

образования. - 2016. - № 2. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24246> (дата обращения: 02.03.2020).

Interdisciplinary analysis of socially determined risks of children's health / N.N. Shigaev, I.L. Krom, M.V. Erugina [et al.] // Modern problems of science and education. - 2016. - №2. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24246> (date accessed: 02.03.2020).

2. Санников А.Л. Характеристика травматизма и инвалидности от внешних причин в архангельской области и основные направления санаторно-курортной реабилитации последствий травм / А.Л. Санников, Ж.Л. Варакина, А.В. Сидоров // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 4. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20504> (дата обращения: 02.03.2020).

Sannikov A.L. Characteristics of injuries and disability from external causes in the Arkhangelsk region and the main directions of sanatorium-resort rehabilitation of the consequences of injuries

/ A.L. Sannikov, Zh.L. Varakina, A.V. Sidorov // Modern problems of science and education. - 2015. - №4. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20504> (date accessed: 02.03.2020).

3. Соколовская Т.А. Здоровье детей: основные тенденции и возможные пути его сохранения / Т.А. Соколовская // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 4. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26572> (дата обращения: 02.03.2020).

Sokolovskaya T.A. Children's health: main trends and possible ways to preserve it / T.A. Sokolovskaya // Modern problems of science and education. - 2017. - №4. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26572> (date accessed: 02.03.2020).

4. Тырылгин М.А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера (на примере региона Якутия) / М.А. Тырылгин. - Новосибирск: Наука, 2008. - 303 с.

Tyrlgin M.A. Problems of health protection of the population of the Far North (on the example

of the region of Yakutia) / M.A. Tyrlgin // Novosibirsk: Nauka, 2008. - 303 p.

5. Чичахов Д.А. Детская смертность в Республике Саха (Якутия) / Д.А. Чичахов, Л.И. Вербица // Дальневосточный медицинский журнал. - 2010. - №4. - С. 42-43.

Chichakhov D.A. Child mortality in the Sakha (Yakutia) Republic / D.A. Chichakhov, L.I. Verbitskaya // Far East medical journal. - 2010. - №4. - P. 42-43. <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=232970>

6. Causes and risk factors for infant mortality in Nunavut, Canada 1999–2011 / S.A. Collins, P. Surmala, O. Geraldine [et al.] // Pediatrics. - 2012. - №12. - P.190. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/190>

7. Infant mortality of Sami and settlers in Northern Sweden: the era of colonization 1750–1900 / P. Skold, P. Axelsson, L. Karlsson [et al.] // Global Health Action. - 2011. - №4. - P.8441 - DOI: 10.3402/gha.v4i0.8441 https://www.researchgate.net/publication/51760521_Inf.

М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров ,
О.С. Груздева

ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В ТЕЧЕНИИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ МЕСТНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЕ

DOI 10.25789/УМЖ.2020.70.22

УДК: 616-092.19

Проведено исследование для выявления динамики уровня коллагеназ второго подсемейства (MMP–2, MMP–9) и их ингибиторов (TIMP-1 и TIMP-2) крови у пострадавших с местной холодовой травмой (МХТ). Выявлено, что у пациентов с МХТ уровень MMP–2 и MMP–9 в сыворотке крови повышается относительно группы контроля в ранние сроки криповреждения, а также увеличиваются показатели исследуемых маркеров прямо пропорционально объему пораженных тканей. Аналогичная динамика отмечена и при исследовании параметров ингибиторов матриксных металлопротеиназ. На основе полученных данных и анализа уравнения линейной регрессии сформирована прогностическая модель, которая позволяет с высокой точностью заподозрить уровень поражения тканей в ранние сроки местной холодовой травмы.

Ключевые слова: местная холодовая травма, дисфункция эндотелия, матриксные металлопротеиназы, ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

A study was carried out to determine the dynamics of collagenase levels of the second subfamily (MMR-2, MMR-9) and their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in blood of patients with local cold injury (LCI). It was found out that in patients with LCI the level of MMR-2 and MMR-9 in serum increases with respect to the control group in the early period of cryodamage, and also the indices of the studied markers increase directly proportional to the volume of the affected tissues. The same dynamics was observed in the study of matrix metalloproteinase inhibitors parameters. On the basis of the obtained data and analysis of the linear regression equation a prognostic model was formed, which allows to suspect with high accuracy the level of tissue affection in the early terms of local cold injury.

Keywords: local cold injury, endothelium dysfunction, matrix metalloproteinases, matrix metalloproteinases inhibitors.

Актуальность местной холодовой травмы (МХТ) на территории Российской Федерации обусловлена ее географическим положением, значительным удельным весом в структуре

общего травматизма, сложностями этиопатогенетической терапии, неутешительными результатами лечения [4,7,8]. Нередкая утрата трудоспособности и высокий процент инвалидизации указывают на необходимость дальнейших исследований патогенетических механизмов криповреждения. Изучение и выявление новых маркеров локальной холодовой травмы способствует более ранней диагностике объема поражений тканей, созданию качественно новых подходов к комплексному лечению отморожений конечностей, а также успешной и максимально быстрой реабилитации пациентов [1,8].

В научных трудах последних лет отчетливо прослеживается углубление исследований отечественных, а также зарубежных авторов по особенностям патогенеза криповреждения, ранней диагностики объема пораженных тканей, способов хирургического лечения глубоких отморожений конечностей и реабилитации больных [4,8].

Не вызывает сомнений, что в патогенезе криотравмы основополагающая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции [7-10]. Поврежденные холодом и вторичными процессами альтерации эндотелиоциты, а также привлеченные в очаг воспаления клетки инкретируют большое количество

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ: **МИХАЙЛИЧЕНКО Максим Игоревич** – к.м.н., ассистент кафедры, angelo999@yandex.ru, ORCID № 0000-0001-8660-2982, **ШАПОВАЛОВ Константин Геннадьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID № 0000-0002-3485-5176, **МУДРОВ Виктор Андреевич** – к.м.н., доцент, ORCID № 0000-0002-5961-5400, **ГРУЗДЕВА Ольга Сергеевна** – ассистент кафедры, lolgas18@gmail.com, ORCID № 0000-0002-1738-0850.

биологически активных веществ, в том числе матриксные металлопротеиназы (MMP) и их ингибиторы (TIMP).

Исследованиями последних лет показано, что коллагеназы, а также их ингибиторы играют существенную роль в патогенезе повреждения соединительной ткани и ее фиброзе при разной патологии [2]. Коллагеназы являются Zn^{2+} и Ca^{2+} зависимыми индуцируемыми эндогенными пептидазами, участвующими в перестройке тканей, путем деструкции ее органических компонентов, а также обмена белков межклеточного матрикса [2,3]. Секреция MMP происходит под влиянием цитокинов, выделяемых эндотелиоцитами, фибробластами, макрофагами, тромбоцитами [3,10].

Сравнительно недавно установлено, что MMP могут активироваться низкой pH, гипер- и гипотермией, а также процессами перекисного окисления липидов [14]. Важную роль представляют MMP второго подсемейства. К ним относятся эндопептидазы IV типа – MMP–2 и MMP–9. Данная группа матриксных металлопротеиназ ремоделирует нативный коллаген, изменяя его конформацию, что затрудняет мигрирование клеток в ткани для реализации процессов воспаления.

Тканевые ингибиторы MMP являются белками, регулирующими баланс соединительнотканного коллагена, формируя высокоаффинные комплексы с коллагеназами, тем самым нивелируя патологические процессы, провоцируемые матриксными металлопротеиназами. Основными местами экспрессии TIMP являются костная ткань и яичники [8,9,16].

Ингибиторы коллагеназ (TIMP-1 и TIMP-2) - мало известные и неизученные биомаркеры процессов альтерации, хотя в медицинской практике эти биомаркеры достаточно успешно используются при стратификации рисков возникновения нежелательных сердечно-сосудистых событий, артериальной гипертензии, сахарного диабета, при хронической почечной недостаточности и в осложненном акушерстве [4,9,10]. Оценка эффективности проводимой патогенетически обоснованной терапии представляется чрезвычайно актуальной и перспективной и для пациентов с местной холодовой травмой.

Следует отметить, что в настоящее время еще не регламентированы оптимальные целевые значения в крови MMP и TIMP, на которые следует равняться в ходе исследований. При этом научное обоснование определения

целевых значений маркеров баланса коллагена, играющего важную роль в пролиферативных процессах, тесно связанных с течением раневого процесса, может содействовать контролю качества проводимой терапии и позволит прогнозировать течение раневого процесса при криоповреждении.

Цель исследования - установить динамику уровня коллагеназ второго подсемейства (MMP–2, MMP–9) и их ингибиторов (TIMP-1 и TIMP-2) крови пострадавших при местной холодовой травме.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 60 пациентов (40 мужчин и 20 женщин), из них с отморожениями пальцев стоп - 20 (1-я группа), с поражением до предплюсочно-плюсневой сочленения - 22 (2-я), с отморожениями более проксимальных отделов нижней конечности - 18 (3-я группа). В зависимости от объема пораженных тканей исследование проведено на 5-е сутки с момента травмы. Средний возраст пациентов составил 35 ± 7 лет. Измерение уровня MMP–2, MMP–9, TIMP -1 и TIMP - 2 выполнялось на 5-е и 30-е сут с момента криотравмы у одних и тех же пациентов при помощи мультиплексного анализа сыворотки набором реагентов фирмы «Biomedical». Все пациенты с местной холодовой травмой III–IV степени находились на лечении в Краевом ожоговом центре на базе ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Чита в период с 2018 по 2019 г.

Контрольную группу составили относительно здоровые люди в возрасте 30 ± 10 лет ($n=28$).

Все пациенты и добровольцы дали письменное добровольное информированное согласие на включение в исследование, согласно требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.)

В группу исключения вошли пациенты с выраженной соматической патологией: воспалительными процессами различной локализации, облитерирующими заболеваниями артерий, поражениями нервов конечностей, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, алиментарным истощением и ожирением, лица зависимостью различного генеза.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0. Полученные данные систематизированы в виде медианы и доверительного интервала. Учитывая численность контрольной

группы не более 50 чел., оценка нормальности распределения признаков осуществлена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценка статистической значимости различий показателей проведена за счет сравнения критического и рассчитанного значений критерия Краскела-Уоллиса с последующим определением уровня значимости p . Для более точного описания выявленных тенденций использован критерий Манна-Уитни, позволяющий оценивать различия показателей при сравнении групп попарно с применением поправки Бонферрони при оценке значения p . Для оценки связи между показателями использован коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Исходя из полученного значения p выявлена теснота связи по шкале Чеддока и ее направление (прямая или обратная). В последующем рассчитали скорректированный коэффициент детерминации, показывающий долю объясняемой зависимости. Прогностическая модель выстроена путем линейной регрессии.

Результаты и обсуждение. В полученных нами данных обращает на себя внимание повышение уровня MMP–2 и MMP–9 в сыворотке крови у пациентов с МХТ относительно группы контроля в ранние сроки отморожения. Уровень MMP–2 снизился до значений контрольной группы, а показатели MMP–9 оставались значительно выше нормы в поздние сроки с момента травмы. Данный факт патогенетически обосновывает большое количество осложнений у пациентов с МХТ.

В позднем реактивном периоде у пострадавших с криоповреждением уровень MMP–2 в сыворотке крови в 3,4 раза выше, чем в группе контроля ($p=0,011$), на 30-е сут значения MMP–2 не отличаются от показателей группы здоровых добровольцев ($p=0,103$) (табл. 1). Уровень MMP–9 у пострадавших с местной холодовой травмой на 5-е сут в 14,5 раза выше показателей контроля ($p=0,002$), на 30-е – в 12,5 раза выше ($p<0,001$) (табл. 1).

У пациентов с криоповреждением дистальных отделов стоп уровень MMP–2 в 2,1 раза выше относительно контроля ($p<0,001$), у пациента с отморожениями более проксимальных сегментов стопы значение MMP–2 в 2,6 раза выше контрольных показателей ($p<0,001$). Уровень MMP–2 у пострадавших с самыми тяжелыми отморожениями в 3,5 раза выше контрольных значений ($p<0,001$) (табл. 2). Уровень MMP–9 у пострадавших с отморожением пальцев стоп в 4,9 раза выше показателей контроля ($p<0,001$),

а у пациентов с более тяжелыми отморожениями – в 10 раз выше относительно группы контроля ($p < 0,001$). У больных с отморожениями 3-й группы уровень MMP-9 увеличился в 14,5 раза относительно значений контроля ($p < 0,001$) (табл. 2).

В позднем реактивном периоде у пациентов с криповреждением уровень TIMP-1 в 1,7 раза выше относительно контроля ($p < 0,001$), на 30-е сут значение TIMP-1 увеличилось в 2 раза относительно контроля ($p < 0,001$) (табл. 1). Уровень TIMP-2 у пациентов на 5-е сут с момента криповреждения выше показателей контроля в 2,3 раза ($p < 0,001$), на 30-е – в 2,2 раза ($p < 0,001$).

У пациентов с криповреждением дистальных отделов стоп уровень TIMP-1 в крови в 2 раза выше относительно контроля ($p < 0,001$), у пациентов с отморожениями более проксимальных сегментов стопы – в 1,8 раза выше ($p < 0,001$). Уровень TIMP-1

у пострадавших с самыми тяжелыми отморожениями в 1,6 раза выше контрольных значений ($p < 0,001$) (табл. 2). Уровень TIMP-2 у пострадавших с местной холодовой травмой пальцев стоп в 2,1 раза выше показателей контроля ($p < 0,001$), у пациентов с более тяжелыми отморожениями – в 2,2 раза выше ($p < 0,001$). У больных с отморожениями 3-й группы уровень TIMP-2 в 2,3 раза превышает значения контроля ($p < 0,001$).

Полученные в ходе исследования данные указывают на повышение содержания матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови у пострадавших с холодовой травмой. При этом значимой динамики исследуемых маркеров не происходит и в отдаленные сроки криповреждения. Вероятно, при отморожениях реализуется значительный сбой в remodelировании цитоскелета, репарации тканей, ангиогенеза, имеются предпосылки к нетипичному, затяжно-

му течению репаративных процессов.

Проведенные ранее научные исследования у пациентов с деформирующим артрозом, в осложненном акушерстве, у пациентов с ИБС, направленные на выявление матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, также выявили стойкое повышение уровня исследуемых предикторов в сыворотке больных [2,5,10,11]. Ученые сделали вывод, что металлопротеиназы – одна из патогенетических причин хронизации любой патологии [5,6]. Не исключено, что предиктором неблагоприятного течения местной холодовой травмы являются именно коллагеназы. Это доказывает и большое количество неблагоприятных последствий травмы. По мнению ряда авторов, осложнения присутствуют у большинства пострадавших с местной холодовой травмой [3,4,9].

Повышенное содержание ингибиторов матричных металлопротеиназ, вероятно, указывает на попытку со-

Таблица 1

Содержание матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови у пострадавших с местной холодовой травмой в разные периоды криповреждения, ng/ml

Исследуемая группа	MMP-2	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
Контрольная (n = 28)	2,3 (75% ДИ 2,16 – 2,45)	32,00 (75% ДИ 28,55 – 35,37)	734,4 (75% ДИ 733,51 – 770,20)	247,2 (75% ДИ 232,19 – 257,81)
Пострадавшие с МХТ (5-е сут) (n = 30)	7,97 (75% ДИ 7,59 – 8,20) $p < 0,001$	448,86 (75% ДИ 418,33 – 466,28) $p < 0,001$	1259,2 (75% ДИ 1230,83 – 1342,35) $p < 0,001$	555,2 (75% ДИ 528,46 – 578,94) $p < 0,001$
Пострадавшие с МХТ (30-е сут) (n = 30)	4,53 (75% ДИ 4,27 – 4,92) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	354,14 (75% ДИ 343,65 – 375,35) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1481,6 (75% ДИ 1462,76 – 1646,89) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	478,4 (75% ДИ 472,65 – 555,55) $p < 0,001$ $p_1 = 0,024$

Примечание. Достоверность разницы показателей относительно: p – контроля, p_1 – больных с отморожениями в позднем реактивном периоде.

Таблица 2

Содержание матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови у пострадавших с местной холодовой травмой в зависимости от объема пораженных тканей, ng/ml

Исследуемая группа	MMP-2	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
Контрольная (n = 28)	2,3 (75% ДИ 2,16 – 2,45)	32,00 (75% ДИ 28,55 – 35,37)	734,4 (75% ДИ 733,51 – 770,20)	247,2 (75% ДИ 232,19 – 257,81)
1-я (n = 20)	4,65 (75% ДИ 4,43 – 4,77) $p < 0,001$	126,50 (75% ДИ 126,99 – 147,95) $p < 0,001$	1488,0 (75% ДИ 1420,76 – 1540,74) $p < 0,001$	513,6 (75% ДИ 486,84 – 529,16) $p < 0,001$
2-я (n = 22)	6,78 (75% ДИ 6,75 – 7,14) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	314,50 (75% ДИ 315,29 – 326,41) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1292,8 (75% ДИ 1252,00 – 1352,05) $p < 0,001$ $p_1 = 0,159$	536,8 (75% ДИ 495,50 – 576,50) $p < 0,001$ $p_1 = 0,778$
3-я (n = 18)	7,97 (75% ДИ 7,59 – 8,20) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	448,86 (75% ДИ 418,33 – 466,28) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1259,2 (75% ДИ 1230,83 – 1342,35) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,007$	555,2 (75% ДИ 528,46 – 578,94) $p < 0,001$ $p_1 = 0,013$ $p_2 = 0,021$

Примечание. Достоверность разницы показателей относительно: p – контроля, p_1 – 1-й группы больных, p_2 – 2-й группы.

стороны организма стабилизировать формирующуюся катастрофу в очаге альтерации. Нами выявлено резкое повышение TIMP-1 и TIMP-2 во всех периодах криповреждения. Обращает на себя внимание факт отсутствия корреляции TIMP у пациентов с самыми обширными поражениями и наиболее легкой травмой, ограниченной пальцами стоп. Также необходимо указать и на то, что уровень TIMP не снижается и на 30-е сут с момента криповреждения. Данный феномен, вероятно, связан с гибелью костной ткани, так как ингибиторы матричных металлопротеиназ депонируются в основном в остеоцитах [2,6,11,18].

Таким образом, между значением матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и уровнем поражения дистальных сегментов нижних конечностей имеется высокая степень параллелизма (табл. 3).

Согласно современным научным данным, при фиброзной дезорганизации тканей показатель MMP снижается, а уровень их ингибиторов возрастает. При деградации коллагена, наоборот, содержание коллагеназ увеличивается, а ингибиторов - уменьшается [2,12]. У пострадавших с МХТ мы видим увеличение всех исследованных биомаркеров системы матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, даже в случае относительно легкой холодовой травмы.

Сравнительно недавно В.А. Туманский и Т.А. Христенко [6] показали, что у пациентов с онкопроцессом в поджелудочной железе уровни MMP и TIMP значительно повышены. Учитывая, что комплекс MMP и TIMP формируется по типу «ключ-замок» [5,6], авторы предположили, что повышение уровня подобных биологических «замков» служит отражением противоопухолевой реакции и клеток с попыткой ограничения очага альтерации. Не исключено, что у пациентов с МХТ реализуется подобный биологический феномен формирования клеточного микроокружения, направленный на отграничение очага поврежденных тканей путем грубого ремоделирования внеклеточного матрикса и изменения конформации клеточной мембраны.

Известно, что MMP-2 в сочетании с другими коллагеназами способствуют угнетению ангиогенеза. Это явление связывают с их способностью формировать антиангиогенные пептиды путем трансформации плазминогена в ангиостатин, который ингибирует пролиферацию и усугубляет апоптоз клеток эндотелия [6,13]. Это еще одно

Фактическая степень параллелизма между значением матричных металлопротеиназ и их ингибиторов и уровнем поражения нижних конечностей

Параметр	Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость	Сила связи по шкале Чеддока
MMP-2	0,797	< 0,001	Высокая прямая
MMP-9	0,907	< 0,001	Высокая прямая
TIMP-1	- 0,186	0,002	Слабая обратная
TIMP-2	0,381	< 0,001	Умеренная прямая

подтверждение вероятной биологической целесообразности повышенной экспрессии MMP у пациентов с МХТ. Угнетение микроциркуляции подтверждено нашими более ранними исследованиями у пациентов с местной холодовой травмой [3,8,9]. Установлено, что коллагеназы имеют ингибиторный эффект в отношении воспаления путем процессинга значительного количества хемокинов, в том числе и провоспалительных интерлейкинов. Вероятно, ингибирующее действие MMP-2 связано с усугубляющейся дисфункцией эндотелия и формированием большого количества неблагоприятных последовательных реакций, формируется своеобразная защитная реакция организма на нарастающее перифокальное воспаление [3].

Установлено, что уровень IL-1, IL-8, IL-12 и TNFα в крови повышен во все периоды криповреждения [9,10]. Однако в поздние периоды отморожения уровень провоспалительных интерлейкинов снижается, но по-прежнему остается выше нормальных значений. При этом уровень MMP-9 остается высоким у пациентов и в отдаленные периоды местной холодовой травмы. Синтез этой металлопротеиназы происходит в основном в макрофагах, а также тромбоцитах, реализующих свои функции в интерстиции [6,14]. Одной из особенностей MMP-9 является хемотаксис фибробластов в межклеточное пространство для реализации процессов репарации [12,16,17]. С другой

стороны, MMP-9 способствует десмоплазии коллагена [11,15]. Ремоделирование коллагена в очаге поражения провоцирует дискоординацию пролиферации и, как следствие, затяжное и неблагоприятное течение раневого процесса.

На основании анализа уравнения линейной регрессии, в которое были включены исходные показатели (уровень матричных металлопротеиназ и их ингибиторов), определена значимость показателей в структуре прогностической модели (табл. 4).

Учитывая недостаточную значимость, показатель TIMP-1 удален из структуры исходной модели. В результате чего путем повторной линейной регрессии определена закономерность, выражающаяся формулой:

$$K = 0,165 \times \text{MMP-2} + 0,003 \times \text{MMP-9} + 0,01 \times \text{TIMP-2} - 2,5$$

(единицы измерения - ng/ml). При значениях K от 1,0 до 4,4 диагностируют отморожение пальцев стоп, при K от 4,4 до 5,4 граница поражения распространялась до предплюсневой-плюсневой сочленения, более 5,4 – до уровня нижней трети голени (табл. 5).

Учитывая значение скорректированного коэффициента детерминации (0,760), можно считать зависимость между коэффициентом K и уровнем поражения дистальных сегментов нижних конечностей при местной холодовой травме достаточно сильной.

Следовательно, анализ полученных данных позволяет установить, что по-

Таблица 4

Значимость показателей в структуре прогностической модели

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты		Значимость в структуре модели
	B	Стандартная ошибка	Бета	t	
Константа	- 0,466	0,181		- 2,575	0,011
MMP-2	0,165	0,017	0,378	9,578	0,0001
MMP-9	0,003	0,0001	0,511	12,970	0,0001
TIMP-1	- 6,809	0,0001	- 0,019	- 0,643	0,520
TIMP-2	0,001	0,0001	0,136	4,170	0,0001

Таблица 5

Сводка для полученной прогностической модели

Модель	R	R ²	Скорректированный R ²	Стандартная ошибка оценки
$K = 0,165 \times \text{MMP-2} + 0,003 \times \text{MMP-9} + 0,01 \times \text{TIMP-2} - 2,5$	0,873	0,763	0,760	0,451

вышенная экспрессия коллагеназ и их ингибиторов отражает тяжесть, а также особенности течения холодовой травмы, обусловленной дисфункцией эндотелия и формированием фиброза в очаге повреждения и перифокально. Возможно, дисбаланс системы коллагеназ способен вызывать структурно-функциональные изменения экстрацеллюлярного матрикса и клеточных структур, способствуя их патологическому ремоделированию и фиброзу [3,7,9,10].

Выводы:

1. Установлено, что при местной холодовой травме в крови пациентов возрастает уровень матриксных металлопротеиназ. Увеличение показателя коллагеназ в сыворотке крови пострадавших прямо пропорционально тяжести травмы.

2. Выявлено, что показатели ингибиторов коллагеназ значительно увеличены во все периоды криоповреждения. Повышение уровня ингибиторов коллагеназ не зависит напрямую от тяжести криотравмы.

3. Сформированная на основе исследуемых маркеров закономерность может служить прогностическим критерием для раннего определения тяжести криоповреждения.

Литература

1. Васина Л.В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 2. – С. 88-102.

Vasina L.V. Functional heterogeneity of the endothelium (review) / L.V. Vasina, T.D. Vlasov, N.N. Petrishchev // Hypertension. – 2017. – №2. – P. 88-102.

2. Егорова Е.Н. Взаимосвязь эндотоксемии, факторов системного воспаления и компонентов системы матриксных металлопротеиназ – тканевых ингибиторов металлопротеиназ при ХСН / Егорова Е.Н., Мазур В.В., Калинин М.Н., Мазур Е.С. // Сердечная недостаточность. – 2012. – №72(4). – С. 233-236.

Egorova E. N. Relationship of endotoxemia, factors of systemic inflammation and components of the matrix metalloproteinase system-tissue inhibitors of metalloproteinases in CHF / E. N. Egorova, V. V. Mazur, M. N. Kalinkin, E. S. Mazur // Heart failure. – 2012. – № 72(4). – P. 233-236.

3. Коннов Д.Ю. Закономерности изменений параметров микроциркуляции и электрофизиологических показателей сердечного ритма при критической гипотермии / Коннов Д.Ю., Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г., Коннов В.А. // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – №4. – P. 17-24.

Konnov D. Yu. Regularities of changes in microcirculation parameters and electrophysiological parameters of heart rate in critical hypothermia / D.Yu. Konnov, A.V. Malyarchikov, K.G. Shapovalov, V. A. Konnov // Zabaikalsky medical journal. – 2017. – №4. – P. 17-24.

4. Николаев В.М. Интенсивность свободно-радикального окисления липидов в организме больных холодовой травмой / Николаев В.М., Алексеев Р.З., Федорова С.А. // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 34 – 38.

Nikolaev V.M. Intensity of free radical oxidation of lipids in the body of patients with cold trauma / V.M. Nikolaev, R.Z. Alekseev, S.A. Fedorova // Yakut medical journal. – 2018. – № 2. – P. 34-38.

5. Соломакина Н.И. Прогностическое значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) у больных ХСН / Соломакина Н.И., Беленков Ю.Н. // Сердечная недостаточность. – 2010. – №61(5). – С. 281-284.

Solomakhina N. I. Prognostic value of a tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1) in patients with CHF / N. I. Solomakhina, Yu. N. Belenkov // Heart failure. – 2010. – №61 (5). – P. 281-284.

6. Туманский В. А. Иммуногистохимическое исследование ММП-2, TIMP-1 при гиперпластических полипах и аденокарциноме желудка кишечного типа / Туманский В. А., Христенко Т. А. // Морфология. – 2017. – №11(3). – С. 21-28.

Tumanskiy V.A. Immunohistochemical study of MMP-2, TIMP-1 in hyperplastic polyps and intestinal-type gastric adenocarcinoma / V.A. Tumanskiy, T.A. Khrystenko // Morphologia. – 2017. – №11(3). – P. 21-28.

7. Целуйко С.С. Действие холода на организм. Криопротекторы и средства противоишемической защиты тканей / Целуйко С.С., Заболотских Т.В., Дудариков С.А., Красавина Н.П., Корнеева Л.С. // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 2 (62). – 48-55.

Tseluyko S.S. The effect of cold on the body. Cryoprotectants and means of anti-ischemic protection of tissues / S.S. Tseluyko, T.V. Zabolotskikh, S.A. Dudnikov, N.P. Krasavina, L.S. Korneeva // Yakut medical journal. – 2018. – № 2 (62). – P. 48-55.

8. Шаповалов К.Г. Отморожения в практике врача анестезиолога-реаниматолога / Шаповалов К.Г. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – №16(1). – С. 63- 68. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-1-63-68>.

Shapovalov K.G. Frostbites in the practice of an anesthesiologist and emergency physician / K.G. Shapovalov // Messenger of anesthesiology

and resuscitation. – 2019. – 16(1). – P. 63 – 68. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-1-63-68>.

9. Шаповалов К.Г. Содержание цитокинов в крови больных при местной холодовой травме / Шаповалов К.Г. Томина Е.А., Михайличенко М.И., Иванов В.А., Витковский Ю.А. // Медицинская иммунология. – 2008. – Т.10.№ 1. – С. 89-92.

Shapovalov K.G. The content of cytokines in the blood of patients with local cold injury / K.G. Shapovalov, E.A. Tomina, M.I. Mikhailichenko, V.A. Ivanov, Y.A. Vitkovsky // Medical immunology. – 2008. – V.10.No.1. – P. 89-92.

10. Юлдашева Д.Ю. Роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов при развитии гиперплазии эндометрия / Юлдашева Д.Ю. // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1(4). – С. 845-847.

Yuldasheva D.Y. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of endometrial hyperplasia / D.Y. Yuldasheva // Fundamental study. – 2015. – №1(4). – P. 845 – 847. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37434> (дата обращения: 17.01.2020).

11. Blankenberg S. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase-9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / S. Blankenberg, H.J. Rupprecht, O. Poirier // Circulation. – 2003. – №107 (12). – P. 1579-1585.

19. Cauchy E.[et al.]. A New Proposal for Management of Severe Frostbite in the Austere Environment / E. Cauchy, C.B. Davis, M. Pasquier, E.F. Meyer, P.H. Hackett // Wilderness Environ Med. – 2016. – №27 (1). – P. 92-99. DOI: 10.1016.

12. Gilbert Estelle's J. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems / Estelle's J. Gilbert // Human Reproduction. – 2007. – № 22(8). – P. 2120-2127.

13. Kingma C.F. Relation between finger cold-induced vasodilation and rewarming speed after cold exposure / C.F. Kingma, I.I. Hofman, H.M. Daanen // European Physiology. – 2019. – №119(1). – P. 171 – 180. DOI: 10.1007.

14. Lopez-Rivera E. Matrix metalloproteinase 13 mediates nitric oxide activation of endothelial cell migration / E. Lopez-Rivera // PNAS. – 2005. – №102 (10). – P. 3685 – 3690. DOI: 10.1093/humrep/dem149.

15. Miao M.S. Frostbite animal model preparation specification (draft) / M.S. Miao, L.L. Xiang, M. Bai, L.H. Cao // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 2018. – №43 (2). – P. 410-414. DOI: 10.19540.

16. Pino M. Association between MMP1 and MMP9 activities and ICAM1 cleavage induced by tumor necrosis factor in stromal cell cultures from eutopic endometria of women with endometriosis / M. Pino // Reproduction. – 2009. – №138 (5). – P. 837-847.

17. Pan Y. Relevance of TRPA1 and TRPM8 channels as vascular sensors of cold in the cutaneous microvasculature / Y. Pan, D. Thapa, L. Jr. Baldissera, F. Argunhan, A.A. Audoool, S.D. Brain // Pflugers Arch. – 2018. – № 470 (5). – P. 779-786. DOI: 10.1007.

18. Zhang H. Role of Matrix Metalloproteinases and Therapeutic Benefits of Their Inhibition in Spinal Cord Injury / H. Zhang // Neurotherapeutics. – 2011. – №8. – P. 206-220. DOI: 10.1007/s13311-011-0038-0