нийт антиоксидантын хэмжээ буурч, хэт исэлдэлт эрчимжихэд титэм судасны хатуурлын товруунд агуулагдах БНЛП исэлдэж, oxLDL ихээр үүсэн, аутоантиген болон ялгаран хөгжинө. Улмаар oxLDL өвөрмөц anti-oxLDL аутоэсрэгбие ихээр нийлэгшдэг [4].

Дархлааны болон үрэвслийн урвалын нөлөөгөөр хөөмөл эсээс эсийн гаднах матриксийг задлах үүрэгтэй MMP-9 ферментийн нөлөөгөөр [5] эластин, желатин ба IV хэлбэрийн коллаген задрахаас гадна уг ферментийн тусламжтайгаар anti-oxLDL аутоэсрэгбие титэм судасны хатуурлын товруунд агуулагдах oxLDL-тэй холбогдож дархан бүрдэл үүсгэнэ. Цаашид эсрэгбие хамааралт дархлааны ба хавсаргын, хэт мэдрэгшлийн III хэлбэрийн урвал зэрэгцэн өрнөснөөр товруу хагарч судас хатуурлын хүндрэлд хүргэдэг хэмээн судлаачид тайлбарлажээ [6]. Ийлдсийн oxLDL ба MMP-9 түвшин титэм артерийн хатуурлын товрууны хүндрэлтэй шууд хамааралтай болохыг ч тогтоосон байна [7]. Мөн зүрхний тогтвортой байх, ялангуяа шигдээсийн үед цусны ийлдсэнд уг ферментийн агууламж ихэсдэг болон зүрхний шигдээсийн тавиланг С урвалж уургийн түвшингээр үнэлж болохыг тус тус тогтоожээ. Зарим судлаачид эдгээр маркерыг зүрхний шигдээстэй өвчтөний нас барах тавиланг үнэлэх оношлогооны үзүүлэлт ч хэмээн үздэг [8].

Зүрхний шигдээс, титэм судасны эмгэгийн хүндрэлийн эмгэгжамыг тайлбарлахад тромб хэлбэржих эмгэг үйл явцыг ийлдсийн MMP-9 фермент, oxLDL болон С урвалж уургийн түвшинтэй холбон судлах нь уг эмгэгийг оношлох,

эмчилгээний арга барилыг боловсруулах, хүндрэлийг үнэлэх ач холбогдолтой тул энэхүү судалгааны ажлыг хийлээ.

**Зорилго.** Титэм судасны хатуурлын үед ийлдсийн oxLDL, MMP-9, CRP агууламжийг тодорхойлон, зүрхний булчингийн гэмтлийн зэрэгтэй уялдуулан судалж, хүндрэлийг үнэлэх

**Материал, арга зүй.** Судалгааг эмнэлэгт суурилсан агшингийн аргаар, тохиолдол хяналтын судалгааны загвар ашиглан 2014 оны 02 дугаар сараас 2015 оны 4 дүгээр сард хийж гүйцэтгэсэн. Шашины нэрэмжит Улсын Гуравдугаар Төв Эмнэлгийн Зүрхний шигдээсийн тасаг, Улаанбаатар Сонгдо эмнэлгийн Зүрхний тасагт титэм судасны эмгэгийн улмаас ангиографийн шинжилгээнд орсон 100 өвчтөнийг хамруулав. Судалгааны үр дүнд нөлөөлөхүйц төөрөгдүүлэх хүчин зүйлсийг агуулсан, бусад эрхтэн системийн болон артерийн судасны үрэвсэлт эмгэгтэй өвчтөнийг хасаж, 80 хүнийг судалгаанд оролцууллаа.

**Тохиолдлын бүлэг.** Судалгаанд хамрагдагсдаас дараах шалгуур үзүүлэлтээр титэм судасны товруу хагарч, тромб хэлбэржин хүндрэл өгсөн хэмээн үзэж, тохиолдлын бүлэгт хамруулсан.

1. Титэм судасны цочмог хамшинжийн зовиур гэнэт илэрч, 2 цагаас илүү үргэлжилсэн.
2. Зүрхний цахилгаан бичлэгт зүрхний булчингийн цусан хангамжийн цочмог хомсдолын шинж илэрсэн (ST сегмент ба Т шүдний өөрчлөлт).
3. Зүрхний шигдээсийн маркер болох ийлдсийн тропонин I ихэссэн.
4. Титэм судасны ангиографийн шинжилгээнд титэм артери гэнэт бөглөрч, хүнд зэргийн нарийсал үүссэн.

#### **Хяналтын бүлэг**

1. Эмнэлзүйн зовиур ба өвчний түүхийн өгүүлэмжинд титэм судасны архаг эмгэгтэй (зүрхний ишеми өвчин, зүрхний тогтвортой бах г.м).
2. Зүрхний цахилгаан бичлэгт зүрхний цусан хангамжийн цочмог хомсдолын өөрчлөлт илрээгүй.
3. Зүрхний шигдээсийн маркер ийлдсийн тропонин I фермент ихсээгүй.
4. Титэм судасны ангиографийн шинжилгээнд титэм артерийн судсанд цочмог хүнд зэргийн нарийсал, бөглөрөл үүсээгүй.

Зүрхний цахилгаан бичлэгийг Sciller AT ECG багаж ашиглаж стандарт 12холболтоор хийсэн. Зүрхний шигдээсийн гэмтлийн оноог (CIIS-Cardiac Infarction Injury Score) стандарт үнэлгээний [9]

дагуу тооцов (Хүснэгт 1). CIIS оноо тооцох нь зүрхний булчингийн шигдээсийн гэмтлийн зэргийг үнэлэхэд мэдрэг чанар 85%, өвөрмөц чанар 95% хэмээн үздэг.

### Зүрхний цахилгаан бичлэг ба CIIS оноо

**Table 1. Cardiac Infarction Injury Score  
Classifier for Practical Visual Coding of Electrocardiograms (1)**

Component	Lead	Feature	Threshold	Score
1	aVL	Q duration in seconds (measured to nearest threshold)	Q absent	5
			0.010	1
			0.020	3
			0.030	9
			0.040	10
0.050	12			
2	aVL	T amplitude in mm, If T negative add 2 points for each mm	≤0.5 or ≥3	3
3	-aVR	R amplitude in mm = R (subtract 1 point for each mm)	-1	-R
4	-aVR	T amplitude (positive phase) in mm. Subtract 2 additional points for each mm exceeding 4	0	6
			1	3
			2	0
			3	-2
4	-5			
5	II, aVF	Largest Q:R amplitude ratio	≥1/20	12
6	III, -aVL	Largest Q duration in seconds	≥0.040	5
7	III	T amplitude (negative phase) in mm	>1	5
8	V1	T amplitude (positive phase) in mm	>2	5
9	V2	R amplitude in mm	<3 or	5
			≥14	
10	V2	T amplitude (negative phase) in mm	≥1/4	5
11	V3	Q:R amplitude ratio	>1/20	9
12	V5	S amplitude in mm	<2	5

The amplitudes are measured in standard millimeters (1 mm = 0.1mV). Absolute values of negative amplitudes are used. The T amplitude (positive and negative phase) is measured as the absolute value of the largest deflection above and below the PR baseline in a window spanning from 80 msec after the end of QRS to the end of T (see appendix). CIIS severity levels: level A, CIIS 20, probable injury; level B, CIIS 15, possible injury; level C, CIIS 10. Borderline abnormality.

### Титэм судасны ангиографи

Хагалгааны талбайг зохих журмаар ариутгаж, шууны ба гуяны артерийг сельденгерийн зүүгээр хатгасан. Хатгасан хэсэгт 6F хэмжээтэй интродюсер байрлуулж, чиглүүлэгчийн тусламжтайгаар баруун титэм артерийг JR катетер, зүүн титэм артерийг JL катетер ашиглаж сэтгүүрдэв. Рентген туяа шингээгч тодосгогч бодисыг катетерийн тусламжтайгаар баруун, зүүн титэм артерит шахаж, рентген хяналт дор стандарт байрлалаар зураг авч оношилгоо хийсэн. Оношилгооны тусламжтайгаар баруун, зүүн титэм артерийн нарийсал, бөглөрлийг зурган дээр үнэлгээ өгч, судсан дотуурх эмчилгээ шаардлагатай эсэхийг тодорхойллоо. Хэрвээ эмчилгээ хийх шаардлагатай бол нарийсал, бөглөрлийг зохих баллоноор тэлэлт хийн,

тохирох стентийг тавьж, эмчилгээний ажилбарыг хийж гүйцэтгэв.

### Gensini оноо

Баруун, зүүн титэм артерийн ангиографийн зургаар тухайн хэсэг дэх нарийсал судасны аль хэсэгт байгааг тодорхойлж оноогоор үнэлэв. Үүний дараа Gensini оноо ашиглан, титэм артерийн эмгэгийн хүндийн зэргийг тооцсон (Зураг 1). Жишээ нь: баруун титэм артерийн дунд хэсэгт 50% нарийсалтай, ховдол хоорондын уруудах салаанд 75% нарийсалтай бол Gensini оноо=2 (баруун титэм артери-50%) x 1 (баруун титэм артерийн дунд хэсэг)+ 2.5 (ховдол хоорондын уруудах салааны ойрын хэсэг) x 4 (ховдол хоорондын уруудах салааны нарийсал-75%)=2x1 + 2.5x4= 2 + 10 = 12, Gensini оноо = 12

Ийлдсийн MMP-9, oxLDL, CRP Титэм судасны ангиографийн оношилгоо, эмчилгээнд орсон өвчтөний захын венийн судаснаас 5мл орчим цус авсан. Цусыг центрифугт 1000грт эргэлтийн хурдтайгаар 15 минут тунгааж, ийлдсийг ялган авч -20°C хэмд шинжилгээ хийх хүртэл хадгалсан. Ийлдсийн MMP-9 ферментийг Quantikine

ELISA(R&D Systems 2014), oxLDL хэмжээг (OxiSelectHuman Oxidized LDL,Cell Biolabs) ELISA цомог ашиглан, үйлдвэрлэгчийн санал болгосон протоколын дагуу стандарт муруйг ашиглаж титрийг хэмжив. С урвалж уургийг автомат анализатороор (Abbott's automated analyzer, AxSYM MEIA 3rd Generation) тодорхойлов.

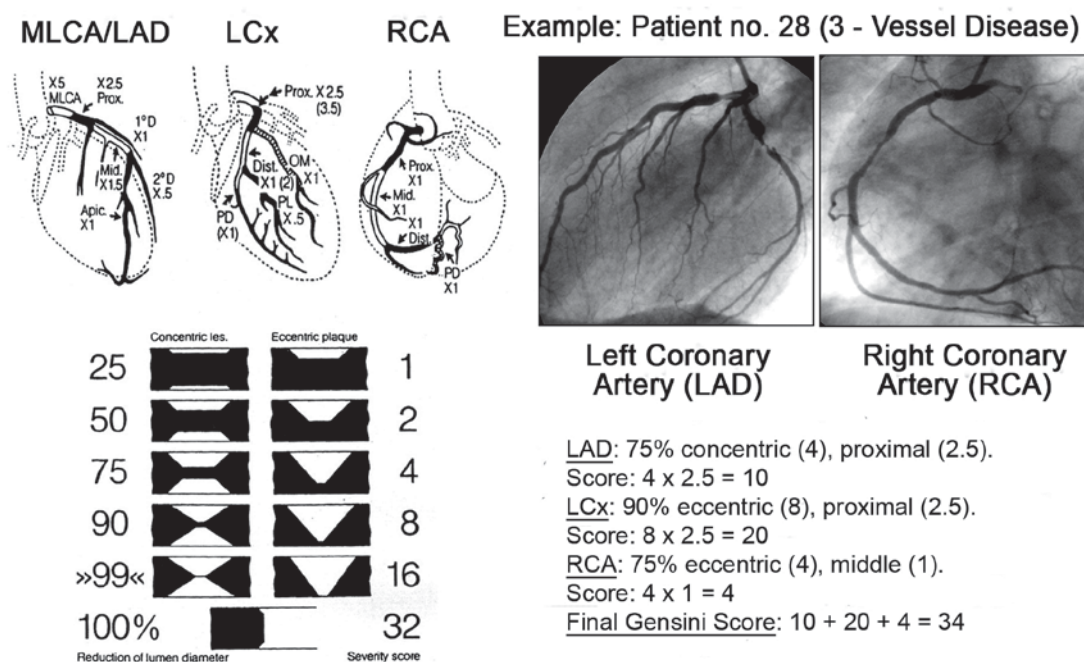


Figure 1. Method to calculate Gensini score

**Статистик боловсруулалт**

Дээрх судалгааны үр дүнг SPSS-21 программын тусламжтайгаар дундаж, стандарт хазайлт, Anova

тест, Logistic регресс, box plot, roc curve шинжилгээг хийж боловсруулалт хийсэн. Статистик үнэн магадлалыг p<0.05 байхад авч үзэв.

**Үр дүн:**

Table 2. Mean and standard deviation for each group's variables

Variables	Case group n=40	Control group n=40
Age	57.6±9.89	58.8±12.6
Smoking index, pack/day	32.8±15.5	30.2±17.1
Physical activity	13.4±14.0	12.6±14.4
Body mass index, kg/m2	34.1±43.4	27.1±4.7
Heart rate, /min	75.3±12.7	71.1±11.1
Systolic blood pressure, mm Hg	124.4±19.2	126.5±19.8
Diastolic blood pressure, mm Hg	77.3±14.3	77.3±14.3
CIIS score	17±6.4	10.8±6.2
Gensini score	49.5±35.4	8.84±14.3
MMP-9, ng/ml	0.396±0.155	0.223±0.087
oxLDL, µg/ml	1.411±0.099	1.332±0.163
CRP,mg/l	2.187±1.118	0.167±0.031

### Ерөнхий үзүүлэлт

Судалгааны тохиолдлын бүлэгт 40 (50%), хяналтын бүлэгт 40 (50%), нийт 80 хүн хамрагдагсан ба тэдгээрийн дундаж нас  $58.2 \pm 11.27$  байв. Тохиолдол ( $57.6 \pm 9.89$ ) ба хяналтын ( $58.8 \pm 12.6$ ) бүлгийн хүмүүс насны хувьд ойролцоо байлаа. Тамхидалтын индекс, хөдөлгөөний идэвх, биеийн жингийн индекс, зүрхний цохилтын тоо, систолын даралт, диастолын даралт зэрэг үзүүлэлтийн хувьд тохиолдол ба хяналтын бүлгүүдэд статистик ялгаатай өөрчлөлт ажиглагдсангүй ( $p > 0.05$ ), (Хүснэгт 2).

Тохиолдлын бүлгийн MMP-9 ( $0.396 \pm 0.155$  ng/ml), oxLDL ( $1.411 \pm 0.099$   $\mu$ g/ml), CRP ( $2.187 \pm 1.118$ ) агууламж хяналтын бүлгийнхээс (MMP-9  $0.223 \pm 0.087$  ng/ml; oxLDL  $1.332 \pm 0.163$   $\mu$ g/ml; CRP  $0.167 \pm 0.031$  mg/l) тус тус их тодорхойлогдсон ( $p < 0.001$ ).

Ийлдсийн MMP-9 ферментийн түвшин нь Gensini оноо ( $r = 0.552$ ,  $p < 0.01$ ), зүрхний булчингийн шигдээсийн гэмтлийн оноо ( $r = 0.340$ ,  $p < 0.01$ ) болон CRP ( $r = 0.321$ ,  $p < 0.01$ ) агууламжтай тус тус шууд, дунд зэргийн хамааралтай байлаа. Судалгаанд хамрагдагсдад CIIS оноог тооцоход зүрхний булчингийн шигдээсийн ишемийн гэмтэлтэй 24 (CIIS  $< 10$ ), шигдээстэй 22 (CIIS 10-15), шигдээсийн хүнд зэрэгтэй 34 (CIIS 15 $<$ ) тохиолдол хамрагдсан. Эдгээр 3 бүлэгт MMP-9 ферментийн түвшинг тодорхойлж үзэхэд булчингийн шигдээсийн гэмтлийн хүндийн зэрэг нэмэгдэхийн хэрээр уг ферментийн агууламж ч мөн ихсэх ( $p < 0.01$ ) зүй тогтол илэрч байсан бол ийлдсийн oxLDL, CRP уургийн түвшинд дээрхтэй ижил байдал ажиглагдсангүй ( $p > 0.01$ ).

Table 3. Coronary atherosclerosis stages and concentration of serum MMP-9 enzyme levels

Vascular changes or Number of vessels with stenosis	Case number n	Serum MMP-9 level ng/ml	p value
0 vessel	23	$0.245 \pm 0.086$	$p < 0.001$
1 vessel	32	$0.317 \pm 0.132$	$p < 0.001$
2 vessels	19	$0.348 \pm 0.157$	$p < 0.001$
3 vessels	6	$0.422 \pm 0.112$	$p < 0.001$

Судасны өөрчлөлтийн зэргээр нь судлахад титэм артерийн судасны өөрчлөлтгүй 23 (LM, LAD, LCx, RCA аль нэг судсанд хүнд зэргийн нарийсалгүй буюу  $< 75\%$  нарийсалтай), 1 судасны өөрчлөлттэй 32 (нэг судсанд  $> 75\%$  нарийсалтай), 2 судас өөрчлөлттэй 32 (2 судсанд  $> 75\%$  нарийсалтай),

3 судасны өөрчлөлттэй 6 (3 судсанд  $> 75\%$  нарийсалтай) тохиолдол тогтоогдсон (Хүснэгт-3). Эдгээр 4 бүлэгт ийлдсийн MMP-9, oxLDL титр судасны өөрчлөлт нэмэгдэх тусам ихэсч байв ( $p < 0.01$ ) (Зураг 2).

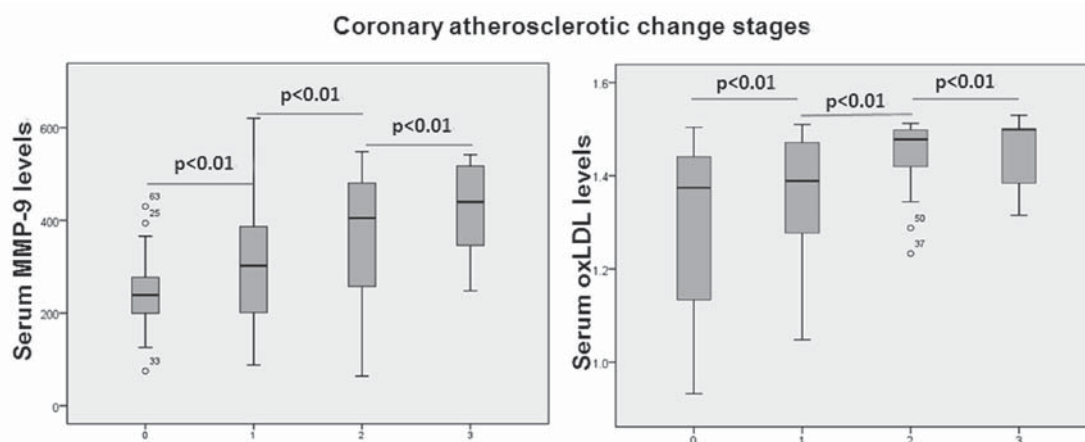


Figure 2. Serum oxLDL and MMP-9 levels at coronary atherosclerotic change group

Дээрх үр дүнгээс үндэслэн ийлдсийн MMP-9, oxLDL, CRP агууламж өөрчлөгдөх нь титэм судасны хатуурлын хүндрэлд эрсдэл болох эсэхийг Логистик регрессийн шинжилгээгээр үнэлсэн. Уг шинжилгээгээр ийлдсийн MMP-9, oxLDL, CRP агууламж нэмэгдэх нь титэм судасны товруу хагарч, тромб хэлбэржих хүндрэлийг үүсгэх хүчин зүйл болж байв (MMP-9 OR=0.985,  $p<0.001$ ; oxLDL OR=0.011,  $p<0.05$ ; CRP OR=0.041,  $p<0.005$ ). Дээрх биомаркеруудыг ROC curve шинжилгээгээр үнэлэхэд титэм судасны товруу хагарч, тромб хэлбэржих хүндрэлийг MMP-9 (area=0.87,  $p<0.001$ ) ферментийн агууламжийн ихсэлт илүүтэй илтгэж байна (CRP area=0,733,  $p<0.001$ , oxLDL area=0.635,  $p<0.05$ ) (Зураг 3).

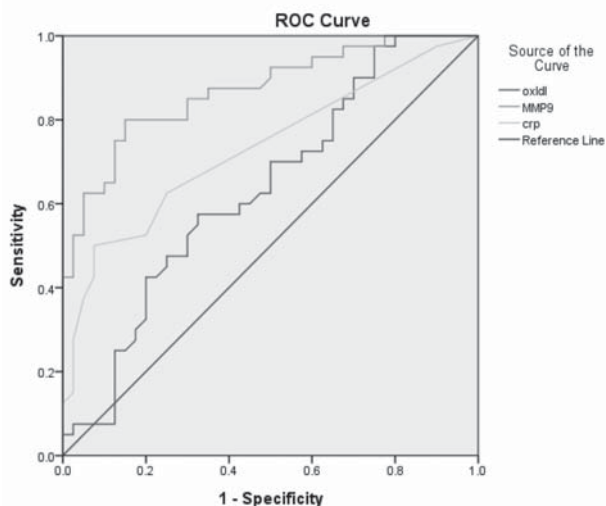


Figure 3. ROC curve analysis of Serum MMP-9, oxLDL, CRP

**Хэлцэмж.** Бидний судалгаанд хамрагдсан титэм судасны эмгэгтэй хүмүүсийн дундаж нас 58.2±11.27 байсан бол Yamashita Н [10] нарынхаар 65±10 жил, Huang [11] нарын судалгаагаар 63.5±9.2 жил байв. Бидний судалгаанд хамрагдагсдын дундаж нас эдгээр судлаачдынхаас 5-7 жил орчим эрт байгаа нь магадгүй, Монгол хүмүүс хоол хүнсэндээ амьтны гаралтай ханасан өөх тос түлхүү хэрэглэдэг, хэт исэлдэлт харьцангуй залуу наснаас эрчимждэг [12] зэргээс үүдэн oxLDL их үүсэх нөхцөлийг бүрдүүлдэг байж болох юм. Улмаар Монгол хүнд судас хатуурал эрчимтэй явагдаж, титэм судасны хатуурлын хүндрэл харьцангуй эрт буюу залуу насанд тохиолддог болохыг ч үгүйсгэхгүй.

Тамхидалт, артерийн даралт ихсэлт, хөдөлгөөний идэвх, биеийн жингийн индекс, нас, хүйс зэрэг титэм судасны эмгэгийн зарим эрсдэлт хүчин зүйлийг тодруулан судлахад тохиолдол, хяналтын бүлэгт бодит ялгаа ажиглагдсангүй. Энэ нь уг судалгаанд титэм судас бүтэц, үйл ажиллагааны

хувьд нэгэнт өөрчлөгдсөн эмгэгтэй хүмүүс хамрагдсантай холбоотой хэмээн үзэж байна. Мөн эдгээр эрсдэлт хүчин зүйл судасны эмгэг үүсэхэд эрсдэлт хүчин зүйл болох ч, харин товруу хагарч, тромб хэлбэржиж хүндрэхэд эмгэгжамын нөлөөгүй болохыг илтгэнэ.

Бидний судалгаагаар зүрхний шигдээсийн эмгэгжамын гол өөрчлөлт болох титэм судасны хатуурлын товруу хагарч, тромб хэлбэржих хүндрэлтэй тохиолдлын бүлэгт ийлдсийн MMP-9 (0.396±0.155ng/ml), oxLDL (1.411±0.099 µg/ml) хэмжээ хяналтын бүлгээс (MMP-9 0.223±0.087 ng/ml, oxLDL 1.332±0.163 µg/ml) статистик ялгаатай их ( $p<0.001$ ) тодорхойлогдсон нь Nicola Fiotti [13] ба Hajime Yamashita [10] нарын судалгааны үр дүнтэй дүйж байсан. Энэ үр дүн титэм судасны хатуурлын товруунд агуулагдах oxLDL (OR=0.011,  $p<0.05$ ) хөөмөл эс, макрофаг, үрэвслийн эсүүдийг идэвхжүүлж, улмаар MMP-9 (OR=0.985,  $p<0.001$ ) ферментийн нийлэгжлийг нэмэгдүүлсэнээр товруу хагарч, тромб хэлбэржих хүндрэлд хүргэдэг хэмээх бусад судлаачдын [10, 14] таамаглалтай нийцэж байсан.

Бид судалгааны үр дүнд тогтоосон ийлдсийн MMP-9, oxLDL, CRP хэмжээг ROC curve шинжилгээгээр үнэлэхэд титэм судасны хатуурлын товруу хагарч, тромб хэлбэржих хүндрэлийг оношлох маркер байх боломжтой. Ялангуяа ийлдсийн MMP-9 ферментийн агууламж нэмэгдэх нь хүндрэлийг оношлох гол маркер болохыг илтгэж байна (MMP-9 area=0.87,  $p<0.001$ ; CRP area=0,733,  $p<0.001$ ; oxLDL area=0.635,  $p<0.05$ ). Энэ нь Hajime Yamashita [10], Ya-chen Zhang [14], Srdjan Popović [15] нарын судалгааны үр дүнтэй ойролцоо байсан. Үүнийг титэм судасны хатуурлын хүндрэлийн эмгэгжамыг oxLDL нөхцөлдүүлж, товруу хагарах үйл явцыг MMP-9 фермент өрнүүлдэгтэй холбоотой хэмээн үзэж байна. Харин ийлдсийн CRP уургийн агууламж өөрчлөгдөх нь зүрхний булчингийн шигдээсийн үр дүнд үүссэн үрэвслийн эрчмийг илэрхийлдэг байх магадлалтай.

Бидний судалгаанд титэм артерийн судасны өөрчлөлтгүй 23 (LM, LAD, LCx, RCA аль нэг судсанд хүнд зэргийн нарийсалгүй буюу <75% нарийсалтай), 1 судасны өөрчлөлттэй 32 (нэг судсанд >75% нарийсалтай), 2 судас өөрчлөлттэй 32 (2 судсанд >75% нарийсалтай), 3 судасны өөрчлөлттэй 6 (3 судсанд >75% нарийсалтай) тохиолдол тус тус хамрагдсан (A. Kalela нар [16]-ын ангиллын дагуу). Гэмтсэн судасны тоо олширч, өөрчлөлт нэмэгдэх бүр ийлдсийн MMP-9 ферментийн агууламж ихсэж буй нь Wannakorn Phatharajaree [16] нарын судалгааны үр дүнтэй

дүйж байлаа. Мөн судасны өөрчлөлт нэмэгдэх бүрт ийлдсийн oxLDL түвшин ихэсч байгаа нь Ya-chen Zhang [14] нарын судалгааны үр дүнтэй ойролцоо ( $p < 0.001$ ) байв. Ийлдсэнд oxLDL түвшин ихсэх нь судасны өөрчлөлтийг, харин MMP-9 ферментийн агууламж нэмэгдэх нь судас хатуурлын хүндрэлийг илэрхийлэх үзүүлэлт болж байна.

**Дүгнэлт:** Титэм судасны хатуурлын товруу хагарч, тромбо хэлбэржин, улмаар зүрхний шигдээс үүсэх эмгэгжамд MMP-9, oxLDL, CRP (MMP-9 OR=0.985,  $p < 0.001$ ; oxLDL OR=0.011,  $p < 0.05$ ; CRP OR=0.041,  $p < 0.005$ ) бодитойгоор оролцож, нөлөөлөх хүчин зүйлс болж байна.

**Түлхүүр үг:** Матрикс металлопротеиназа-9, oxLDL, CRP, судас хатуурлын товруу, титэм судасны ангиографи

**Номзүй:**

1. WHO. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. 2011. p.28-31
2. Эрүүл Мэндийн Үзүүлэлт. Улаанбаатар; 2014. Хуудас 57-63
3. Toutouzias K., Benetos G., Karanasos A., Yiannis S. C., Andreas A. G., Tousoulis D. Vulnerable plaque imaging: updates on new pathobiological mechanisms. European Heart Journal. 2015 September;(36).
4. David P.H., Antonio M.G. Biological Relevance of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Arterial Diseases. The American Journal of Pathology. 2013 May; V(182).
5. Momiyama Y., Ohmori R., Tanaka N., Kato R., Taniguchi H., Adachi T. et al. High plasma levels of matrix metalloproteinase-8 in patients with unstable angina. Atherosclerosis. 2009 July;(209).
6. Juliano L.F., James L.O., Garcia C., Coelho O., Gidlund M, Maria H.S. Differences in human oxidized LDL autoantibodies in patients with stable and unstable angina. Journal of Autoimmunity. 2004 August; X(23).
7. Phatharajaree W., Phrommintikul A., Chattipakorn N. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction. Canadian Journal of Cardiology. 2006 June; XXIII(9).
8. Wu Hd., Bai X, Chen Dm., Cao Hy., Qin L. Association of Genetic Polymorphisms in Matrix Metalloproteinase-9 and Coronary Artery Disease in the Chinese Han Population: A Case-Control Study. Genetic testing and molecular biomarkers. 2013; XVII(9).
9. VanDomburg R.T., Klootwijk P., Deckers J.W., van Bergen PFMM, Jonker J.J.C., Simoons M.L. The Cardiac Infarction Injury Score as a predictor for long-term mortality in survivors of a myocardial infarction. European Heart Journal. 1998; 19.
10. Yamashita H., Ehara S., Yoshiyama M., Naruko T., Haze K., Shirai N. Elevated Plasma Levels of Oxidized Low-Density Lipoprotein Relate to the Presence of Angiographically Detected Complex and Thrombotic Coronary Artery Lesion Morphology in Patients With Unstable Angina. Circulation Journal. 2007 May; 71.
11. Huang H., Mai W., Liu D., Hao Y., Tao J., Dong Y.. The oxidation ratio of LDL: A predictor for coronary artery disease. Disease Markers. 2008; 24.
12. Энхтайван О. Монгол хүний насжих үйл явцад ийлдсийн антиоксидант болон проксидант тогтолцооны оролцоог судалсан нь. Улаанбаатар хот; 2011. х.39-87
13. Fiotti N., Altamura N., Orlando C., Simi L., Reimers B., Pascotto P., et al. Metalloproteinases-2, -9 and TIMP-1 expression in stable and unstable coronary plaques undergoing PCI. International Journal of Cardiology. 2008 August; (127).
14. Zhang Yc., Wei Jj., Wang F., Chen Mt., Zhang Mz. Elevated Levels of Oxidized Low-Density Lipoprotein Correlate Positively with C-Reactive Protein in Patients with Acute Coronary Syndrome. Cell Biochemistry and Biophysics. 2011 September; 62(2).
15. Popović S., Canović F., Ilić M., Rafajlovski S., Vesna D.S., Matanović D., et al. Matrix metalloproteinase-9 index as a possible parameter for predicting acute coronary syndrome in diabetics. VOJNOSANITETSKI PREGLED. 2014 May.
16. Kalela A., Koivu T.A., Sisto T., Kanervisto J., Hoeyhtya M., Sillanaukee P. et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery. Scand J Clin Lab Invest. 2002;(62).

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:  
Академич Ц.Лхагвасүрэн*