

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K664



# РОЛЬ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Г.Ф. Буненкова, С.П. Саликова, В.Б. Гриневич, Е.С. Иванюк

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 37

**Контакты:** Гульнара Физулиевна Буненкова [gulnara533@gmail.com](mailto:gulnara533@gmail.com)

Фибрилляция предсердий (ФП) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) до настоящего времени остаются ключевыми проблемами кардиологии. Несмотря на множество проведенных исследований, молекулярно-биологические механизмы, лежащие в основе развития указанных патологических состояний, до конца не известны. В реальной клинической практике ФП и ИБС нередко сочетаются в составе коморбидной патологии у одного и того же пациента. При прогрессировании ИБС наблюдается изменение архитектоники миокарда, что приводит к структурному и электрофизиологическому ремоделированию и создает условия для развития ФП. На современном этапе доказано, что важную роль в патогенезе ИБС и ФП играют оксидативный стресс и хроническое системное воспаление. В число их биомаркеров входит миелопероксидаза (МПО) – белок лейкоцитов, содержащийся в лизосомальных азурофильных гранулах преимущественно нейтрофилов и в меньшей степени моноцитов. Результаты ряда работ свидетельствуют о взаимосвязи уровня МПО с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не зависящую от классических факторов риска. В физиологических условиях МПО, относящаяся к семейству пероксидаз, представляет собой значимый компонент иммунной защиты организма. Однако при патологии МПО может способствовать развитию хронического воспалительного процесса и местному повреждению тканей посредством образования активных форм кислорода. Установлено, что высвобождение МПО происходит в активированных лейкоцитах после слияния лизосомы с фагосомой. Оксидоредуктазная активность МПО обеспечивает синтез уникального высокореактивного соединения – хлорноватистой кислоты, участвующей не только в защите организма от болезнетворных бактерий, но и в изменении внеклеточного матрикса и формировании фиброза. Показано также значение МПО в дестабилизации атеросклеротической бляшки и модификации липопротеинов низкой и высокой плотности, что способствует атерогенезу и прогрессированию ИБС.

**Цель обзора** – представление современных сведений о роли МПО в патогенезе ИБС и ФП, а также освещение вопросов, связанных с возможностью использования данного биомаркера в качестве предиктора их неблагоприятного течения.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, миелопероксидаза, оксидативный стресс, хроническое воспаление, нейтрофилы, хлорноватистая кислота, матриксные металлопротеиназы, патогенез

**Для цитирования:** Буненкова Г.Ф., Саликова С.П., Гриневич В.Б., Иванюк Е.С. Роль миелопероксидазы в развитии фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца. Клиницист 2022;16(3):18–24. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K664

## Role of myeloperoxidase in atrial fibrillation and ischemic heart disease

G.F. Bunenkova, S.P. Salikova, V.B. Grinevich, E.S. Ivanyuk

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Russian Ministry of Defense; 6, Akademika Lebedev St., 194044, St. Petersburg, Russia

**Contacts:** Gulnara Fizulievna Bunenkova [gulnara533@gmail.com](mailto:gulnara533@gmail.com)

Atrial fibrillation and ischemic heart disease are the key problems in cardiology. Despite of numerous clinical trials and researches underlying molecular biology remains uncertain. Atrial fibrillation and ischemic heart disease are often combined. During ischemic heart disease progression myocardial tissue structure are changing which lead to structural and electrophysiological remodeling and promote atrial fibrillation. It has been shown a crucial role of oxidative stress

and chronic systemic inflammation in ischemic heart disease and atrial fibrillation. Myeloperoxidase (MPO) is one of marker of oxidative stress and inflammation that located in azurophilic granules of neutrophils and monocytes. There are a numerous articles showed a relation between MPO level and cardiovascular disease. MPO is a peroxidase enzyme that is important part of immune system. During disease MPO could facilitate chronic inflammation and local tissue damage through active oxygen forms. MPO releases after lysosome conjunction with phagosome. Oxygen reductase activity of MPO lead synthesis of hypochlorous acid that play role not only in organism protection from infection agents but in matrix transformation and fibrosis. It has been shown MPO can destabilize atherosclerotic plaque and modifies low- and high-density lipoproteins that promote atherosclerosis and ischemic heart disease progression. This review summarizes current data about role of MPO in atrial fibrillation and ischemic heart disease pathogenesis.

**Keywords:** atrial fibrillation, ischemic heart disease, atherosclerosis, myeloperoxidase, oxidative stress, chronic inflammation, neutrophils, hypochlorous acid, matrix metalloproteinases, pathogenesis

**For citation:** Bunenkova G.F., Salikova S.P., Grinevich V.B., Ivanyuk E.S. Role of myeloperoxidase in atrial fibrillation and ischemic heart disease. *Klinitsist = The clinician* 2022;16(3):18–24 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K664

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) — это заболевания, которые ассоциируются с неблагоприятными исходами и существенным снижением качества жизни, в особенности при их сочетании. Несмотря на современные достижения в исследовании механизмов развития ФП, ее диагностике и лечении, заболеваемость и смертность от этой патологии остается высокой.

ФП занимает первое место среди аритмий, при которых требуются госпитализация и лечение пациентов в стационаре. В мире ФП страдает около 2 % населения. У мужчин ФП выявляется чаще [1]. У части больных наблюдается бессимптомное течение ФП, вследствие чего данная патология долгое время может оставаться недиагностированной. В Российской Федерации распространенность ФП составляет 2536 случаев на 100 тыс. населения, при этом за последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости на 44 % [2]. Частота встречаемости ФП увеличивается с возрастом, а также при сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, ИБС, ожирение, сахарный диабет или хроническая болезнь почек), в связи с чем в ближайшие годы прогнозируется увеличение числа пациентов с ФП [3]. Определенный вклад в структуру заболеваемости ФП внесла пандемия новой коронавирусной инфекции [4–6]. Эпидемиологические исследования показали, что ФП входит в число потенциальных сердечно-сосудистых осложнений инфекции COVID-19 [5]. M. Duckheim и соавт. сообщают, что у 10 % пациентов с новой коронавирусной инфекцией развивается впервые возникшая ФП, а у 33 % больных имеются рецидивы ФП [6].

ФП остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти во всем мире [7, 8]. Существующие методы лечения ФП не гарантируют отсутствия ее рецидивов или могут сопровождаться серьезными побочными эффектами. Известно, что терапия амиодароном, наиболее эффективным антиаритмическим средством, нередко вызывает амиодарон-индуцированное поражение щитовид-

ной железы, легких, кожи, нервной системы, а также органов желудочно-кишечного тракта [9, 10].

Механизмы, лежащие в основе развития ФП, до конца не изучены. Прогрессирование ФП характеризуется переходом от пароксизмального варианта течения к постоянной форме, электроанатомическим ремоделированием предсердий, включающим дилатацию левого предсердия и образование низковольтных зон, представляющих собой участки фиброза миокарда [11]. В настоящее время показано участие фермента миелопероксидазы (МПО) в развитии фиброзных изменений сердца [12, 3].

Цель проведения настоящего обзора — освещение вопросов, связанных с возможностью использования МПО в качестве предиктора неблагоприятного течения ФП и ИБС, что, возможно, позволит разработать новые подходы к стратегии ведения данной группы пациентов.

## Миелопероксидаза: структура, функции и клиничко-биологическое значение

МПО — это гемсодержащий фермент из семейства пероксидаз, структурно представляющий собой гомодимерный белок с молекулярной массой 146 кДа, состоящий из 2 одинаковых и функционально независимых мономеров, соединенных дисульфидной связью [13, 14]. МПО формируется на ранних стадиях образования нейтрофилов в эндоплазматической сети, затем поступает в диктиосому комплекса Гольджи с последующим накоплением в отшнурованных от него пузырьках [15]. МПО содержится преимущественно в азурофильных гранулах лейкоцитов и в меньшей степени в секреторных и желатиновых гранулах [16]. Обладая пероксидазной активностью, МПО катализирует образование активных форм кислорода, таких как хлорноватистая кислота и пероксид водорода [17]. На поверхности МПО имеется большое количество остатков лизина и аргинина, что придает ей выраженные катионные свойства, позволяющие взаимодействовать с большим числом отрицательно заряженных структур, таких как клетки бактерий, эндотелиоциты, компоненты внеклеточного матрикса (полианионные

гликозаминогликаны), аполипопротеины В-100, А-1, альбумин, цитокератин, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин [13, 18, 19].

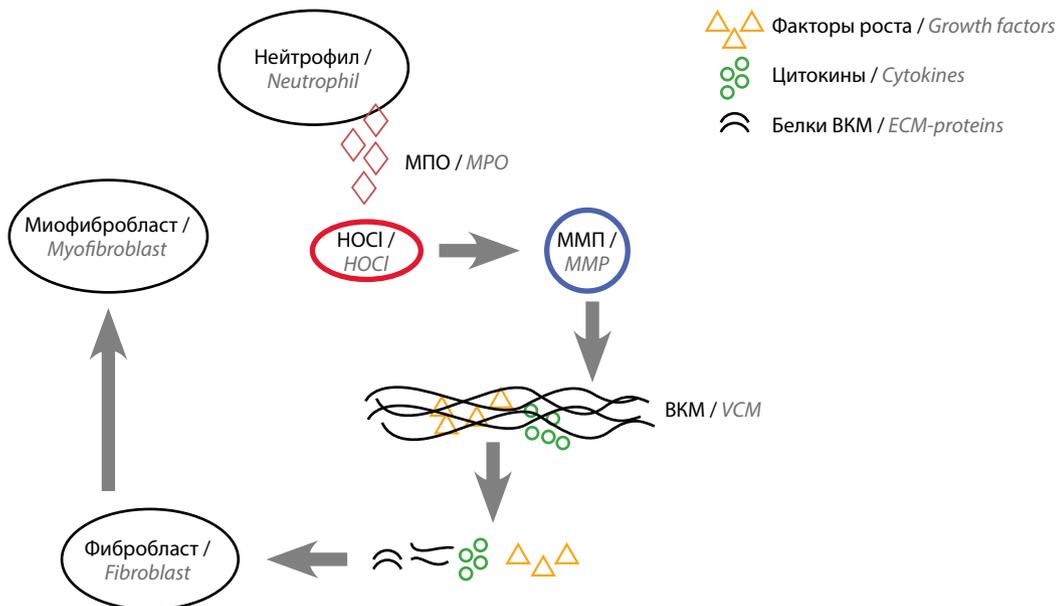
Впервые МПО была получена из лейкоцитов больных туберкулезом в 1941 г. К. Agner и изучалась как фермент, связанный с иммунным ответом на патогены [18, 20]. МПО секретируется активированными нейтрофилами, моноцитами и макрофагами и в наибольшем количестве представлена в нейтрофилах [15]. Основная функция этого фермента заключается в защите от микроорганизмов посредством синтеза высоко-реактивных соединений, оказывающих деструктивное воздействие на инфекционные агенты [18, 21, 22]. Механизм реализации антимикробного действия обусловлен фагоцитозом, при котором обогатившиеся МПО азурофильные гранулы сливаются с фагосомой, уничтожая микробный агент. Подобный механизм работает не только против бактерий, но и против грибов, вирусов, опухолевых клеток [23]. Несмотря на положительную роль, МПО может наносить организму вред вследствие синтеза чрезвычайно реакционноспособных веществ [24–26]. МПО и матриксные металлопротеиназы (ММП), наряду с активными формами кислорода, – важные звенья развития оксидативного стресса, играющего значимую роль в формировании ремоделирования сердца [18].

### Миелопероксидаза и фибрилляция предсердий

Считают, что ФП является многофакторным заболеванием. Однако окончательные патогенетические механизмы ФП до конца не изучены. По современным представлениям, основную роль в инициации ФП играют воспалительные и профиброзные процессы,

лежащие в основе ремоделирования миокарда, ключевым звеном которого является изменение внеклеточного матрикса [27]. Ранее было показано существование в миокарде предсердий неоднородных участков фиброза с чередованием нормальных и патологически измененных соединительнотканых волокон, способствующих гетерогенности предсердной рефрактерности и созданию условий для «запуска» и поддержания механизма «реентри» (re-entry) [28]. Детально механизмы и сигнальные пути, участвующие в прогрессировании предсердного фиброза, до настоящего времени неясны. Известно, что гомеостаз внеклеточного матрикса определяется структурно-функциональными свойствами фибробластов, способных при повреждении сердечной мышцы дифференцироваться в миофибробласты с последующим усилением в интерстиции синтеза коллагена и нарушением электрофизиологических свойств сердца [29]. В настоящее время получены доказательства, что дифференцировка фибробластов в миофибробласты происходит под действием белков, цитокинов и факторов роста, высвобождающихся при деградации внеклеточного матрикса в результате действия активных ММП (см. рисунок) [30].

В ряде исследований подтверждено, что одним из важных факторов активации ММП выступает МРО [13, 30, 31]. Установлено, что у пациентов с ФП отмечается увеличение накопления МРО в миокарде вследствие повышенной его инфильтрации макрофагами и нейтрофилами, которое обусловлено в свою очередь влиянием белка-1 хемоаттрактанта моноцитов (значимого провоспалительного индуктора) [13].



Роль МРО в патогенезе фибрилляции предсердий

HOCl – хлорноватистая кислота, ММП – матриксные металлопротеиназы, МПО – миелопероксидаза, ВКМ – внеклеточный матрикс.

The role of MPO in the pathogenesis of atrial fibrillation)

MMP – matrix metalloproteinases, MPO – myeloperoxidase, VCM – extracellular matrix.

МРО катализирует окисление хлоридов с образованием высокорективного соединения — хлорноватистой кислоты (НОСl), которая даже в небольших концентрациях приводит к изменению окислительно-восстановительного баланса, нарушая защиту клеток от окислительного стресса [13, 32]. НОСl активирует тканевые металлопротеиназы и ингибирует тканевые ингибиторы металлопротеиназ, что приводит к усилению образования коллагена и реорганизации внеклеточного матрикса, пролиферации клеток, фиброзу миокарда предсердий и их ремоделированию [18, 30].

Другой механизм, посредством которого МПО вносит свой вклад в развитие ремоделирования, обеспечивает участие МПО в окислении оксида азота, высвобождающегося из эндотелия [12, 33].

Результаты ряда работ сообщают о повышенной частоте встречаемости МПО у пациентов с ФП [12, 27, 31, 32]. В экспериментальных работах показано, что МПО-дефицитные мыши менее подвержены развитию фиброза и ФП, вызванными введением ангиотензина II (АТ II). Данные эффекты отмечены при возобновлении синтеза МПО. Авторы определяют роль МПО как основного ведущего медиатора, способствующего развитию фиброза и, следовательно, субстрата для формирования ФП [31].

Показано, что пациенты, получавшие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), имели более низкие концентрации МПО в периферической крови [12]. Известно, что антагонисты РААС препятствуют синтезу АТ II, который, помимо вазоконстрикторных свойств, обладает способностью активировать нейтрофилы с последующим высвобождением МПО [34]. Считается, что это — один из механизмов, позволяющий объяснить уменьшение частоты рецидивов ФП на фоне применения ингибиторов РААС [12, 34].

Изучается роль МРО как предиктора рецидива ФП после радиочастотной абляции (РЧА). Результаты исследований этой проблемы неоднородны и противоречивы [27, 35]. В одной работе сообщается, что существенных различий в содержании МРО в крови больных с рецидивирующей ФП после РЧА нет [27]. По другим данным, напротив, обнаружено значимое повышение концентрации МРО у пациентов с рецидивом ФП после РЧА [35].

Таким образом, исследование роли МРО в патогенезе ФП позволит получить данные о новых механизмах индукции ФП, что будет способствовать разработке персонализированной терапии ФП и ее профилактике.

### Миелопероксидаза и ишемическая болезнь сердца

Известно, что оксидативный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция выступают важнейшими звеньями патогенеза атеросклероза и ИБС.

В ходе хронического воспалительного процесса происходит отложение липидов в субэндотелиальном слое интимы сосудов с образованием в дальнейшем атероматозных бляшек. Активированные иммунные клетки и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) попадают в субэндотелиальное пространство [36]. Моноциты дифференцируются в макрофаги с образованием пенистых клеток [37]. J. Arnhold описывает участие МПО в генерации данных клеток [19]. Полученная посредством каталитической активности МПО НОСl окисляет ЛПНП, модифицируя их в проатерогенные формы [38–40]. Взаимодействие МПО с белком липопротеидов высокой плотности (аполипопротеином А-1) ограничивает их способность удалять холестерин из перегруженных липидами клеток [19, 39]. Все эти процессы способствуют атерогенезу. В ходе прогрессирования атеросклероза формируется фиброзная капсула, целостность которой определяет стабильность атеросклеротической бляшки [41]. МПО способствует истончению фиброзной капсулы посредством следующих механизмов: 1) благодаря синтезу НОСl, участвующей в апоптозе эндотелиоцитов; 2) МПО и НОСl активируют ММП, способные разрушать внеклеточный матрикс фиброзной капсулы; 3) МПО может связываться с такими белками внеклеточного матрикса, как фибронектин и коллаген IV типа, что также вызывает дестабилизацию атеросклеротической бляшки и ее разрыв [42]. В экспериментальных работах показана возможность использования МПО как метода молекулярной визуализации бляшек с высоким риском разрыва [41, 43].

Показано значение МПО в индукции активных форм кислорода и инициации эндотелиального воспаления [18, 39], а также в развитии эндотелиальной дисфункции, обусловленной уменьшением биодоступности оксида азота за счет нарушения его эндогенного синтеза и чрезмерного потребления активными формами кислорода [32, 44–46]. Результаты исследований свидетельствуют о взаимосвязи увеличения концентрации МПО в плазме крови с наличием ИБС [13, 47, 48].

В исследовании с участием пациентов, поступивших в течение 2 ч от появления первых симптомов инфаркта миокарда, по сравнению с больными со стабильной формой стенокардии в плазме крови отмечена значительно более высокая концентрация МПО, снижение которой начиналось через 4 ч от начала заболевания [48]. В этой же работе приводятся сведения о ранней активации нейтрофилов, что ведет к увеличению и быстрому нарастанию титра МПО в ответ на ишемию миокарда, предшествующую его повреждению.

МПО плазмы положительно коррелирует не только с наличием, но и со степенью тяжестью ИБС [41, 43, 49]. Данные аутопсии показали, что МПО экспрессируется в коронарных бляшках пациентов, умерших от инфаркта миокарда [41, 43]. У пациентов с более выраженным атеросклерозом выявили также повышенную

экспрессию МПО макрофагами, чем у пациентов с начальными проявлениями атеросклероза [43]. Результаты экспериментальных работ показали, что подавление активности МПО может стабилизировать ранимые бляшки за счет уменьшения возможности кровоизлияния в бляшку и увеличения толщины фиброзной капсулы [33, 41].

Метаанализ суммарно 9090 пациентов, поступивших с острым коронарным синдромом, выявил корреляцию как между повышением концентрации МПО и смертностью (отношение шансов (ОШ) 2,03; доверительный интервал (ДИ) 1,40–2,94,  $p < ,001$ ), так и с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ОШ 1,28; ДИ 0,92–1,77,  $p = 0,14$ ) [47].

Таким образом, роль МПО как потенциального участника патогенеза ИБС и предиктора развития ИБС и неблагоприятных клинических исходов представляет интерес. Тем не менее анализ многочисленных пу-

бликаций, посвященных этой проблеме, показал неоднозначность и противоречивость имеющихся в настоящее время результатов. В ряде работ не выявлено взаимосвязи МПО с наличием и тяжестью ИБС [44]. В исследовании Dallas Heart Study (3294 участника) не установлено зависимости уровня МПО от кальцификации коронарных артерий [50].

### Заключение

По данным ряда исследований сообщается о связи между концентрацией МРО в крови и ФП, а также ИБС. Однако клиническое значение этой связи остается до конца не ясным. Современные фундаментальные исследования дают основания рассматривать МРО в качестве предиктора неблагоприятного течения ФП и ИБС. Возможность использования МРО как маркера оценки эффективности терапии ФП требует проведения дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42(5):373–98. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы). *Вестник аритмологии* 2018;92:42–8. DOI:10.25760/VA-2018-92-42-48. Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Tatarsky B.A. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in russia: seven-year trends (2010–2017). *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology* 2018;92:42–8. (In Russ.). DOI:10.25760/VA-2018-92-42-48.
- Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология* 2022;62(4):12–9. Mareev Yu.V., Polyakov D.S., Vinogradova N.G. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2022;62(4):12–9. (In Russ.)
- Bhatla A., Mayer M., Adusumalli S. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020;17(9):1439–44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016
- Li Z, Shao W, Zhang J. et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:720129. DOI: 10.3389/fcvm.2021.720129
- Duckheim M., Schreieck J. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Hamostaseologie* 2021;41(5):372–8. DOI: 10.1055/a-1581-6881
- Berger W.R., Meulendijks ER., Limpens J. et al. Persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *Int J Cardiol* 2019;278:137–43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.127.
- Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д. и др. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий после растворения тромба в ушке левого предсердия. *Кардиология* 2021;61(5):17–22. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1463 Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D. Risk of cardiovascular complications in patients with persistent atrial fibrillation after dissolution of a thrombus in the left atrial appendage. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2021;61(5):17–22 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1463
- Yli D., Wartofsky L., Burman K.D. Evaluation and treatment of amiodarone-induced thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(1):226–36. DOI: 10.1210/clinem/dgaa686.
- Colunga Biancatelli R.M., Congedo V., Calvosa L. et al. Adverse reactions of Amiodarone. *J Geriatr Cardiol* 2019;16(7):552–66. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.07.004.
- Huo Y., Gaspar T., Pohl M. et al. Prevalence and predictors of low voltage zones in the left atrium in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20(6):956–62. DOI: 10.1093/europace/eux082.
- Holzworth E., Kornej J., Erbs S. et al. Myeloperoxidase in atrial fibrillation: association with progression, origin and influence of renin-angiotensin system antagonists. *Clin Res Cardiol* 2020;109(3):324–30. DOI: 10.1007/s00392-019-01512-z
- Ndrepepa G. Myeloperoxidase – a bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2019;493:36–51. DOI: 10.1016/j.cca.2019.02.022.
- Malecki C., Hambly B.D., Jeremy R.W. et al. The role of inflammation and myeloperoxidase-related oxidative stress in the pathogenesis of genetically triggered thoracic aortic aneurysms. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7678. DOI: 10.3390/ijms21207678
- Панасенко О.М., Михальчик Е.В., Горудко И.В. и др. Влияние антиоксидантов и сквенджеров гипохлоридных кислот на активацию нейтрофилов липопротеинами низкой плотности, модифицированными гипохлоритом. *Биофизик* 2016;61(3):500–9. DOI: 10.1134/S0006350916030131. Panasenko O.M., Mikhalkhik E.V., Sokolov A.V. The effects of antioxidants and hypochlorous acid scavengers on neutrophil activation by hypochlorous acid-modified low-density lipoproteins. *Biofizik = Biophysics* 2016;61(3):500–9 (In Russ.) DOI: 10.1134/S0006350916030131.
- Tjondro H.C., Ugonotti J., Kawahara R. et al. Hyper-truncated Asn355- and Asn391-glycans modulate the activity of neutrophil granule myeloperoxidase. *J Biol Chem* 2021;296:100144. DOI:10.1074/jbc.RA120.016342
- Frangie C., Daher J. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis (Review). *Biomed Rep* 2022;16(6):53. DOI:10.3892/br.2022.1536

18. Соколов А.В., Костевич В.А., Горбунов Н.П. и др. Связь между активной миелопероксидазой и хлорированным церулоплазмином в плазме крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медицинская иммунология 2018;20(5):699–710. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-5-699-710. Sokolov A.V., Kostevich V.A., Gorbunov N.V.A link between active myeloperoxidase and chl et al. orinated ceruloplasmin in blood plasma of patients with cardiovascular diseases. Medicinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia). 2018;20(5):699–710. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2018-5-699-710.
19. Arnhold J. The dual role of Myeloperoxidase in immune response. *Int J Mol Sci* 2020;21(21):8057. DOI: 10.3390/ijms21218057
20. Буненков Н.С., Комок В.В., Соколов А.В. и др. Новые возможности оценки интраоперационного ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях реваскуляризации в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского 2017;5(2(16)):40–8. Bunenkov N.S. Komok V.V. Sokolov A.V. et al. New methods of intraoperative evaluation of myocardial ischemic-reperfusion injury during onand off-pump coronary artery bypass grafting. *Klinicheskaya i ehksperimentalnaya hirurgiya zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo = Clinical and experimental surgery. Journal named after Academician B.V. Petrovsky* 2017;5(2(16)): 40–8. (In Russ).
21. Davies M.J., Hawkins C.L. The role of Myeloperoxidase in biomolecule modification, chronic inflammation, and disease. *antioxid redox signal* 2020;32(13):957–81. DOI: 10.1089/ars.2020.8030.
22. Kakoullis L, Parperis K, Papachristodoulou E. et al. Infection-induced myeloperoxidase specific antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) associated vasculitis: A systematic review. *Clin Immunol* 2020;220:108595. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108595.
23. Pahwa R., Modi P., Jialal I. Myeloperoxidase Deficiency, 2022. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 29262241.*
24. Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys* 2018;640:47–52. DOI: 10.1016/j.abb.2018.01.004.
25. Koop A.C., Thiele N.D., Steins D. et al. Therapeutic Targeting of Myeloperoxidase Attenuates NASH in Mice. *HepatoL Commun* 2020;4(10):1441–58. DOI:10.1002/hep4.1566.
26. Hawkins C.L., Davies M.J. Role of myeloperoxidase and oxidant formation in the extracellular environment in inflammation-induced tissue damage. *Free Radic Biol Med* 2021;172:633–51. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.007.
27. Luetkens J.A., Wolpers A.C., Beiert T. et al. Cardiac magnetic resonance using late gadolinium enhancement and atrial T1 mapping predicts poor outcome in patients with atrial fibrillation after catheter ablation therapy. *Sci Rep* 2018;8(1):13618. DOI:10.1038/s41598-018-31916-2
28. Sohns C., Marrouche N.F. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. *Eur Heart J* 2020;41(10):1123–31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz786.
29. Lubbers E.R., Price M.V., Mohler P.J. Arrhythmogenic Substrates for Atrial Fibrillation in Obesity. *Front Physiol* 2018;22:9:1482. DOI: 10.3389/fphys.2018.01482
30. Liu Y., Shi Q., Ma Y. et al. The role of immune cells in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2018;123:198–208. DOI 10.1016/j.yjmcc.2018.09.007
31. Wang P., Cheng M, Wang P. et al. SNP rs2243828 in MPO associated with myeloperoxidase level and atrial fibrillation risk in Chinese Han population. *J Cell Mol Med* 2020;24(17):10263–6. DOI: 10.1111/jcmm.15644
32. El Kazzi M., Rayner B.S., Chami B. et al. Neutrophil-mediated cardiac damage after acute myocardial infarction: Significance of defining a new target cell type for developing cardioprotective drugs. *Antioxid Redox Signal* 2020;33(10):689–712. DOI:10.1089/ars.2019.7928
33. Sultan A., Wörmann J., Lüker J. et al. Significance of myeloperoxidase plasma levels as a predictor for cardiac resynchronization therapy response. *Clin Res Cardiol* 2021;110(8):1173–80. DOI: 10.1007/s00392-020-01690-1
34. Chaugai S., Meng W.Y., Ali Sepehry A. Effects of RAAS Blockers on Atrial Fibrillation Prophylaxis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21(4):388–404. DOI: 10.1177/1074248415619490
35. Zhou X., Dudley S.C.Jr. Evidence for inflammation as a driver of atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:62. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00062.
36. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Навасардян Г.А. и др. Роль *Helicobacter Pylori* в механизмах кардио- и вазотоксичности. Российский кардиологический журнал 2019;(12):169–74. DOI:10.15829/1560-4071-2019-12-169-174 Avagimyan A.A., Mkrtychyan L.G., Navasardyan G.A. et al. The role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular toxicity mechanisms. *Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2019;(12):169–74. (In Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2019-12-169-174
37. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Ч. 1: Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы). *Медицина в Кузбассе* 2020;(2):34–41. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015 Chaulin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V. Modern views about the pathophysiology of atherosclerosis. part 1. the role of impaired lipid metabolism and endothelial dysfunction (literature review). *Medicina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass* 2020;(2): 34–41. (In Russ.]. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015
38. Khine H.W., Teiber J.F., Haley R.W. et al. Association of the serum myeloperoxidase / high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: Observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis* 2017;263:156–62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.007
39. Khosravi M., Poursaleh A., Ghasempour G. et al. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. *Biol Chem* 2019;400(6):711–32. DOI: 10.1515/hsz-2018-0397
40. Obama T., Itabe H. Neutrophils as a novel target of modified low-density lipoproteins and an accelerator of cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci* 2020;21(21):8312. DOI:10.3390/ijms21218312
41. Rashid I., Maghzal G.J., Chen Y.C. et al. Myeloperoxidase is a potential molecular imaging and therapeutic target for the identification and stabilization of high-risk atherosclerotic plaque. *Eur Heart J* 2018;39(35):3301–10. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy419
42. Chaikijurajai T., Tang W.H.W. Myeloperoxidase: a potential therapeutic target for coronary artery disease. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24(7):695–705. DOI: 10.1080/14728222.2020.1762177
43. Tong W., Hui H., Shang W. et al. Highly sensitive magnetic particle imaging of vulnerable atherosclerotic plaque with active myeloperoxidase-targeted nanoparticles. *Theranostics* 2021;11(2):506–21. DOI:10.7150/thno.49812
44. Teng N., Maghzal G.J., Talib J. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Rep* 2017;22(2):51–73. DOI:10.1080/13510002.2016.1256119
45. Rudolph T.K., Fuchs A., Klinke A. et al. Prasugrel as opposed to clopidogrel improves endothelial nitric oxide bioavailability and reduces platelet-leukocyte interaction in patients with unstable angina pectoris: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2017;248:7–13. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.099
46. Антофеева О.Н., Буданова Д.А., Ильгисонис И.С. и др. Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии. *Кардиология* 2020;60(12):76–82. DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1394. Antyufeeva O.N., Budanova D.A., Ilgisonis I.S. et al. Assessment of the dynamics of oxidative stress indicators and early markers

- of myocardial damage and dysfunction in patients with aggressive lymphoproliferative diseases during of anticancer therapy. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2020;60(12):76–82. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1394.
47. Kolodziej A.R., Abo-Aly M., Elsawalhy E. Prognostic role of elevated myeloperoxidase in patients with acute coronary syndrome: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm* 2019;2019:2872607. DOI: 10.1155/2019/2872607
48. Goldmann B.U., Rudolph V., Rudolph T.K. Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction. *Free Radic Biol Med* 2009;47(1):79–83. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.004
49. Schahab N., Mansuroglu S., Schaefer C. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with peripheral artery disease. *Vascular* 2021;29(3):363–71. DOI: 10.1177/1708538120957491
50. Chen L.Q., Rohatgi A., Ayers C.R. et al. Race-specific associations of myeloperoxidase with atherosclerosis in a population-based sample: the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis* 2011;219(2):833–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.029

#### Вклад авторов

Г.Ф. Буненкова: поиск, анализ, интерпретация литературных данных, написание первоначального варианта статьи;  
С.П. Саликова: основной вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация литературных данных, редактирование статьи;

В.Б. Гриневич: существенный вклад в концепцию исследования, участие в переработке статьи на предмет интеллектуального содержания, окончательное утверждение версии для публикации.

Е.С. Иванюк: получение, анализ и интерпретация литературных данных, оформление статьи в соответствии с правилами журнала.

#### Authors' contributions

G.F. Bunenkova: search, analysis, interpretation of literature data, writing the primary version of the article;

S.P. Salikova: main contribution to the concept and design of the study, obtaining, analyzing and interpreting literature data, editing the article;

V.B. Grinevich: made a significant contribution to the concept of the study, participated in the revision of the article, approved the final version.

E.S. Ivanyuk: obtaining, analyzing and interpreting literature data, designing an article in accordance with the rules of the journal.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Ф. Буненкова / G.F. Bunenkova: <https://orcid.org/0000-0002-4235-1461>

С.П. Саликова / S.P. Salikova: <https://orcid.org/0000-0003-4839-9578>

В.Б. Гриневич / V.B. Grinevich: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>

Е.С. Иванюк / E.S. Ivanyuk: <https://orcid.org/0000-0002-2785-6699>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 24.08.2022. Принята к публикации: 30.11.2022

Article submitted: 24.08.2022. Accepted for publication: 30.11.2022