

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛОЙ ФОРМОЙ COVID-19 И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ КОАГУЛОПАТИИ

Гайдукова Т.В.¹,
Бурдиенко Т.О.¹,
Фефелова Е.В.¹,
Терешков П.П.¹,
Лукьянов С.А.²,
Цыбиков Н.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (672000, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39 «а», Россия)

² Государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая инфекционная больница» (672030, Забайкальский край, г. Чита, ул. Труда, д. 21, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бурдиенко Татьяна Олеговна,
e-mail: Tatyana.mishkileeva@mail.ru

РЕЗЮМЕ

SARS-CoV-2 — один из немногих вирусов, вызывающих нарушение свёртывания крови. Патогенез коагулопатий при COVID-19 полиэтиологичен: цитокиновый шторм, нетоз, дисфункция ренин-ангиотензиновой системы, тромботическая микроангиопатия, ДВС-синдром и гипофибринолиз. Однако роль иммунной системы в развитии этих нарушений описана недостаточно.

Цель. Охарактеризовать роль врожденного звена иммунной системы в развитии коагулопатий у пациентов с тяжёлой формой COVID-19.

Методы. В исследование была включена когорта из 103 пациентов с тяжёлым течением COVID-19, получавших антикоагулянтную терапию и проходивших лечение в г. Чита. Для оценки состояния системы гемостаза проводился тест тромбодинамики, определение концентрации фибриногена, D-димера, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена-1. Все пациенты с SARS-CoV-2 были стратифицированы на четыре подгруппы в зависимости от состояния системы гемостаза. Содержание тканевого фактора, D-димера, tPA, PAI-1, уровень миелопероксидазы (MPO), матричной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и 9 (ММП-9), цистатина С определяли методом проточной цитометрии.

Результаты. В группах с выраженной гиперкоагуляцией и гиперкоагуляцией наблюдалось повышение уровня фибриногена с параллельным ростом концентрации tPA и резким увеличением содержания PAI-1. При этом, максимальные значения TF зафиксированы у пациентов с гипокоагуляцией.

Уровень ММП-2 был ниже значений контрольной группы у всех больных с COVID-19, но прогрессивно нарастал от нормокоагуляции к гипокоагуляции, достигая максимума в последней. Концентрации ММП-9 и MPO были повышены во всех группах, достигая пика в группе с нормокоагуляцией. Концентрация цистатина С была повышена у всех пациентов.

Заключение. Тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с развитием тромботической коагулопатии, которая определяется формированием порочного круга «тромбовоспаления», где нарушения гемостаза и системная воспалительная реакция взаимно усиливают друг друга.

Ключевые слова: металлопротеиназа-2, металлопротеиназа-9, миелопероксидаза, цистатин С, D-димер, тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена-1, тканевой фактор

Статья поступила: 20.08.2025
Статья принята: 16.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Гайдукова Т.В., Бурдиенко Т.О., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Лукьянов С.А., Цыбиков Н.Н. Некоторые показатели врожденного звена иммунной системы у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 и их роль в развитии коагулопатии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 118-128. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.12

INDICATORS OF THE INNATE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 AND THEIR ROLE IN THE DEVELOPMENT OF COAGULOPATHY

Gaydukova T.V.¹,
Burdienko T.O.¹,
Fefelova E.V.¹,
Tereshkov P.P.¹,
Lukyanov S.A.²,
Tsybikov N.N.¹

¹ Chita State Medical Academy
(Gorky Str., 39a, Chita 672000, Russian
Federation)

² Regional clinical infectious diseases
hospital (Trud Str. 21, Chita 672030,
Russian Federation)

Corresponding author:

Tatyana O. Burdienko,

e-mail: Tatyana.mishkileeva@mail.ru

RESUME

SARS-CoV-2 is one of the few viruses that cause blood coagulation disorders. The pathogenesis of coagulopathies in COVID-19 is polyetiological: cytokine storm, NETosis, dysfunction of the renin-angiotensin system, thrombotic microangiopathy, disseminated intravascular coagulation (DIC), and hypofibrinolysis. However, the role of the immune system in the development of these disorders remains insufficiently described.

The aim. To characterize the role of the innate immune system in the development of coagulopathies in patients with severe COVID-19.

Methods. The study included a cohort of 103 patients with severe COVID-19 receiving anticoagulant therapy and undergoing treatment in Chita, Russia. Hemostasis was assessed using thrombodynamics testing, as well as measurement of fibrinogen, D-dimer, tissue plasminogen activator (tPA), and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). All patients with SARS-CoV-2 were stratified into four subgroups based on their hemostatic status. Levels of tissue factor (TF), D-dimer, tPA, PAI-1, myeloperoxidase (MPO), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and cystatin C were determined by flow cytometry.

Results. In the pronounced hypercoagulation and hypercoagulation groups, elevated fibrinogen levels were observed, along with a parallel increase in tPA concentration and a sharp rise in PAI-1 levels. Meanwhile, maximal TF-values were recorded in patients with hypocoagulation. MMP-2 levels were lower than those in the control group in all COVID-19 patients, but progressively increased from normocoagulation to hypocoagulation, reaching a maximum in the latter group. MMP-9 and MPO concentrations were elevated across all groups, peaking in the normocoagulation group. Cystatin C concentration was increased in all patients.

Conclusion. Severe COVID-19 is associated with the development of thrombotic coagulopathy, driven by the formation of a vicious cycle of "thromboinflammation," in which hemostatic disorders and systemic inflammatory response mutually reinforce each other.

Keywords: matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, myeloperoxidase, cystatin C, D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, tissue factor

Received: 20.08.2025

Accepted: 16.04.2026

Published: 22.05.2026

For citation: Gaydukova T.V., Burdienko T.O., Fefelova E.V., Tereshkov P.P., Lukyanov S.A., Tsybikov N.N. Indicators of the innate immune system in patients with severe COVID-19 and their role in the development of coagulopathy. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 118-128. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.12

ОБОСНОВАНИЕ

Патогенез коагулопатий при COVID-19 носит полиэтиологический характер, в который может быть вовлечен целый ряд тромбогенных механизмов. К числу ключевых из них относятся цитокиновый шторм, синдром активации макрофагов, массивный нетоз, каскадное изменение системы комплемента, дисфункция ренин-ангиотензиновой системы, а также различные формы тромботической микроангиопатии, включая антифосфолипидный синдром, ДВС-синдром и состояние гипофибринолиза [1].

Наиболее частым механизмом активации каскада свертывания крови является путь, инициируемый тканевым фактором (TF). При вирусных инфекциях в развитии коагулопатии кроме цитокинов, играет роль активация специфических для вирусов Toll-подобных рецепторов, которые в свою очередь вызывают аномальную экспрессию TF [2].

Действие провоспалительных цитокинов, повышение уровня ангиотензина-2, фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), компонентов комплемента и др. являются известными факторами, способствующими сверхэкспрессии тканевого фактора [3]. При этом наблюдается высвобождение прокоагулянтного ингибитора активатора плазминогена, который, так же является значимым условием в тромбогенезе COVID-19 [4].

Одновременно воспаление, в сочетании с повреждением эндотелиальных клеток приводит к массовому высвобождению фактора фон Виллебранда и активаторов плазминогена [5].

Многочисленные исследования выявили связь между тяжелым течением COVID-19 и некоторыми показателями свертываемости крови, например, высоким уровнем D-димера, укорочением протромбинового времени, снижением числа тромбоцитов [6]. Данные изменения свидетельствуют о гиперкоагуляционном состоянии, характеризующим клиническую картину реанимационных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, что может способствовать микротромбозу сосудов легких и развитию дыхательной недостаточности.

Важную роль в физиологии легких играют металлопротеиназы. Анализ выживаемости показал, что смертность от COVID-19 была связана с повышенным уровнем матриксных металлопротеиназ 2 и 9. Возраст, гипертония, ИМТ, а также уровни MMP-2 и MMP-9 были более значимыми предикторами смертности во время госпитализации, чем показатели SAPS3 (система прогнозирования смертности пациентов в отделении интенсивной терапии) и SOFA (шкала оценки тяжести органной недостаточности) при поступлении в больницу. У пациентов с COVID-19 и гипертонией уровень MMP-2 был выше, чем у пациентов с COVID-19 без гипертонии, хотя и ниже, чем у группы здоровых добровольцев [7].

Коагулопатия при COVID-19 характеризуется доминированием гиперкоагуляции даже на фоне терапии низкомолекулярными гепаринами в различных дозах. Степень гиперкоагуляции напрямую связана

с выраженностью системного воспалительного ответа и метаболических нарушений, обусловленных дисфункцией печени и почек [8]. Специфическим биомаркером поражения функции почек служит цистатин С, хотя его так же рекомендуют использовать при прогнозировании тяжести воспалительного процесса [9], так как он является ингибитором металлопротеиназ и способен снижать уровень воспалительной реакции.

Парадоксальная гипокоагуляция также имеет место быть у пациентов с тяжелым течением болезни. Данное состояние связывают с высоким уровнем в крови С-реактивного белка, который, связывает прокоагулянтные фосфолипиды [10], проявляя тем самым антикоагулянтные свойства. Аналогичные свойства проявляют и антифосфолипидные антитела [11].

Известно, что при многих воспалительных инфекциях активированные нейтрофилы высвобождают миелопероксидазу в рамках естественного иммунного ответа, что способствует выработке хлорноватистой кислоты (HOCl), ослабляющей ретракцию сгустка и фибринолиз в кровотоке [12]. Кроме этого, при чрезмерном воспалении хлорноватистая кислота конкурирует с O₂ в местах связывания гема, снижая насыщение кислородом и способствуя окислению гемоглобина, гемового железа, разрушению гема и последующему высвобождению свободного железа, которое вызывает токсическое повреждение тканей за счет дополнительного образования активных форм кислорода и потребление оксида азота [13].

Для более глубокого понимания механизмов нарушения системы гемостаза при новой коронавирусной инфекции, необходимы дополнительные сведения, которые расширяя знания о патогенезе заболевания, клиническом ведении пациентов и вариантах лечения, приведут к разработке более точных терапевтических стратегий для пациентов, инфицированных различными коронавирусами.

ЦЕЛЬ

Охарактеризовать роль врожденного звена иммунной системы в развитии коагулопатии у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общая численность когорты исследования составила 103 человека. Большинство пациентов ($n = 80$) проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии моностационара, созданного на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» в г. Чита. Протокол исследования получил одобрение Локального этического комитета 21 января 2021 года (выписка из протокола № 107).

Критериями включения в исследование: согласие пациента на исследование, подтвержденный диагноз COVID-19 (U 07.1), тяжелое поражение легочной

ткани по данным КТ-исследования (КТ-3, КТ-4). **Критерии невключения:** беременность, неподтвержденный диагноз COVID-19, наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, острая сердечно-сосудистая патология, терминальная стадия онкопатологии и декомпенсированная почечная и печеночная недостаточность. **Критерии исключения:** несоблюдение протокола и преаналитического этапа исследования, отказ от участия в исследовании.

Диагностика и лечение больных с COVID-19 осуществлялись в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [14]. У включенных в исследование лиц, был выявлен Уханьский штамм SARS-CoV-2.

Деление пациентов с новой коронавирусной инфекцией на группы осуществлялось на основании результатов тромбодинамического исследования: выраженная гиперкоагуляция, гиперкоагуляция, нормакоагуляция, гипокоагуляция [15]. Возраст всех обследуемых находился в диапазоне от 46 до 78 лет, из них 69 % было мужчин ($n = 71$), а 31 % составляли женщины ($n = 32$). Анализ коморбидного фона выявил высокую частоту сердечно-сосудистой патологии и метаболических расстройств (табл. 1).

Контрольную группу сформировали из лиц, прошедших диспансерное обследование в 2018 году – 23 человека в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Чита». Всем пациентам проводили тест тромбодинамики, выявивший у всех нормакоагуляцию. Группы были сопоставимы по возрасту ($H = 3,51$, $d.f = 4$, $p = 0,29$), полу ($\chi^2 = 0,38$, $d.f = 4$, $p = 0,71$), наличию коморбидной патологии

(гипертонической болезни, диабету и др.), индексу массы тела ($H = 7,7$, $d.f = 4$, $p = 0,083$).

Клиническая картина тяжелого течения COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, характеризовалась синдромами интоксикации и лихорадки, которые наблюдались у абсолютного большинства пациентов (70 % – синдром интоксикации, 59 % – лихорадка). При этом, у 45 % пациентов лихорадка была фебрильной (38,1–39,0°C), а у 30 % – пиретической (39,1–39,5°C), что свидетельствует о выраженном системном воспалительном ответе. Среди респираторных симптомов доминировали признаки поражения нижних дыхательных путей: одышка – 70 % случаев (ключевой симптом дыхательной недостаточности), кашель (сухой у 59 %, с мокротой у 38 %), боли в грудной клетке – 9 %. Отмечалось наличие сердечно-сосудистых нарушений, таких как тахикардия – 68 % пациентов, что отражает компенсаторную реакцию на дыхательную недостаточность и интоксикацию. Брадикардия встречалась редко (6 %). Внелегочные проявления: миалгия – 35 %, отеки нижних конечностей – 12 %, жидкий стул – 18 %, снижение обоняния – 15 %, назальные симптомы (заложенность носа, ринорея) встречались редко – по 3 %.

Взятие крови выполняли на 7–8 день заболевания, когда наблюдалось усугубление клинических проявлений заболевания. Все пациенты с новой коронавирусной инфекцией получали терапевтические дозы низкомолекулярных гепаринов в соответствии с инструкцией и ВМР до регресса клинической симптоматики. Взятие крови проводили перед очередным введением низкомолекулярных гепаринов, согласно общим рекомендациям по взятию проб для лабораторных

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ПО НАЛИЧИЮ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ, %/АБС.

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH THE CONCOMITANT PATHOLOGY, %/ABC.

Показатели	Группа 1 Выраженная гиперкоагуляция, % / абс. (n=24)	Группа 2 Гиперкоагуляция, % / абс. (n=17)	Группа 3 Нормакоагуляция, % / абс. (n=18)	Группа 4 Гипокоагуляция, % / абс. (n=21)	Контроль, % / абс. (n=23)	Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие
Гипертоническая болезнь	70,8/17	70,5/12	66,6/12	71,4/15	69,6/16	$\chi^2=4,10$, $d.f.=4$, $p<0,91$.
ИБС	37,5/9	41,1/7	33,3/6	33,3/7	34,8/8	$\chi^2=1,38$, $d.f.=4$, $p=0,71$.
Атеросклероз	54,2/13	52,9/9	55,5/10	57,1/12	52,2/12	$\chi^2=2,36$, $d.f.=4$, $p=0,87$.
Ожирение	25,0/6	23,5/4	27,7/5	23,8/5	26,7/6	$\chi^2=1,99$, $d.f.=4$, $p=0,97$.
Сахарный диабет 2 типа	8,3/2	5,9/1	5,5/1	4,8/1	4,3/1	$\chi^2=3,41$, $d.f.=4$, $p=0,83$.

исследований [16], тем самым минимизировав влияние антикоагулянтов на гемостаз.

Коагуляционный гемостаз оценивали методом тромбодинамики с определением средней скорости роста сгустка (V), рассчитанной на 15–25-й мин. (мкм/мин.), задержки роста сгустка ($Tlag$) (мин.), начальной (V_i) (вблизи активаторной области) и стационарной (вдали от активной поверхности) (V_{st}) скорости его роста (мкм/мин.), плотности (D , усл. ед.) и размера основного сгустка (CS) на 30-й мин. исследования (мкм), а также образования спонтанных сгустков на приборе «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (фирмы «Гемакор», Москва).

Наиболее значимые нарушения гемостаза наблюдаются в группе пациентов COVID-19 с выраженной гиперкоагуляцией: скорость роста сгустка ($V = 45,0$ мкм/мин.) и начальная скорость ($V_i = 69,5$ мкм/мин.) достоверно превышали показатели не только группы клинического сравнения ($p < 0,01$), но и других групп пациентов. Наибольший размер сгустка ($CS = 1528,0$ мкм) и плотность ($D = 31803,0$ усл.ед.) также зафиксированы в этой группе, что свидетельствует об интенсивном тромбообразовании. Удлинение времени спонтанного образования сгустка ($T_{sp} = 13,7$ мин.) указывает на латентную гиперкоагуляцию, которая после старта процесса приводит к наиболее агрессивному тромбообразованию. У пациентов с гиперкоагуляцией также демонстрировались значимые отклонения от нормы, но менее выраженные, чем в предыдущей группе. Так, параметры V ($30,1$ мкм/мин.) ($H = 118,80$, $p < 0,01$), V_i ($61,1$ мкм/мин.) ($H = 106,16$, $p < 0,01$) и CS ($1313,0$ мкм) ($H = 110,20$, $p < 0,01$) этой когорты были статистически значимо выше, чем в группе клинического сравнения и группе нормокоагуляции (уровень статистической значимости для всех показателей был $p < 0,01$), но ниже, чем при выраженной гиперкоагуляции ($p < 0,01$). Группа нормокоагуляции по большинству параметров (V , V_{st} , CS) не имела статистически значимых отличий от первой группы ($p > 0,05$ для всех изучаемых показателей), что подтверждает адекватность работы системы гемостаза у этих пациентов. Группа пациентов с гипокоагуляцией характеризуется угнетением фибринообразования. Наблюдались минимальные значения скорости роста сгустка ($V = 16,1$ мкм/мин.), стационарной скорости ($V_{st} = 16,1$ мкм/мин.) и размера сгустка ($CS = 863,0$ мкм), которые были достоверно ниже (аналогичных показателей во всех других группах ($p < 0,01$)).

Определение уровня фибриногена по Клаусу проводили в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1 г. Читы» на анализаторе Sysmex CA-600 с помощью тромбина, фермента, превращающего фибриноген в фибрин («Multifibren U», Siemens).

Измерение концентраций тканевого фактора (TF), D-димера, активатора плазминогена тканевого типа (tPA), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) проводили на проточном цитофлуориметре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США) с помощью панели LEGENDplex TM Human Thrombosis Mixand Match SubpanelCША. Уровень миелопероксидазы (MPO),

матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2), матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), цистатина С определяли с использованием мультиплексной панели LEGENDplex™ Human Vascular Inflammation Panel, США.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ Jamovi (версия 2.7.6). Анализ проводился в соответствии с руководящими принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями SAMPL по статистическому анализу в публикуемой литературе. Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для признаков, распределение которых отличалось от нормального, данные представлены в формате медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Статистический анализ включал однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Для попарного сравнения групп применялся метод Данна (пост-хок тест Давсса – Стила – Кричлоу – Флигнера). Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Сравнение номинальных переменных между группами выполнялось с использованием критерия хи-квадрат Пирсона на основе таблиц сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании показателей гемостаза у пациентов с COVID-19 (табл. 2) выявлены значительные изменения ключевых показателей системы гемостаза по сравнению с контрольной группой. Так, общее количество фибриногена было повышено во всех группах пациентов, достигая максимума при состояниях гиперкоагуляции (в 2,2 раза выше, чем в группе контроля, $p < 0,001$). Параллельно с этим, наблюдалось увеличение концентрации tPA, особенно при гиперкоагуляции (в 4,3 раза, $p < 0,001$), что отражает с одной стороны механизмы саногенеза – активацию фибринолиза, с другой – развившуюся эндотелиальную дисфункцию. Однако, резкое увеличение при гиперкоагуляции уровня PAI-1 (в 10 раз, $p < 0,001$), указывает на подавление фибринолитической системы.

При этом, наиболее выраженный рост D-димера – до 15 раз от нормы в группе с выраженной гиперкоагуляцией ($p < 0,001$), подтверждает массивное образование и лизис сгустков в этой группе больных. TF (инициатор свертывания) был повышен во всех группах, максимально (в 3,4 раза) – при гипокоагуляции ($p < 0,001$), что отображает процесс коагулопатии потребления, когда скорость потребления факторов свертывания начинает превышать скорость их синтеза.

Анализ маркеров деградации внеклеточного матрикса и активности нейтрофилов у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 выявил диссоциированные изменения (табл. 3).

Уровень ММП-2 был единственным показателем, уровень которого оказался ниже данных группы контроля во всех группах пациентов с COVID-19 (снижение

в 4–9,5 раз). Однако межгрупповой анализ показал, что концентрация ММП-2 прогрессивно нарастала от состояния нормокоагуляции к гипокоагуляции, достигая в последней максимальных значений (в 8 раз выше, чем при нормокоагуляции). ММП-9, напротив, была повышена во всех группах (от 2,1 до 6 раз) по сравнению с показателями группы контроля, достигая максимума в группе нормокоагуляции. Значения МРО также были выше у всех больных COVID-19 по сравнению с группой контроля, демонстрируя пиковые значения в группе нормокоагуляции (в 22 раза выше контроля), что указывает на максимальную активацию полиморфноядерных лейкоцитов у данной группы пациентов. Цистатин С превышал значения контрольной группы

у всех обследуемых пациентов (в 17–31 раз), что отражает как нарастание активности ингибиторов протеаз, так и тяжелое поражение почек на фоне системного воспаления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжелая форма COVID-19 ассоциирована со значительным дисбалансом в системе гемостаза, который создает предпосылки для формирования гиперкоагуляции, сочетающейся с дисфункцией фибринолитической системы. Наибольшая часть реакций организма человека на инфицирование вируса связана

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ МЕ [Q1; Q3]

TABLE 2
PARAMETERS OF COAGULATION HEMOSTASIS IN COVID-19 PATIENTS AND CONTROLS (ME [Q1; Q3])

Показатели	Группа 1 Выраженная гиперкоагуляция (n=24)	Группа 2 Гиперкоагуляция (n=17)	Группа 3 Нормокоагуляция (Ttag < 1,5; n=18)	Группа 4 Гипокоагуляция (Ttag > 1,5; n=21)	Контроль (n=23)	Критерий Краскела-Уоллиса
Фибриноген по Клаусу, гр/л	4,38 [3,59; 5,29]	4,03 [3,53; 4,31]	2,83 [2,37; 3,16] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,73 [3,47; 3,92] $p_3 < 0,001$	1,95 [1,71; 2,38] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,002$ $p_4 < 0,001$	H=67,2 $p < 0,001$
tPA, пг/мл	5420 [2393; 15578]	4946 [4034; 7582]	2788 [1401; 3683] $p_1 = 0,010$ $p_2 = 0,022$	5484 [2672; 7609] $p_3 = 0,053$	1284 [1146; 1425] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,035$ $p_4 < 0,001$	H=35,0 $p < 0,001$
PAI-1, нг/мл	399 [170; 699]	375 [316; 535]	144 [114; 216] $p_1 = 0,028$ $p_2 < 0,001$	159 [60; 453]	40 [17; 62] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	H=50,4 $p < 0,000$
PAI-1, пг/мл	398902 [170547; 699352]	375098 [316038; 534627]	143755 [113936; 216140] $p_1 = 0,028$ $p_2 < 0,001$	159420 [59997; 452674]	39508 [17028; 62195] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	H=50,4 $p < 0,000$
D-димер, пг/мл	6729 [4187; 14108]	4939 [4455; 5610] $p_1 = 0,045$	3056 [2551; 3799] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,049$	4432 [3335; 6747] $p_1 = 0,045$ $p_3 = 0,049$	445 [383; 505] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	H=59,5 $p < 0,001$
TF, пг/мл	149 [110; 176]	221 [130; 281] $p_1 = 0,004$	219 [185; 294] $p_1 = 0,004$	263 [245; 296] $p_1 < 0,001$	76,8 [65,1; 85,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	H=64,7 $p < 0,001$

Примечания: в таблице указаны значения $p \leq 0,05$; p_1 – значимые статистические различия при сравнении с первой группой; p_2 – значимые статистические различия при сравнении со второй группой; p_3 – значимые статистические различия при сравнении с третьей группой; p_4 – значимые статистические различия при сравнении с четвертой группой.

с развитием геморрагических лихорадок, но известно лишь несколько вирусов, вызывающих ответную реакцию в виде тромбоза. Так, реакция на инфицирование цитомегаловирусом связана с тромбообразованием, а на заражение ветряной оспой – как с тромбозом, так и с кровотечением [4]. Однако риск тромбоэмболии, связанный с респираторными вирусными заболеваниями, в популяции человека минимален.

Согласно результатам метаанализа, проведенного Jiménez D. et al (2021), среди пациентов с COVID-19 была выявлена значительная распространенность венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), достигающая 17,0 % от общего числа обследованных пациентов. При детальном анализе структуры тромботических осложнений установлено, что тромбоз глубоких вен (ТГВ) диагностировался у 12,1 % пациентов, тогда как тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) наблюдалась в 7,1 % случаев [18]. Полученные данные убедительно свидетельствуют о выраженной прокоагулянтной активности системы гемостаза как о фундаментальном патогенетическом механизме COVID-19, что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга гемостатических нарушений у данной категории больных.

На фоне применения антикоагулянтной терапии мы выявили повышение уровня D-димера от 7 до 15 раз, гиперфибриногемию. Учитывая, что D-димер

является продуктом деградации фибрина, стабилизированного XIIIa, его высокий уровень свидетельствует о внутрисосудистом образовании фибрина, локальном или распространенном.

Воспаление представляет собой гомеостатическую физиологическую реакцию, направленную на элиминацию патогенных агентов, нейтрализацию продуктов тканевого метаболизма и удаление клеточного детрита с целью последующего восстановления тканевой архитектоники и физиологической функции посредством процессов деградации и репарации [19]. Значительную роль в развитии воспаления играют реакции врожденного звена иммунной системы.

Матриксная металлопротеиназа-2 и матриксная металлопротеиназа-9 участвуют в схожих видах протеолитической активности, расщепляя денатурированные коллагены, желатины и различные молекулы внеклеточного матрикса, такие как коллагены IV, V и XI типов, эластин, ламинин, витронектин и агрекан [20].

MMP-2 в основном вырабатывается макрофагами и эндотелиальными клетками, а MMP-9 – нейтрофилами и эозинофилами [21]. Высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , TNF- α и TGF- β , способствует экспрессии MMP [22]. Хотя есть данные, что уровень MMP-2 не индуцируется цитокинами и факторами роста [23].

ТАБЛИЦА 3
ПОКАЗАТЕЛИ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КАРТИНЫ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА, ME [Q1; Q3]

TABLE 3
LEVELS OF SELECTED BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES (ME [Q1; Q3]) DEPENDING ON THE COAGULATION HEMOSTASIS PROFILE

Показатели	Группа 1 Выраженная гиперкоагуляция (n=24)	Группа 2 Гиперкоагуляция (n=17)	Группа 3 Нормокоагуляция (Ttag<1,5; n=18)	Группа 4 Гипокоагуляция (Ttag >1,5; n=21)	Контроль (n=23)	Критерий Крускал-Уоллиса
MMP-2, нг/мл	7,96 [5,88; 10,4]	12,4 [9,32; 17,9]	4,81 [3,94; 5,33] p₁=0,012 p₂<0,001	37,3 [10,3; 52,2] p₁=0,001 p₂=0,048 p₃<0,001	45,7 [36,1; 54,1] p₁<0,001 p₂<0,001 p₃<0,001	H=67,0 p<0,001
MMP-9, нг/мл	318 [273; 613]	141 [50,4; 203] p₁=0,002	380 [217; 636] p₂=0,012	198 [141; 245] p₁<0,001 p₃=0,027	66,5 [46, 4;84] p₁<0,001 p₃<0,001 p₄<0,001	H=55,3 p<0,001
MPO, пг/мл	479 [216; 758]	176 [118; 233] p₁=0,012	817 [727; 1344] p₁=0,053 p₂<0,001	295 [156; 440] p₃<0,001	37,0 [25; 50] p₁<0,001 p₂<0,001 p₃<0,001 p₄<0,001	H=61,0 p<0,001
Cystatin C, пг/мл	363 [258; 429]	211 [154; 225] p₁<0,001	376 [249; 721] p₂=0,005	242 [165; 396]	12,1 [10,0; 13,0] p₁<0,001 p₂<0,001 p₃<0,001 p₄<0,001	H=61,1 p<0,001

Примечания: в таблице указаны значения $p \leq 0,05$; p_1 – значимые статистические различия при сравнении с первой группой; p_2 – значимые статистические различия при сравнении со второй группой; p_3 – значимые статистические различия при сравнении с третьей группой; p_4 – значимые статистические различия при сравнении с четвертой группой.

MMP-2 обладает уникальным механизмом активации, включающим концентрационно-зависимый автолиз (усиливаемый гепарином) и окисление свободными радикалами [24]. Важно, что активация может происходить внутриклеточно. В условиях патологической гипоксии, приводящей к нарушению энергетического обмена и усилению перекисного окисления липидов, это вызывает внутриклеточный переход MMP-2 в активное состояние. Результатом становится протеолитическое повреждение клетки, что, в частности, ведет к развитию эндотелиальной дисфункции. Этот механизм потенциально объясняет парадоксальное снижение внеклеточного уровня MMP-2 при одновременном усилении его деструктивной роли в патогенезе.

Матриксные металлопротеиназы играют комплексную и многогранную роль в патогенезе коагулопатии, ассоциированной с критическими состояниями, такими как сепсис или тяжелое течение COVID-19.

Матриксные металлопротеиназы (MMP) выступают ключевыми модуляторами в патогенезе формирующегося единого процесса тромбовоспаления (thromboinflammation), интегрируя прямые и опосредованные взаимодействия между системами протеолиза, гемостаза и воспаления.

В рамках формирующегося патофизиологического континуума «тромбовоспаления» матриксные металлопротеиназы (MMP) выступают в роли ключевых модуляторов, интегрирующих и опосредующих прямые и непрямые взаимодействия между системами протеолиза, гемостаза и воспаления.

К их центральному механизму действия относятся прямое протеолитическое расщепление ключевых факторов коагуляционного каскада и их ингибиторов, что ведет к нарушению баланса системы гемостаза [25]; модуляция функции тромбоцитов посредством активации их поверхностных рецепторов и усиления агрегационного потенциала [26]; а также усиление системного воспалительного ответа. Последнее, в свою очередь, приводит к подавлению физиологических антикоагулянтных путей (таких как система протеина С и антитромбина) и индукции экспрессии тканевого фактора на моноцитах и эндотелиальных клетках. Susanna Monaco et al (2007), изучая протеолитическую активность матриксной металлопротеиназой-2 при температуре 37°C показали, что бычий фибриноген после его инкубации с желатиназой А становится неспособным формировать фибриновые сгустки [27].

Кроме этого, MMP (особенно MMP-2, -3, -9), расщепляя белки базальной мембраны сосудов и межклеточные соединения, индуцируют ремоделирование сосудистой стенки, развитие дисфункции эндотелия и активации классических и альтернативных путей свертывания крови [28]. Таким образом, MMP являются не только участниками, но и драйверами порочного круга, в котором протеолитическое повреждение, гиперкоагуляция и воспаление взаимно усиливают друг друга.

В ходе исследования было выявлено разнонаправленное изменение уровней матриксных

металлопротеиназ: наблюдалось повышение концентрации MMP-9 при одновременном снижении содержания MMP-2. Полученный дисбаланс, в частности, значительное увеличение активности MMP-9, может свидетельствовать о глубоком повреждении эндотелия альвеолокапиллярной мембраны и системного сосудистого русла. Этот процесс, вероятно, приводит к повышенной экспрессии тканевого фактора и является одним из ключевых механизмов, усугубляющих течение тромботической коагулопатии у исследованной группы пациентов.

Снижение концентрации MMP-2 в системном кровотоке может являться результатом нескольких патофизиологических механизмов: образования неактивных комплексов с циркулирующими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ, потребления фермента в процессе его активации или связывания с компонентами внеклеточного матрикса и другими белками плазмы, а также истощения синтетической функции клеток-продуцентов.

Еще один фермент врожденного звена иммунной системы, влияющий как на течение воспаления и активность гемостаза, так и на формирование дисфункции эндотелия – миелопероксидаза (MPO). Ее основная роль — это участие в образовании активных форм кислорода, таких как хлорноватистая кислота (HOCl), супероксид ($O_2^{\cdot-}$) и перекись водорода (H_2O_2) [29], необходимых для борьбы с патогеном. При этом, эти соединения окисляют и повреждают липиды мембран, белки (коллаген, фибронектин) и ингибиторы протеаз на поверхности эндотелия, способствуя развитию дисфункции эндотелия и прямой активации тромбоцитов и внутреннего пути свертывания крови. Также MPO-опосредованное окисление избирательно нарушает работу основных физиологических систем, ограничивающих тромбообразование [30]. Кроме этого, MPO способна усиливать прокоагулянтный потенциал организма. Так, Н.А. Баринов и соавт. в 2022 году показали, что MPO, взаимодействуя с внешними глобулярными областями молекул фибриногена, способствует разворачиванию фибриногена из его естественной тринодулярной в фибриллярную структуру [31], даже при низких концентрациях фибриногена (<0,1 мг/мл).

Мы зафиксировали максимальное содержание MPO в группе с нормокоагуляцией. На наш взгляд, это не противоречие, а ключ к пониманию того, что массивная активация нейтрофилов и окислительный стресс предшествуют и инициируют фазу выраженной гиперкоагуляции.

С активностью MMP и MPO напрямую связан цистатин С. Его первичная и наиболее изученная роль – быть точным индикатором скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Его повышение (в нашем исследовании в 17–31 раз) однозначно свидетельствует о тяжелом остром повреждении почек (ОПП), при котором происходит накопление уремических токсинов, повреждающих эндотелий, снижение клиренса прокоагулянтных факторов и активаторов и тромбоцитопатия. Однако цистатин С — это не просто маркер,

но и важный физиологический ингибитор цистеиновых протеиназ, к которым относятся катепсины (S, B, L, K), калликреины и др. Нарушение баланса между цистатином С и протеазами вносит вклад в дисрегуляцию воспалительного процесса и иммунного ответа, способствует повреждению стенки сосудов, оголению коллагена и активации фактора Хагемана. Кроме этого, цистатин С может модулировать активность нейтрофильных протеаз, участвующих в формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), которые являются мощным прокоагулянтным стимулом.

В контексте наших данных, где уровень цистатина С был максимально повышен в группах с гипер- и гипокоагуляцией, его роль в патогенезе коагулопатии можно объяснить следующим образом. Цистатин С, отражая совокупную тяжесть полиорганного повреждения (прежде всего почечного) и системного воспаления, являющихся общей почвой для развития коагулопатии, опосредованно влияет на формирование коагулопатии. Его повышение указывает на тяжелое повреждение эндотелия сосудов, проявляющихся повышенной экспрессией тканевого фактора. И наконец, цистатин С соединяет в единую патогенетическую сеть почечную дисфункцию, неконтролируемый протеолиз, воспаление и эндотелиальную несостоятельность, которые в совокупности приводят к разбалансировке системы гемостаза.

Таким образом, тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с развитием гетерогенных фенотипов коагулопатии. Данные фенотипы представляют собой динамическое изменение состояния системы гемостаза, начинающиеся с фазы выраженной гиперкоагуляции и прогрессирующей до стадии истощения коагуляционного потенциала с признаками гипокоагуляции. Патогенетическую основу для формирования указанных нарушений создает активация врожденного иммунного ответа, инициирующая и поддерживающая порочный круг «тромбовоспаления», при котором системные тромботические процессы и воспалительная реакция взаимно потенцируют друг друга, определяя тип коагулопатии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Ж.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021; 15(5): 499-514. [Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JK, Tretyakova MV, Shkoda AS, et al. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(5):499-514. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247

2. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bull Natl Res Cent*. 2019; 43: 187. doi: 10.1186/s42269-019-0227-2

3. Cañas CA, Cañas F, Bautista-Vargas M, Bonilla-Abadía F. Role of Tissue Factor in the Pathogenesis of COVID-19 and the Possible Ways to Inhibit It. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021; 27: 10760296211003983. doi: 10.1177/10760296211003983

4. Ahmed S, Zimba O, Gasparian AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020; 39: 2529-2543. doi: 10.1007/s10067-020-05275-1

5. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv*. 2020; 4(12): 2850. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002197

6. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Platelets*. 2020; 31(5): 627-632. doi: 10.1080/09537104.2020.1762852

7. D Avila-Mesquita C, Couto AES, Campos LCB, Vasconcelos TF, Michelon-Barbosa J, Corsi CAC, et al. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Biomed Pharmacother*. 2021; 142: 112067. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112067

8. Евтюгина Н.Г., Санникова С.С., Пешкова А.Д., Сафиуллина С.И., Андрианова И.А., Тарасова Г.Р. и др. Особенности нарушения системы свертывания крови у больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021; 93(11): 1255-1263. [Evtugina NG, Sannikova SS, Peshkova AD, Safiullina SI, Andrianova IA, Tarasova GR, et al. Peculiarities of blood coagulation disorders in patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93(11): 1255-1263. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201185

9. Mottaghi A, Alipour F, Alibeik N, Kabir A, Savaj S, Bozorgmehr R, et al. Serum cystatin C and inflammatory factors related to COVID-19 consequences. *BMC Infect Dis*. 2023; 23(1): 339. doi: 10.1186/s12879-023-08258-0

10. Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, Curreli D, Cechini G, Bodio C, et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2020; 11: 584241. doi: 10.3389/fimmu.2020.584241

11. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575

12. Misztal T, Golaszewska A, Tomasiak-Lozowska MM, Iwanicka M, Marcinczyk N, Leszczynska A, et al. The myeloperoxidase product, hypochlorous acid, reduces thrombus formation under flow and attenuates clot retraction and fibrinolysis in human blood. *Free Radic Biol Med*. 2019; 141: 426-437. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.003

13. Goud PT, Bai D, Abu-Soud HM. A multiple-hit hypothesis involving reactive oxygen species and myeloperoxidase explains clinical deterioration and fatality in COVID-19. *International Journal of Biological Sciences*. 2021; 17(1): 62-72. doi: 10.7150/ijbs.51811

14. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). – [Interim Methodological Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020). – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf [date of access: January 25, 2025].
15. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибeko А.М., Купраш А.Д., Атауллаханов Ф.И. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018; 17(4): 114-126. [Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, Kuprash AD, Ataullakhanov FI. Thrombodynamics: a new approach to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018; 17(4): 114-126. (In Russ.)]. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126
16. Simundic AM, Bölenius K, Cadamuro J, Church S, Cornes MP, van Dongen-Lases EC, et al. Joint EFLM-COLA-BIOCLI Recommendation for venous blood sampling. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018; 56(12): 2015-2038. doi: 10.1515/cclm-2018-0602
17. Tuktamyshov R, Zhdanov R. The method of in vivo evaluation of hemostasis: Spatial thrombodynamics. *Hematology*. 2015; 20(10): 584-6. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000022
18. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikel B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021; 159(3): 1182-1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005
19. Kumar R, Clermont G, Vodovotz Y, Chow CC. The dynamics of acute inflammation. *J Theor Biol*. 2004; 230: 145-155. doi: 10.1016/j.jtbi.2004.04.044
20. Тимошенко О.С., Гуреева Т.А., Кугаевская Е.В., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Соловьева Н.И. Желатиназы А и В и их эндогенные регуляторы в теле матки при плоскоклеточной карциноме шейки матки. *Архив патологии*. 2018; 80(6): 22-28. [Timoshenko OS, Gureeva TA, Kugaevskaya EV, Zavalishina LE, Andreeva YuYu, Solovyeva NI. Gelatinases A and B and their endogenous regulators in the corpus uteri in squamous cell cervical carcinoma. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2018; 80(6): 22-28. (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol20188006122
21. Mukherjee A, Das B. The role of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases (MMPs) in the progression of osteoarthritis. *Biomater Biosyst*. 2024; 13: 100090. doi: 10.1016/j.bbiosy.2024.100090
22. Su WY, Jaskot RH, Dreher KL. Particulate matter induction of pulmonary gelatinase A, gelatinase B, and tissue inhibitor of metalloproteinase expression. *Inhal Toxicol*. 2000; 12(2): 105-19. doi: 10.1080/08958378.2000.11463203
23. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*. 2020; 9(5): 1076. doi: 10.3390/cells9051076
24. Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. The Complex Role of Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(24): 13691. doi: 10.3390/ijms252413691
25. Kollet O, Das A, Karamanos N, Auf dem Keller U, Sagi I. Redefining metalloproteinase specificity through network proteolysis. *Trends Mol Med*. 2024; 30(2): 147-163. doi: 10.1016/j.molmed.2023.11.001
26. Peach CJ, Edgington-Mitchell LE, Bunnett NW, Schmidt BL. Protease-activated receptors in health and disease. *Physiol Rev*. 2023; 103(1): 717-785. doi: 10.1152/physrev.00044.2021
27. Monaco S, Gioia M, Rodriguez J, Fasciglione GF, Di Piero D, Lupidi G, et al. Modulation of the proteolytic activity of matrix metalloproteinase-2 (gelatinase A) on fibrinogen. *Biochem J*. 2007; 402(3): 503-13. doi: 10.1042/BJ20061064
28. Изможерова Н.В., Попов А.А., Шамбатов М.А., Кожевникова А.К., Мелькова А.В. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии атеросклероза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 117-126. [Izmozhherova NV, Popov AA, Shambatov MA, Kozhevnikova AK, Melkova AV. The role of matrix metalloproteinases on the development of atherosclerosis. *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*. 2025; 69(2): 117-126. (In Russ.)]. doi: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126
29. Frangie C, Daher J. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis (Review). *Biomed Rep*. 2022; 16(6): 53. doi: 10.3892/br.2022.1536
30. Hawkins CL, Davies MJ. Role of myeloperoxidase and oxidant formation in the extracellular environment in inflammation-induced tissue damage. *Free Radic Biol Med*. 2021; 172: 633-651. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.007
31. Barinov NA, Pavlova ER, Tolstova AP, Matveeva AG, Moskalets AP, Dubrovin EV, et al. Myeloperoxidase-induced fibrinogen unfolding and clotting. *Microscopy Research and Technique*. 2022; 85(7): 2537-2548. doi: 10.1002/jemt.241072548

Сведения об авторах

Гайдукова Тамара Владимировна – ассистент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; e-mail: cpn75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2874-4111>

Бурдиенко Татьяна Олеговна – специалист отдела практики, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; e-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3982-4220>

Фефелова Елена Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; e-mail: fefelova.elena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Терешков Павел Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; e-mail: tpp6915@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Лукьянов Сергей Анатольевич – кандидат медицинских наук, главный врач ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница»; e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7997-9116>

Цыбиков Намжил Намзатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; e-mail: thybikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

Information about the authors

Tatara V. Gaidukova – assistant at the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy; e-mail: cpn75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2874-4111>

Tatyana O. Burdienko – specialist in the Practice Department, Chita State Medical Academy; e-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3982-4220>

Elena V. Fefelova – Dc. Sc. (Med.), associate professor, professor of the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy; e-mail: fefelova.elena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Pavel P. Tereshkov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Chita State Medical Academy; e-mail: tpp6915@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Sergey A. Lukyanov – Cand. Sc. (Med.), Chief Physician of the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital; e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7997-9116>

Namzhil N. Tsybikov – Dc. Sc. (Med.), professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy; e-mail: thybikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>