



Активность матриксной металлопротеиназы типа 9 и её связь с выраженностью кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: одномоментное сравнительное исследование

М.С. Литвинова^{✉1,2}, Л.А. Хаишева¹, С.В. Шлык¹, И.А. Абоян²

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

² ГБУ РО «Клинико-диагностический центр "Здоровье"», Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Деградация внеклеточного матрикса сосудов осуществляется под влиянием матриксных металлопротеиназ (ММП). Особый интерес при артериальной гипертензии (АГ) представляет ММП типа 9, активность которой регулируется тканевым ингибитором матриксной металлопротеиназы типа 1 (ТИМП-1). В зависимости от стадии заболевания баланс их соотношения может смещаться в ту или иную сторону и провоцировать кальцификацию сосудистой стенки.

Цель. Изучить уровень ММП-9 и ТИМП-1 и их связь с выраженностью кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной АГ в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии.

Материал и методы. В одномоментное сравнительное исследование были включены 92 пациента с резистентной АГ: 28 (30,4%) мужчин и 64 (69,6%) женщины. Всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценивали кальциевый индекс (КИ) грудного отдела аорты с помощью мультиспиральной компьютерной томографии и плазменный уровень ММП-9 и ТИМП-1.

Результаты. В зависимости от достижения целевого уровня АД по результатам СМАД пациенты были разделены на группы: 1-я – контролируемой ($n=44$), 2-я – неконтролируемой ($n=48$) резистентной АГ. Во 2-й группе у пациентов с недостижением целевых значений АД чаще встречались варианты суточного профиля АД для систолического АД (САД) non-dipper и night-peaker, также у этих пациентов установлено более выраженное повышение КИ, уровня ТИМП-1 и соотношения ТИМП-1 / ММП-9. Оценка связи между изучаемыми параметрами продемонстрировала положительную связь КИ с возрастом ($r=0,683$; $p<0,00001$), длительностью АГ ($r=0,610$; $p<0,00001$) и отрицательную – с продолжительностью регулярной антигипертензивной терапии ($r=-0,822$; $p<0,00001$). КИ был выше у лиц с более высокими значениями САД ($r=0,513$; $p<0,00001$), пульсового АД ($r=0,805$; $p<0,00001$), с повышенной скоростью утреннего подъёма АД ($r=0,678$; $p<0,00001$) и недостаточным снижением САД в ночные часы ($r=-0,822$; $p<0,00001$). Выявлена положительная связь умеренной силы КИ с уровнем липопротеинов низкой плотности ($r=0,490$; $p=0,0002$), ТИМП-1 ($r=0,344$; $p=0,005$) и соотношением ТИМП-1 / ММП-9 ($r=0,481$; $p<0,00001$).

Заключение. У пациентов с резистентной АГ зарегистрировано повышение КИ грудной аорты, которое имеет статистически значимую прямую корреляционную взаимосвязь с величиной пульсового АД, утреннего подъёма АД и недостаточным снижением САД в ночные часы. Дисбаланс соотношения ТИМП-1 / ММП-9, а не изолированное повышение активности ММП-9, можно рассматривать как индикатор напряжённости процессов образования и деградации компонентов внеклеточного матрикса у лиц с резистентной АГ, запускающий процесс кальцификации сосудистой стенки.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, матриксная металлопротеиназа типа 9, кальциевый индекс, ремоделирование сосудов

Для цитирования: Литвинова М.С., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Абоян И.А. Активность матриксной металлопротеиназы типа 9 и её связь с выраженностью кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: одномоментное сравнительное исследование. CardioСоматика. 2022;13(3):148–155. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS106044>

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ), основной целью терапии является контроль артериального давления (АД). Подразумевается, что преимущества лечения АГ в первую очередь обусловлены снижением АД независимо от количества принимаемых

препаратов [1, 2]. Однако частота сердечно-сосудистых событий у пациентов с резистентной АГ даже при условии адекватного контроля АД значительно выше, чем в группе АГ I–II стадии [3]. Данное обстоятельство может быть обусловлено тем, что тяжёлое течение гипертензии провоцирует более выраженные структурно-функциональные нарушения сердечно-сосудистого

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВКМ – внеклеточный матрикс

ВУП – величина утреннего подъёма артериального давления

ГМК – гладкомышечные клетки

ДАД – диастолическое артериальное давление

КИ – кальциевый индекс

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ММП-9 – матриксная металлопротеиназа типа 9

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПАД – пульсовое артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

СИ САД – суточный индекс систолического артериального давления

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СРБ – С-реактивный белок

ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы типа 1

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula

Activity of matrix metalloproteinase type 9 and its relationship with calcification of the thoracic aorta in patients with resistant hypertension: cross-sectional comparative study

Marina S. Litvinova^{✉1,2}, Larisa A. Khaisheva¹, Sergey V. Shlyk¹, Igor A. Aboyan²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

²Clinical Diagnostic Center «Health», Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

Background. The extracellular matrix of vessels is degraded under the influence of matrix metalloproteinases (MMPs). MMP type 9 is of particular interest in arterial hypertension (AH) since its activity is regulated by a tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 (TIMP1). The balance of their ratio can shift in either direction depending on the disease stage and provoke vascular wall calcification.

Objective. This cross-sectional comparative study investigated the level of MMP9 and its type 1 tissue inhibitor and their relationship with the severity of thoracic aorta calcification in patients with resistant hypertension, depending on antihypertensive therapy effectiveness.

Material and methods. The study included 92 patients with resistant hypertension. All patients underwent 24-hour blood (BP) pressure monitoring (ABPM), and had their index of the thoracic aorta (TAC) and the plasma levels of MMP9 and TIMP1 assessed.

Results. Patients were divided into groups based on whether they achieved the BP target level according to the results of ABPM: controlled ($n=44$) and uncontrolled ($n=48$) resistant AH. In the second group, most estimated parameters of ABPM were higher, and the variants of the daily BP profile for non-dipper and night-peaker systolic blood pressure (SBP) were more common than in the first group. In the second group, a more pronounced increase in TAC, TIMP1, and TIMP1/MMP9 levels was revealed. Evaluation of the relationship between the studied parameters revealed a positive relationship between TAC and age ($r=0.683$, $p<0.00001$), hypertension duration ($r=0.610$, $p<0.00001$) and a negative relationship with regular antihypertensive therapy duration ($r=0.822$, $p<0.00001$). TAC was higher in individuals with higher values of SBP ($r=0.513$, $p<0.00001$), pulse BP ($r=0.805$, $p<0.00001$), rate of morning rise in BP ($r=0.678$, $p<0.00001$) and insufficient decrease in SBP at night ($r=-0.822$, $p<0.00001$). There was a positive correlation of moderate strength TAC with the level of low-density lipoproteins ($r=0.490$, $p=0.0002$), TIMP1 ($r=0.344$, $p=0.005$) and the TIMP1/MMP9 ratio ($r=0.481$, $p<0.00001$).

Conclusion. In patients with resistant hypertension, an increase in the TAC was revealed, which has a statistically significant direct correlation with the value of pulse BP, the morning rise in BP, and an insufficient decrease in SBP at night. An imbalance in the TIMP1/MMP9 ratio, rather than an isolated increase in MMP9, can indicate the intensity of the formation and degradation of the extracellular matrix components in patients with resistant AH, which triggers the vascular wall calcification process.

Keywords: resistant hypertension, matrix metalloproteinase-9, calcium index, vascular remodeling

For citation: Litvinova MS, Khaisheva LA, Shlyk SV, Aboyan IA. Activity of matrix metalloproteinase type 9 and its relationship with calcification of the thoracic aorta in patients with resistant hypertension: cross-sectional comparative study. *Cardiosomatics*. 2022;13(3):148–155. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS106044>

русла на всех уровнях, а факторы, связанные с профилактикой сердечно-сосудистых событий в этой популяции, могут быть очень сложными и выходить за рамки контроля АД.

Одним из важнейших механизмов прогрессирования АГ является ремоделирование сосудистой стенки, представляющее собой адаптивные изменения, направленные на восстановление механического баланса сосудов и АД, и включающее дисфункцию эндотелия, гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток (ГМК), миграцию и пролиферацию клеток [4]. В результате формируется утолщение сосудистой стенки и структурные изменения внеклеточного матрикса (ВКМ), такие как фрагментация эластина и повышенное отложение коллагена. В условиях патологического синтеза возникают качественные изменения компонентов ВКМ, что сопровождается повышением жёсткости сосудов и приводит к неблагоприятным изменениям гемодинамики и перфузии периферических тканей [5].

Дегградация и реорганизация ВКМ сосудистой стенки осуществляются под влиянием протеолитических ферментов из семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), которое насчитывает более 30 видов молекул [6]. Особый интерес при изучении ремодели-

рования сосудов при АГ вызывает ММП типа 9, в избытке представленная в артериальной сосудистой сети. Высокая активность ММП-9 была продемонстрирована на моделях гипертензивных животных [7] и у пациентов с АГ [8]. Кроме того, установлена связь дисбаланса ММП-9 с поражением органов-мишеней [9], развитием хронической сердечной недостаточности [10] и риском кардиоваскулярных осложнений [11]. В физиологических условиях активность ММП регулируется активностью тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП). По мнению ряда авторов, именно дисбаланс соотношения ТИМП и ММП, который может смещаться как в одну, так и в другую сторону в зависимости от характера патологического процесса и стадии заболевания, определяет степень дегградации белков ВКМ [12].

Кроме того, считается, что на начальной стадии АГ в условиях повышенного внутрисосудистого давления активация ММП носит компенсаторный характер и приводит к накоплению белков ВКМ с целью укрепления сосудистого каркаса [13, 14]. Однако при прогрессировании АГ накопление пептидов, производных эластина, стимулирует трансформацию ГМК в клетки с повышенной экспрессией остео- и хондрогенных факторов [15], что приво-

дит к усиленному отложению Ca^{++} в сосудистой стенке. При АГ наиболее выраженные изменения описаны в медиальном слое крупных артерий, в том числе аорте, что ещё больше увеличивает жёсткость сосудов [16].

Цель исследования – изучить уровень ММР-9 и её тканевого ингибитора ТИМП-1 и их связь с выраженностью кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной АГ в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одномоментное сравнительное исследование.

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

В исследование не включали пациентов до 18 и старше 70 лет, больных с симптоматическими формами АГ, в том числе со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) <60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, лиц с тяжёлыми эндокринными нарушениями (сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, диспаратиреоз) и сопутствующей патологией [нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия III–IV функционального класса (ФК) по Канадской классификации, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, нарушения ритма сердца, онкопатология], а также получающих терапию, способную повлиять на уровень АД (оральные контрацептивы, симпатомиметики, нестероидные противовоспалительные препараты).

Перед включением пациентов в исследование им проводили оптимизацию фармакотерапии в течение 6 мес. В этот период визиты осуществлялись трижды: через 8, 16 и 24 нед. Приверженность терапии анализировали с помощью краткого лекарственного опросника BMQ (Brief Medication Questionnaire) и путём мониторинга числа принятых таблеток, кроме того, оценивали эффективность терапии по дневнику самоконтроля АД, а также наличие и выраженность нежелательных явлений.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Исследование выполнено в период с ноября 2017 по декабрь 2021 года на базе ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону) и ГБУ РО «КДЦ "Здоровье"» (Ростов-на-Дону).

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Включённым в исследование пациентам проведено общеклиническое обследование, биохимическое исследование крови с определением показателей липидного обмена, концентрации глюкозы, креатинина (с расчётом СКФ по формуле CKD-EPI), кальция (свободного и ионизированного), мочевой кислоты и С-реактивного белка (СРБ). Определение плазменного содержания ММР-9 и ТИМП-1 осуществляли методом количественного иммуноферментного анализа с помощью наборов «Bender MedSystems» (Австрия). Диапазон измерения для ММР-9 составил $0,05\text{--}15,0$ нг/мл, чувствительность – $0,05$ нг/мл; для ТИМП-1 – $0,08\text{--}10$ и $0,08$ нг/мл соответственно. Оценку взаимодействия между ММР-9 и ТИМП-1 определяли косвенно, путём расчёта соотношения ММР-9 / ТИМП-1.

Инструментальное обследование включало суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью системы «Schiller BR-102 plus» (Швеция) по общепринятой стандартной методике [17] и определение кальциевого индекса (КИ) грудного отдела аорты посредством мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), вы-

полненное на 64-спиральном компьютерном томографе (Siemens, Германия). Основным параметром, оцениваемым в исследовании, была величина КИ по Агатстону, рассчитанная как произведение площади кальцинированного поражения на фактор плотности. Порог обнаружения сосудистого кальция был установлен на уровне 130 HU (единицы Хаунсфилда) [18].

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Текст информированного согласия и дизайн исследования составлены в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол № 5 от 22.11.2017).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения изучаемых параметров оценивали с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Качественные переменные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n , %), количественные – в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (25%; 75%)]. Для подтверждения статистической значимости применяли U -критерий Манна–Уитни. Для оценки связи между признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена r . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 92 пациента: 28 (30,4%) мужчин и 64 (69,6%) женщины в постменопаузе с диагнозом: «Резистентная артериальная гипертензия» по классификации Российского кардиологического общества 2020 года [2].

В зависимости от достижения целевого уровня АД по результатам среднесуточных значений систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, полученных с помощью СМАД, пациентов разделили на группы: 1-я – контролируемой ($n=44$), 2-я – неконтролируемой ($n=48$) резистентной АГ. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, основным антропометрическим показателям, длительности АГ. Только 7 (15,9%) в 1-й и 8 (16,6%) пациентов во 2-й группе были курильщиками, в связи с чем влияние курения на изучаемые параметры мы не оценивали.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент начала исследования 100% участников получали многокомпонентную антигипертензивную терапию, включавшую ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл или антагонист рецепторов к ангиотензину II валсартан; диуретик индапамид или гидрохлортиазид; антагонист кальциевых каналов амлодипин или лерканидипин и антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон. Дополнительно 20,5% пациентов в 1-й группе и 25% – во 2-й ($p=0,341$) нуждались в постоянном приёме β -адреноблокатора, а также 22,7 и 27,1% пациентов 1-й и 2-й группы ($p=0,218$) соответственно – агониста имидазолиновых рецепторов. Среднее число лекарственных препаратов в 1-й группе составило 4,4 [4,0; 4,6], во 2-й – 4,4 [4,1; 4,6] ($p=0,673$), что с учётом сопоставимого качественного состава терапии позволило исключить непосредственное медикамен-

Таблица 1. Клиническо-демографическая характеристика пациентов, включённых в исследование

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Параметры	Контролируемая резистентная АГ (n=44)	Неконтролируемая резистентная АГ (n=48)	p
Возраст, лет	61,0 [56,0; 66,0]	62,0 [58,0; 67,0]	0,229
Пол (мужской), n (%)	13 (29,5)	15 (31,3)	0,172
Наследственность, n (%)	22 (50)	25 (51,0)	0,443
Длительность АГ, годы	14,0 [9,0; 17,0]	15,0 [8,0; 18,0]	0,213
Число принимаемых препаратов	4,4 [4,0; 4,6]	4,4 [4,1; 4,6]	0,673
Длительность терапии, лет	7,0 [4,0; 8,0]	5,0 [4,0; 7,0]	0,034
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8 [30,0; 35,8]	29,9 [27,2; 34,3]	0,197
Окружность талии, см	90,0 [85,0; 98,0]	93,0 [87,0; 104,0]	0,256
Курение, n (%)	7 (15,9)	8 (16,6)	0,332

Примечание (здесь и в табл. 2–4). АГ – артериальная гипертензия; p – уровень значимости.
Note (here and in Tables 2–4). АГ – arterial hypertension; p – significance level.

Таблица 2. Показатели суточного мониторинга артериального давления у больных резистентной артериальной гипертензией

Table 2. Results of 24-hour blood pressure monitoring in patients with resistant arterial hypertension

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	p
САД, мм рт. ст.	127,0 [123,0; 129,0]	141,0 [137,0; 144,0]	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	77,0 [74,0; 80,0]	81,0 [77,0; 84,0]	0,043
ЧСС	74,0 [71,0; 80,0]	75,0 [71,0; 82,0]	0,572
ПД	48,0 [46,0; 52,0]	59,0 [51,0; 65,0]	<0,0001
ИБ САД день, %	21,0 [17,0; 26,0]	48,0 [36,0; 59,0]	<0,0001
ИБ ДАД день, %	14,0 [8,0; 19,0]	35,0 [27,0; 59,0]	<0,0001
ИБ САД ночь, %	20,0 [15,0; 29,0]	56,0 [44,0; 66,0]	<0,0001
ИБ ДАД ночь, %	13,0 [4,0; 30,0]	40,0 [18,0; 60,0]	<0,0001
ВУП	15,0 [12,0; 18,0]	23,0 [20,0; 27,0]	<0,0001
СУП	15,0 [11,0; 22,0]	27,0 [25,0; 29,0]	<0,0001
СИ САД, %	9,0 [7,0; 12,0]	7,0 [3,0; 10,0]	0,020
СИ ДАД, %	11,0 [6,0; 12,0]	8,0 [6,0; 15,0]	0,624
SDc-день	12,0 [9,0; 14,0]	16,35 [11,0; 16,0]	<0,0001
SDd-день	11,0 [8,0; 13,0]	12,0 [8,0,0; 14,0]	0,178
SDc-ночь	14,0 [11,0; 17,0]	18,0 [12,0; 21,0]	<0,0001
SDd-ночь	10,0 [7,0; 12,0]	11,0 [7,0; 12,0]	0,231

Примечание. САД – систолическое артериальное давление (АД); ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ПАД – пульсовое АД; ИБ САД – индекс времени САД; ИБ ДАД – индекс времени ДАД; ВУП – величина утреннего подъёма АД; СУП – скорость утреннего подъёма АД; СИ САД – суточный индекс САД; СИ ДАД – суточный индекс ДАД; SDc-день – вариабельность САД в дневные часы; SDd-день – вариабельность ДАД в дневные часы; SDc-ночь – вариабельность САД в ночные часы; SDd-ночь – вариабельность ДАД в ночные часы.
Note. САД – systolic blood pressure (BP); ДАД – diastolic BP; ЧСС – heart rate; ПАД – pulse BP; ИБ САД – time index of САД; ИБ ДАД – time index of ДАД; ВУП – morning rise value; СУП – speed of the morning rise; СИ САД – САД daily index; СИ ДАД – daily index ДАД; SDc-день – САД variability during the daytime; SDd-день – ДАД variability during the daytime; SDc-ночь – САД variability at night; SDd-ночь – ДАД variability at night.

тозное воздействие на изучаемые показатели. При анализе анамнестических данных нами выявлено более раннее начало регулярной антигипертензивной терапии в группе контролируемой резистентной АГ.

При анализе результатов СМАД (табл. 2), помимо статистически значимого повышения среднесуточных значений САД и ДАД, а также индексов нагрузки давлением, в группе неконтролируемой резистентной АГ нами обнаружено существенное повышение величины и скорости утреннего подъёма АД, пульсового АД и величины суточного индекса для САД. Кроме того, во 2-й группе оказалась статистически значимо выше вариабельность САД днём и ночью. Анализ циркадного профиля АД (рис. 1) пока-

зал, что в обеих группах чаще встречались такие неблагоприятные варианты суточного профиля АД для САД, как non-dipper (43,2% в 1-й группе и 52,1% – во 2-й; $p=0,012$) и night-peaker (9,1% в 1-й группе и 16,7% – во 2-й; $p=0,03$).

Анализ лабораторных данных (табл. 3) не продемонстрировал статистически значимой разницы между исследуемыми группами, в том числе по параметру СКФ, уровню СРБ, мочевой кислоты и липидному профилю. При этом на момент включения в исследование 12 (27,3%) пациентов 1-й группы и 15 (31,3%) человек 2-й получали регулярную липидкорректирующую терапию ($p=0,117$), однако достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не было зафиксировано ни у одно-

го из пациентов. Также не обнаружено отличий по содержанию кальция и фосфора. Средняя концентрации ММП-9 в группах контролируемой и неконтролируемой резистентной АГ была сопоставимой и составила в 1-й группе 237,0 [175,0; 305,0], во 2-й – 252,0 [199,0; 304,0] нг/мл ($p=0,375$), что существенно превышает референсные значения для используемого набора реактивов. При этом мы обнаружили статистически значимое повышение концентрации ТИМП-1 в группе пациентов, не достигших целевого уровня АД: в 1-й группе уровень ТИМП-1 составил 450,3 [305,9; 684,8], во 2-й – 676,8 [560,0; 804,0] нг/мл ($p=0,0005$). Кроме того, нами было зафиксировано более высокое значение соотношения ТИМП-1 / ММП-9 в группе неконтролируемой резистентной АГ: 2,7 [2,3; 3,1] против 2,2 [1,7; 2,5] в 1-й группе ($p<0,0001$).

КИ по результатам МСКТ грудного отдела аорты составил 899,0 [678,0; 1265,0] в группе контролируемой и 1367,0 [834,0; 1895,0] – в группе неконтролируемой резистентной АГ ($p=0,0054$). Оценка связи КИ с изучаемыми параметрами (табл. 4) позволила обнаружить положительную связь КИ с возрастом, длительностью АГ и отрицательную – с продолжительностью регулярной антигипертензивной терапии. КИ оказался выше у лиц с более высокими значениями САД, но в большей степени ПАД, с большей величиной утреннего подъёма АД и недостаточным снижением САД в ночные часы. Анализ связи КИ с результатами лабораторного обследования продемонстрировал положительную связь умеренной силы с уровнем ЛПНП, ТИМП-1 и соотношением ТИМП-1 / ММП-9. Статистически значимой связи КИ с содержанием кальция, фосфора и активностью ММП-9 нами не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время методика СМАД широко используется в качестве эффективного инструмента для диагностики АГ и кон-

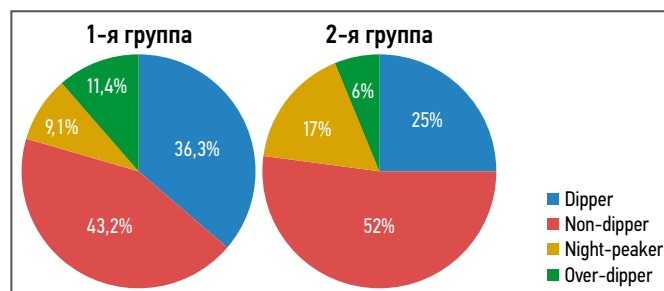


Рис. 1. Суточный индекс систолического артериального давления у лиц с контролируемой и неконтролируемой резистентной артериальной гипертензией.

Fig. 1. Daily systolic BP index in individuals with controlled and uncontrolled resistant hypertension.

троля эффективности антигипертензивной терапии. Кроме того, информативность и диагностическая ценность отдельных параметров СМАД убедительно продемонстрированы в многочисленных исследованиях [19, 20]. Такие показатели СМАД, как суточный профиль АД [21], величина и скорость утреннего подъёма АД [22], вариабельность АД [23] сильнее абсолютных значений АД коррелируют с поражением органов-мишеней, сердечно-сосудистыми исходами и смертностью. В когорте пациентов с резистентной АГ также продемонстрировано увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений в 2,5 раза, в большей степени связанное с нарушением суточного профиля АД [24]. В нашем исследовании пациенты с более тяжёлым течением резистентной АГ статистически значимо чаще имели неблагоприятные варианты суточного профиля АД для САД в виде недостаточного снижения и чрезмерного повышения АД ночью, повышенную вариабельность систолического АД днём и ночью, более высокие значения величины утреннего подъёма АД.

Таблица 3. Результаты лабораторного обследования больных с резистентной артериальной гипертензией

Table 3. Results of laboratory testing of patients with resistant arterial hypertension

Параметры	Контролируемая резистентная АГ (n=44)	Неконтролируемая резистентная АГ (n=48)	p
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин на 1,73 м ²	82,0 [74,0; 87,0]	80,0 [71,0; 86,0]	0,112
МК, мкмоль/л	345,0 [293,0; 387,0]	345,0 [312,0; 383,0]	0,737
СРБ, мг/л	2,0 [1,6; 2,6]	2,3 [1,8; 2,7]	0,179
ОХС, ммоль/л	5,8 [4,8; 6,4]	5,9 [4,8; 6,6]	0,522
ЛПНП, ммоль/л	4,0 [3,7; 4,3]	4,0 [3,8; 4,3]	0,562
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [0,9; 1,4]	0,315
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,7]	1,5 [1,2; 1,8]	0,651
Кальций общий, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,1; 1,2]	0,121
Кальций ионизированный, ммоль/л	2,1 [2,1; 2,2]	2,2 [2,1; 2,2]	0,416
Фосфор неорганический, моль/л	1,6 [1,2; 2,1]	1,5 [1,2; 1,7]	0,156
ММП-9, нг/мл	237,0 [175,0; 305,0]	252,0 [199,0; 304,0]	0,375
ТИМП-1, нг/мл	450,3 [305,9; 684,8]	676,8 [560,0; 804,0]	0,0005
ТИМП-1 / ММП-9	2,2 [1,7; 2,5]	2,7 [2,3; 3,1]	<0,0001

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МК – мочевая кислота; СРБ – С-реактивный белок; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа типа 9; ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы типа 1.

Note. СКФ – glomerular filtration rate; МК – uric acid; СРБ – C-reactive protein; ОХС – total cholesterol; ЛПНП – low density lipoproteins; ЛПВП – high density lipoproteins; ТГ – triglycerides; ММП-9 – matrix metalloproteinase type 9; ТИМП-1 – tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1.

Таблица 4. Значения ранговой корреляции Спирмена

Table 4. Values of Spearman's rank correlation

Параметр	ρ	p
Возраст	0,683	<0,00001
Длительность АГ	0,610	<0,00001
Длительность терапии	-0,822	<0,00001
САД	0,513	<0,00001
ПАД	0,805	<0,00001
СИ САД	-0,822	<0,00001
ВУП	0,678	<0,00001
ЛПНП	0,490	0,0002
ММП-9	0,013	0,920
ТИМП-1	0,344	0,005
ТИМП-1 / ММП-9	0,481	<0,00001

Примечание. ρ – коэффициент корреляции Спирмена; САД – систолическое артериальное давление (АД); ПАД – пульсовое АД; СИ САД – суточный индекс САД; ВУП – величина утреннего подъёма АД; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа типа 9; ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы типа 1.

Note. ρ – Spearman correlation coefficient; САД – Spearman correlation coefficient; ПАД – pulse BP; СИ САД – САД daily index; ВУП – величина утреннего подъёма АД; ЛПНП – low density lipoproteins; ММП-9 – matrix metalloproteinase type 9; ТИМП-1 – tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1.

Ремоделирование сосудистой стенки вследствие изменения её структуры и функции, включая белки ВКМ и ГМК, в настоящее время расценивают как поражение органов-мишеней при системном повышении АД [25]. Согласно результатам опубликованных работ, роль системы МПП в развитии и прогрессировании АГ весьма противоречива. Установлено, что активация МПП происходит вследствие окислительного стресса [26], механического стресса путём активации механорецептора тромбоцитарного фактора роста [27], а также под воздействием воспалительных цитокинов [13, 28]. При этом роль указанных процессов в формировании и прогрессировании АГ не вызывает сомнений. При изучении активности ММП у лиц с АГ продемонстрировано повышение уровня ММП-9 [26, 29]. В то же время при изучении динамики МПП при прогрессировании заболевания обнаружено более существенное повышение активности ММП-9 у пациентов с предгипертензией в сравнении с лицами с устойчивой АГ [28]. Мы установили сопоставимое увеличение активности ММП-9 в группе контролируемой и неконтролируемой резистентной АГ, что согласуется с результатами L. Lacerda и соавт. [29], в чей работе также не было обнаружено связи контроля АД у пациентов с резистентной АГ с плазменным уровнем ММП-9. Это обстоятельство может быть связано с активацией ТИМП-1. В некоторых исследованиях сообщалось, что повышенное содержание ТИМП-1 было ассоциировано с повышенной частотой гипертензии и риском прогрессирования АГ [8]. В других работах зафиксированы более высокие уровни ТИМП-1 у лиц с нормальным АД в сравнении с гипертониками [13]. Мы выявили у лиц с неконтролируемой резистентной АГ более выраженное повышение ТИМП-1 и соотношения ТИМП-1 / ММП-9. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что синтез и высвобождение ММП-9 в большей степени связаны с уровнем АД, а образование ТИМП-1 регулируется более сложным сочетанием нейрогормональных факторов и связано с большей напряжённостью профибротических процессов.

Как было сказано выше, ММП стимулируют трансформацию ГМК в клетки с повышенной экспрессией остео- и хондрогенных факторов, внося существенный вклад в развитие кальцификации сосудистой стенки [15, 16]. В последние годы всё чаще встречаются публикации, демонстрирующие информативность МСКТ в оценке кальцификации грудной аорты [30]. В настоящее время критерии оценки выраженности кальцификации грудной аорты не разработаны, но, по аналогии с коронарным КИ, предполагается, что КИ грудной аорты >100 может служить независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [31]. Таким образом, в обеих группах нами установлено существенное повышение КИ, причём в группе неконтролируемой резистентной АГ выраженность кальцификации была статистически значимо выше, что наряду с обнаруженной нами связью КИ с такими параметрами СМАД, как ПАД, ВУП и СИ САД, подтверждает взаимосвязь структурных изменений сосудистой стенки с тяжестью течения АГ. Помимо прочего, обнаруженная нами связь уровня ТИМП-1 и соотношения ТИМП-1 / ММП-9 с величиной КИ у пациентов с резистентной АГ, возможно, свидетельствует об их вкладе в ремоделирование сосудистой стенки при прогрессировании АГ, что может оказаться причиной снижения эффективности терапевтических воздействий.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на тщательно отобранной когорте пациентов с резистентной АГ без ассоциированных клинических состояний и клинически значимой сопутствующей патологии, регулярно получавших адекватно подобранную антигипертензивную терапию. В связи с этим обнаруженные нами изменения не могут отражать особенности ремоделирования сосудистой стенки в общей популяции пациентов с резистентной АГ. Для оценки изучаемых параметров в общей популяции пациентов с резистентной АГ необходимо проведение крупных многоцентровых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с резистентной АГ установлено повышение КИ при МСКТ грудной аорты. Выраженность кальцификации связана с недостижением целевого уровня АД, величиной ПАД, утреннего подъёма АД и недостаточным снижением САД в ночные часы.

Дисбаланс соотношения ТИМП-1 / ММП-9, а не изолированное повышение активности ММП-9 можно рассматривать как индикатор напряжённости процессов образования и деградации компонентов ВКМ у лиц с резистентной АГ, запускающий процесс кальцификации сосудистой стенки.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Текст информированного согласия и дизайн исследования составлены в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол № 5 от 22.11.2017).

Ethics approval. All patients signed an informed voluntary consent to participate in the study. The text of the informed consent and the design of the study were drawn up in accordance with the principles of the Helsinki Convention. The study protocol was approved by the Local ethics committee of Rostov State Medical University (Protocol No. 5 dated November 22, 2017).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All

authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Литвинова Марина Сергеевна** – врач-кардиолог ГБУ РО «КДЦ "Здоровье"». E-mail: litvinova.m.803@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2904-0914

Хаишева Лариса Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-2419-4319

Шлык Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Абоян Игорь Артёмович – д-р мед. наук, проф., гл. врач ГБУ РО «КДЦ "Здоровье"». ORCID: 0000-0002-2798-368X

✉ **Marina S. Litvinova** – cardiologist, Clinical Diagnostic Center «Health». E-mail: litvinova.m.803@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2904-0914

Larisa A. Khaisheva – MD, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0002-2419-4319

Sergey V. Shlyk – MD, D. Sci. (Med.), Prof., rector, Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Igor A. Aboyan – MD, D. Sci. (Med.), Prof., chief physician, Clinical Diagnostic Center «Health». ORCID: 0000-0002-2798-368X

ЛИТЕРАТУРА

- Резник Е.В., Никитин И.Г. Новые рекомендации АСС/АНА и ESC/ESH по артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17, № 5. С. 99–119. doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-99-119
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Lamirault G., Artifoni M., Daniel M., et al. Resistant Hypertension: Novel Insights // Curr Hypertens Rev. 2020. Vol. 16, N 1. P. 61–72. doi: 10.2174/1573402115666191011111402
- Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., et al. Heart disease and stroke Statistics-2018 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2018. Vol. 137, N 12. P. e67–e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558
- Humphrey J.D. Mechanisms of Vascular Remodeling in Hypertension // Am J Hypertens. 2021. Vol. 34, N 5. P. 432–441. doi: 10.1093/ajh/hpaa195
- Тихаева К.Ю., Рогова Л.Н., Ткаченко Л.В. Роль металлопротеиназ в обмене белков внеклеточного матрикса эндометрия в норме и при патологии // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 4. С. 22–29. doi: 10.17116/repro20202604122
- Ruddy J.M., Akerman A.W., Kimbrough D., et al. Differential hypertensive protease expression in the thoracic versus abdominal aorta // J Vasc Surg. 2017. Vol. 66, N 5. P. 1543–1552. doi: 10.1016/j.jvs.2016.07.120
- Valente F.M., de Andrade D.O., Cosenso-Martin L.N., et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in individuals with hypertensive crisis // BMC Cardiovasc Disord. 2020. Vol. 20, N 1. P. 132. doi: 10.1186/s12872-020-01412-5
- Mashaqi S., Mansour H.M., Alameddin H., et al. Matrix metalloproteinase-9 as a messenger in the cross talk between obstructive sleep apnea and comorbid systemic hypertension, cardiac remodeling, and ischemic stroke: a literature review // J Clin Sleep Med. 2021. Vol. 17, N 3. P. 567–591. doi: 10.5664/jcsm.8928
- Radosinska J., Barancik M., Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9 // Panminerva Med. 2017. Vol. 59, N 3. P. 241–253. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03321-3
- Chen Y., Waqar A.B., Nishijima K., et al. Macrophage-derived MMP-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits // J Cell Mol Med. 2020. Vol. 24, N 7. P. 4261–4274. doi: 10.1111/jcmm.15087
- Rodríguez-Sánchez E., Navarro-García J.A., Aceves-Ripoll J., et al. Association between renal dysfunction and metalloproteinase (MMP)-9 activity in hypertensive patients // Nefrologia (Engl Ed). 2019. Vol. 39, N 2. P. 184–191. doi: 10.1016/j.nefro.2018.08.009
- Prado A.F., Batista R.I.M., Tanus-Santos J.E., Gerlach R.F. Matrix Metalloproteinases and Arterial Hypertension: Role of Oxidative Stress and Nitric Oxide in Vascular Functional and Structural Alterations // Biomolecules. 2021. Vol. 11, N 4. P. 585. doi: 10.3390/biom11040585
- Zhang Y., Lacolley P., Protogerou A.D., Safar M.E. Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries // Am J Hypertens. 2020. Vol. 33, N 4. P. 291–296. doi: 10.1093/ajh/hpzz193
- Yanagisawa H., Yokoyama U. Extracellular matrix-mediated remodeling and mechanotransduction in large vessels during development and disease // Cell Signal. 2021. N 86. P. 110104. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110104
- Poredos P., Poredos P., Jezovnik M.K. Structure of Atherosclerotic Plaques in Different Vascular Territories: Clinical Relevance // Curr Vasc Pharmacol. 2018. Vol. 16, N 2. P. 125–129. doi: 10.2174/1570161115666170227103125
- Аксельрод А.С. Показатели СМАД в практической и исследовательской кардиологии [интернет]. SCHILLER Russia [дата обращения: 08.02.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.schiller.ru/profile/articles/smad/146/>
- Lu J., Hao J., Du H., et al. Amlodipine and Atorvastatin Improved Hypertensive Cardiac Remodeling through Regulation of MMPs/TIMPs in SHR Rats // Cell Physiol Biochem. 2016. Vol. 39, N 1. P. 47–60. doi: 10.1159/000445604
- Ларина В.Н., Федорова Е.В., Кульбачинская О.М. Утренний подъем артериального давления: обзор отечественной и зарубежной литературы // Лечебное дело. 2019. № 3. С. 66–73. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12143
- Polonsky T.S., Bakris G.L. Ambulatory Blood Pressure Monitoring // JAMA. 2018. Vol. 320, N 17. P. 1807–1808. doi: 10.1001/jama.2018.14856
- Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence // Hypertension. 2018. Vol. 71, N 6. P. 997–1009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971
- Sogunuru G.P., Kario K., Shin J., et al. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network // J Clin Hypertens (Greenwich). 2019. Vol. 21, N 2. P. 324–334. doi: 10.1111/jch.13451
- Chiriaco M., Pateras K., Virdis A., et al. Association between blood pressure variability, cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // Diabetes Obes Metab. 2019. Vol. 21, N 12. P. 2587–2598. doi: 10.1111/dom.13828
- Cardoso C.R.L., Salles G.F. Associations of the nocturnal blood pressure fall and morning surge with cardiovascular events and mortality in individuals with resistant hypertension // J Hypertens. 2021. Vol. 39, N 6. P. 1177–1187. doi: 10.1097/HJH.0000000000002775

25. Moon I, Jin K.N., Kim H.L., et al. Association of arterial stiffness with aortic calcification and tortuosity // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, N 33. P. e16802. doi: 10.1097/MD.00000000000016802
26. Fontana V, Silva P.S., Gerlach R.F., Tanus-Santos J.E. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension // *Clin Chim Acta*. 2012. Vol. 413, N 7–8. P. 656–662. doi: 10.1016/j.cca.2011.12.021
27. Dellalibera-Joviliano R., Jacob-Ferreira A.L., Joviliano E.E., et al. Imbalanced matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 activities in patients with thromboangiitis obliterans // *Vasc Med*. 2012. Vol. 17, N 2. P. 73–78. doi: 10.1177/1358863X11435979
28. Sengupta S., Addya S., Biswas D., et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in murine β -coronavirus-induced neuroinflammation // *Virology*. 2022. N 566. P. 122–135. doi: 10.1016/j.virol.2021.11.012
29. Lacerda L., Faria A.P., Fontana V., et al. Role of MMP-2 and MMP-9 in resistance to drug therapy in patients with resistant hypertension // *Arq Bras Cardiol*. 2015. Vol. 105, N 2. P. 168–175. doi:10.5935/abc.20150060
30. Obisesan O.H., Osei A.D., Berman D., et al. Thoracic Aortic Calcium for the Prediction of Stroke Mortality (from the Coronary Artery Calcium Consortium) // *Am J Cardiol*. 2021. N 148. P. 16–21. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.02.038
31. Hermann D.M., Lehmann N., Gronewold J., et al. Thoracic aortic calcification is associated with incident stroke in the general population in addition to established risk factors // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015. Vol. 16, N 6. P. 684–690. doi: 10.1093/ehjci/jeu293

REFERENCES

1. Reznik EV, Nikitin IG. New ACC/AHA and ESC/ESH arterial hypertension guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):99–119. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-99-119
2. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
3. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, et al. Resistant Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):61–72. doi: 10.2174/1573402115666191011111402
4. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke Statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558
5. Humphrey JD. Mechanisms of Vascular Remodeling in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2021;34(5):432–441. doi: 10.1093/ajh/hpaa195
6. Tikhaeva KYu, Rogova LN, Tkachenko LV. The role of metalloproteinases in the exchange of endometrial extracellular matrix proteins in normal and pathological conditions. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(4):22–29. (In Russ). doi: 10.17116/repro20202604122
7. Ruddy JM, Akerman AW, Kimbrough D, et al. Differential hypertensive protease expression in the thoracic versus abdominal aorta. *J Vasc Surg*. 2017;66(5):1543–1552. doi: 10.1016/j.jvs.2016.07.120
8. Valente FM, de Andrade DO, Cosenso-Martin LN, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in individuals with hypertensive crisis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):132. doi: 10.1186/s12872-020-01412-5
9. Mashaqi S, Mansour HM, Alameddini H, et al. Matrix metalloproteinase-9 as a messenger in the cross talk between obstructive sleep apnea and comorbid systemic hypertension, cardiac remodeling, and ischemic stroke: a literature review. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(3):567–591. doi: 10.5664/jcs.m.8928
10. Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. *Panminerva Med*. 2017;59(3):241–253. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03321-3
11. Chen Y, Waqar AB, Nishijima K, et al. Macrophage-derived MMP-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits. *J Cell Mol Med*. 2020;24(7):4261–4274. doi: 10.1111/jcmm.15087
12. Rodríguez-Sánchez E, Navarro-García JA, Aceves-Ripoll J, et al. Association between renal dysfunction and metalloproteinase (MMP)-9 activity in hypertensive patients. *Nefrología (Engl Ed)*. 2019;39(2):184–191. doi: 10.1016/j.nefro.2018.08.009
13. Prado AF, Batista RIM, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Matrix Metalloproteinases and Arterial Hypertension: Role of Oxidative Stress and Nitric Oxide in Vascular Functional and Structural Alterations. *Biomolecules*. 2021;11(4):585. doi: 10.3390/biom11040585
14. Zhang Y, Lacolley P, Protogerou AD, Safar ME. Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries. *Am J Hypertens*. 2020;33(4):291–296. doi: 10.1093/ajh/hpz193
15. Yanagisawa H, Yokoyama U. Extracellular matrix-mediated remodeling and mechanotransduction in large vessels during development and disease. *Cell Signal*. 2021;86:110104. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110104
16. Poredos P, Poredos P, Jezovnik MK. Structure of Atherosclerotic Plaques in Different Vascular Territories: Clinical Relevance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(2):125–129. doi: 10.2174/1570161115666170227103125
17. Aksel'rod AS. Pokazateli SMAD v prakticheskoi i issledovatel'skoi kardiologii [Internet]. SCHILLER Russia [cited 08 February 2023]. Available from: <https://www.schiller.ru/profile/articles/smad/146/>. (In Russ).
18. Lu J, Hao J, Du H, et al. Amlodipine and Atorvastatin Improved Hypertensive Cardiac Remodeling through Regulation of MMPs/TIMPs in SHR Rats. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(1):47–60. doi: 10.1159/000445604
19. Larina VN, Fedorova EV, Kulbachinskaya OM. Morning Blood Pressure Surge: a Review of National and Foreign Literature. *Lechebnoe delo*. 2019;3:66–73. (In Russ). doi: 10.24411/2071-5315-2019-12143
20. Polonsky TS, Bakris GL. Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *JAMA*. 2018;320(17):1807–1808. doi: 10.1001/jama.2018.14856
21. Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. *Hypertension*. 2018;71(6):997–1009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971
22. Sogunuru GP, Kario K, Shin J, et al. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(2):324–334. doi: 10.1111/jch.13451
23. Chiriaco M, Pateras K, Virdis A, et al. Association between blood pressure variability, cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(12):2587–2598. doi: 10.1111/dom.13828
24. Cardoso CRL, Salles GF. Associations of the nocturnal blood pressure fall and morning surge with cardiovascular events and mortality in individuals with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2021;39(6):1177–1187. doi: 10.1097/HJH.0000000000002775
25. Moon I, Jin KN, Kim HL, et al. Association of arterial stiffness with aortic calcification and tortuosity. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(33):e16802. doi: 10.1097/MD.00000000000016802
26. Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. *Clin Chim Acta*. 2012;413(7–8):656–662. doi: 10.1016/j.cca.2011.12.021
27. Dellalibera-Joviliano R, Jacob-Ferreira AL, Joviliano EE, et al. Imbalanced matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 activities in patients with thromboangiitis obliterans. *Vasc Med*. 2012;17(2):73–78. doi: 10.1177/1358863X11435979
28. Sengupta S, Addya S, Biswas D, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in murine β -coronavirus-induced neuroinflammation. *Virology*. 2022;566:122–135. doi: 10.1016/j.virol.2021.11.012
29. Lacerda L, Faria AP, Fontana V, et al. Role of MMP-2 and MMP-9 in resistance to drug therapy in patients with resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):168–175. doi:10.5935/abc.20150060
30. Obisesan OH, Osei AD, Berman D, et al. Thoracic Aortic Calcium for the Prediction of Stroke Mortality (from the Coronary Artery Calcium Consortium). *Am J Cardiol*. 2021;148:16–21. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.02.038
31. Hermann DM, Lehmann N, Gronewold J, et al. Thoracic aortic calcification is associated with incident stroke in the general population in addition to established risk factors. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):684–690. doi: 10.1093/ehjci/jeu293

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.06.2022

Статья опубликована / Article published: 26.09.2022