

УРОВЕНЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 12 ТИПА В КРОВИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

© Михин В.П., Воротынцева В.В., Николенко Т.А., Савельева В.В., Чернятина М.А., Громнацкий Н.И.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель работы: оценить особенности изменения содержания металлопротеиназы-12 (ММР-12) в сыворотке крови у больных артериальной гипертонией (АГ) с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) на фоне терапии аторвастатином (20 мг/сут) либо розувастатином (10 мг/сут; 20 мг/сут; 40 мг/сут) в составе комплексной терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 140 больных АГ II стадии, с частично контролируемым АД, продолжительность болезни 5 - 12 лет, которые на фоне гипотензивной терапии (эналаприл 20-40 мг/сут, индапамид ретард 1,5 мг/сут, метопролол 100-150 мг/сут) получали аторвастатин (Липримар) 20 мг/сут в течение 1 года, в последующем он был заменен на розувастатин (Розукард) 10, 20, 40 мг/сут. Дозовый режим определялся достижением целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина (ХС).

Результаты. На фоне терапии аторвастатином в каждой из трех групп содержание ММР-12 не изменилось. В группе пациентов, принимавших розувастатин 10 мг/сут, в течение 18 мес. содержание ММР-12 не изменялось.

В группе пациентов, принимавших розувастатин 20 мг/сут снижение ММР-12 наблюдалось лишь к 12 мес. терапии – на 26,8%, к 18 месяцам – на 30,4% ($p < 0,05$). При приеме розувастатина 40 мг/сут снижение ММР-12 наблюдалось уже к 6 мес на 24,1%, к 12 месяцам – на 35,3%, к 18 месяцам – на 37,1% ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с АГ с высоким ССР розувастатин в составе комплексной терапии оказывал незначительное влияние на содержание в крови ММР-12, наибольшее снижение уровня ММР-12 регистрировалось при приеме 40 мг/сут розувастатина.

Ключевые слова: артериальная гипертония; сердечно-сосудистый риск; статины; матриксные металлопротеиназы.

Михин Вадим Петрович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2, КГМУ, г.Курск. ORCID iD: 0000-0002-5398-9727. E-mail: mikinvp@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Воротынцева Валерия Вадимовна – аспирант кафедры внутренних болезней №2, КГМУ, г.Курск. ORCID iD: 0000-0002-5715-4452. E-mail: LeraVorotyntseva@yandex.ru

Николенко Тамара Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней №2, КГМУ, г.Курск. ORCID iD: 0000-0001-7987-9000. E-mail: tomik7@yandex.ru

Савельева Валентина Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней №2, КГМУ, г.Курск. ORCID iD: 0000-0003-4609-5191. E-mail: sav923@mail.ru

Чернятина Марина Александровна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней №2, КГМУ, г.Курск. ORCID iD: 0000-0002-0691-6357. E-mail: mchernyatina@yandex.ru

Громнацкий Николай Ильич – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-0107-6707. E-mail: gromnackijni@kursksmu.net

Артериальная гипертензия (АГ) часто ассоциируется с различными метаболическими нарушениями, такими как ожирение, гиперхолестеринемия (ГХС), нарушение толерантности к углеводам. Более 40% пациентов с АГ имеют повышенный уровень холестерина (ХС) [1]. При сочетании АГ и ГХС, либо недостижении целевого уровня ХС, соответствующего степени сосудистого риска, прогрессирование ремоделирования сосудистой стенки с развитием атеросклеротического процесса значительно ускоряется [2].

В современном представлении ведущим патогенетическим процессом, определяющим прогрессирование сосудистого риска при АГ является патологическое ремоделирование артериального русла, прежде всего сосудистой стенки. Этот сложный процесс сопровождается реор-

ганизацией внеклеточного матрикса (ВКМ), за которую отвечают матриксные металлопротеиназы (ММР), представляющие собой цинк-зависимые ферменты с широкой субстратной специфичностью [3–9]. Эти протеолитические ферменты отвечают за расщепление всех компонентов ВКМ [10]. Дисбаланс содержания и активности ММР, которые играют важную роль в деградации эластина и коллагена в составе сосудистой стенки, во многом определяют характер и выраженность ремоделирования сосудистой стенки, как органа-мишени при АГ [11–15]. В ряде исследований показана связь полиморфных локусов ММР с развитием АГ [16, 17]. В настоящее время описано более 60 различных вариантов ММР в живых тканях, из которых более 20 обнаруживаются в тканях человека [18]. Одними из ключевых параметров,

отражающих степень и характер ремоделирования сосудистой стенки, являются показатели, описывающие ее жестко-эластические характеристики [19–22], которые в свою очередь ассоциируются с состоянием системы ММР, характера их экспрессии и процессов их ингибирования [23]. Поэтому оценка содержания и активности указанных энзимов представляется крайне важной и перспективной задачей с позицией прогноза характера поражения органов-мишеней и прежде всего сосудистой стенки при АГ [24–29]. В настоящее время выделяют ряд ММР (ММР-1, ММР-2, ММР-3, ММР-7, ММР-8, ММР-9, ММР-12) оказывающих ключевое воздействие на процессы ангиоремоделирования [30–32]. ММР-1, -2, -9, -13 (коллагеназы) регулируют деградацию коллагена (преимущественно I и III типов, содержащихся в сосудистой стенке, в меньшей степени – II, VII, VII, X, XI типов), ММР-9 (желатиназа) определяет деградацию эластина. Активность указанных энзимов регулируется их тканевыми ингибиторами (ТИМР). ТИМР замедляет расщепление коллагена за счет ингибирования металлопротеиназ: ТИМР-1 ингибирует ММР-1, -7, -9, -13; ТИМР-4 ингибирует ММР-2, -14. Их соотношение и соответствующая активность определяет результат ремоделирования сосудистой стенки [33, 34]. В литературе имеются сведения о способности ряда гиполипидемических средств (статинов), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) и сартанов оказывать позитивное влияние на процессы ремоделирования, в определенной степени реализуя свои эффекты за счет влияния на содержание определенных классов ММР и их тканевых ингибиторов. Опубликованы предварительные данные о наличии взаимосвязи уровней ММР-2/ММР-9 с вероятностью развития аневризмы восходящего отдела аорты на фоне АГ [35], а высокий уровень ММР-3 ассоциируется с гипертриглицеридемией и гипергликемией. ММР-12 в отличие от вышеуказанных металлопротеиназ относится к классу неклассифицируемых ММР, является цинк-зависимой металлоэластазой, расщепляющей эластин, обладает способностью стимулировать апоптоз нейтрофилов, а также ингибировать процессы тканевой кальцификации [36, 37]. Поэтому важная роль ММР-12 в процессе сосудистого ремоделирования при АГ очевидна.

Прогностическая ценность информации о содержании ММР-12 определяется тем, что имеющийся полиморфизм гена rs2276109 (rs2276109) не ассоциирован со степенью изменения жесткости сосудистой стенки и деструкции эластина, но тесно связан с риском развития инфаркта миокарда и аневризмы церебральных артерий. При этом полиморфизм гена

никак не ассоциирован с выраженностью АД и степенью гипертонической ангиопатии, что свидетельствует об отсутствии генетической детерминированности ММР-12 при развитии ангиопатии у пациентов высокого риска, что позволяет использовать содержания ММР-12 в крови в качестве специфического маркера, характеризующего активность механизма формирования ангиопатии при АГ [38, 39].

Однако исследования о динамике содержания ММР-12 при АГ и других состояниях у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) крайне малочисленны. Незученным остается вопрос о влиянии статинов на содержание ММР-12, при этом учитывая их позитивные ангиопротективные эффекты, результаты таких исследований представлялись бы актуальными.

Цель исследования: оценить особенности изменения содержания ММР-12 в сыворотке крови у больных АГ с высоким ССР на фоне терапии аторвастатином (20 мг/сут) либо розувастатином (10 мг/сут; 20 мг/сут; 40 мг/сут) в составе комплексной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 140 больных АГ II стадии, с частично контролируемым АД с высоким ССР (оценивался по таблице SCORE-1 — Systematic Coronary Risk Evaluation) в возрасте 45–59 лет, средний возраст $55,4 \pm 4,3$ (мужчин — 118, женщин — 22), продолжительность АГ 5–12 лет. Критерии включения: высокий сердечно-сосудистый риск (ССР), наличие АГ II стадии, 2–3 степени, гиперхолестеринемия, для коррекции которой показаны статины, отсутствие в анамнезе применения гиполипидемических средств, наличие гипотензивной терапии, возраст 45–59 лет. Включение в исследование проходило в рамках оценки эффективности гиполипидемической терапии при высоком ССР в реальной амбулаторно-клинической практике. Критерии не включения в исследование: наличие нарушения углеводного обмена, курение, индекс массы тела $>35 \text{ кг/м}^2$.

Индекс массы тела у включенных в исследование больных составлял $25\text{--}35 \text{ кг/м}^2$ (избыточная масса тела или ожирение I ст.). При включении в исследование больным в условиях амбулаторно-поликлинического наблюдения был назначен аторвастатин 20 мг/сут, который они получали в течение 1 года, но не достигли целевого уровня ХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в связи с чем аторвастатин был заменен на розувастатин 10 мг/сут. В случае недостижения целевого уровня ХС и ХС ЛПНП

в течение 4 нед, доза препарата увеличивалась до 20 мг/сут, а при недостижении целевого уровня ХС и ЛПНП в течение последующих 4 нед, доза увеличивалась до 40 мг/сут, далее в случае недостижения целевых уровней к лечению дополнялся эзетимиб 10 мг/сут (в соответствии с Российскими рекомендациями, VI пересмотр). После назначения эзетимиба больные из исследования исключались. Продолжительность лечения розувастатином составляла 18 мес., при этом дозу 10 мг/сут. Получали 90 пациентов, 20 мг/сут. – 24, 40 мг/сут. – 26 больных. Количество больных, включенных в исследование, в ходе его выполнения не изменилось. В качестве антигипертензивной терапии больные получали эналаприл 20-40 мг/сут, индапамид ретард 1,5 мг/сут, при недостижении целевого артериального давления лечение дополняли метопрололом 100-150 мг/сут, дозовые режимы определялись эффективностью терапии. Для повышения приверженности к лечению при включении в исследование и каждые 6 мес. в процессе наблюдения с больными проводились индивиду-альные беседы о значимости непрерывной гиполипидемической и антигипертензивной терапии, необходимости достижения целевых показателей липидного профиля и артериального давления.

Наряду с определением в крови концентрации ХС, ЛПНП и других параметров липидного спектра, а так же аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (не превышали 3-кратного значения верхней границы нормы), креатинфосфокиназы (не превышала верхней границы нормы), в крови оценивали концентрацию ММР-12 до начала лечения статинами, через 1 год от начала приема аторвастатина и через 6, 12 и 18 мес. от начала лечения розувастатином.

Содержание ММР-12 определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (BCM Diagnostics), на многоканальном анализаторе Multiscan FC.

С целью получения референтных значений исследуемых параметров в исследование была включена контрольная группа здоровых доноров-добровольцев – мужчин (15 человек в возрасте 25-40 лет), у которых одно-кратно оценивалось содержание ММР-12 в сыворотке крови.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием Statistica 6,0. Характер распределения выборки оценивался по критерию Шапиро-Уилка. Данные, отличные от нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [1Q; 3Q]. При статистической обработке использовались методы непараметрической статистики. Достоверность различий меж-

ду количественными признаками в сравниваемых выборках оценивались по критерию Манна-Уитни, использовали ранговый дисперсионный анализ по Фридману (Friedman ANOVA – сравнение непараметрических параметров ≥ 3 групп – апостериорный анализ), критерий Вилкоксона (для парного сравнения групп) с учетом поправки Бонферрони. Уровнем критической значимости (p) считали значения менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики содержания ММР-12 показал (табл. 1, рис.1), что на фоне терапии аторвастатином в каждой из трех групп отсутствовали достоверные изменения со стороны указанного параметра ($p > 0,05$). В группе пациентов, принимавших в последующем розувастин 10 мг/сут, к 6, к 12 и к 18 месяцам – достоверного снижения содержания ММР-12 не отмечалось ($p > 0,05$). В группе пациентов, принимавших розувастин 20 мг/сут к 6 месяцам терапии достоверного снижения ММР-12 также не отмечено ($p > 0,05$), к 12 месяцам – отмечалось снижение содержания ММР-12 на 26,8%, а к 18 месяцам – на 30,4% ($p < 0,05$). При приеме розувастатина 40 мг/сут к 6 месяцам терапии отмечалось снижение ММР-12 на 24,1%, к 12 месяцам – на 35,3%, к 18 месяцам – на 37,1% ($p < 0,05$). Обращает внимание то, что наибольшее снижение содержания ММР-12 наблюдалось к 18 месяцам терапии в группах пациентов, принимавших розувастин в средних и высоких дозах (20 и 40 мг/сут соответственно ($p < 0,05$)).

Таким образом, дозовый режим оказывал непосредственное влияние на уровень ММР-12, достоверное снижение содержания ММР-12 при терапии средними дозами розувастатина наблюдалось лишь к 12 мес терапии, сохранялось до 18 мес. Высокие дозы розувастатина приводили к снижению ММР-12 уже с 6 мес. терапии.

Учитывая широкий спектр ассоциаций уровня ММР-12 с активностью воспалительного процесса, степенью деградации эластина и процессов пролиферации [36], снижение концентрации ММР-12 у пациентов с АГ с высоким ССР является позитивным с точки зрения первичной и вторичной профилактики поражения сосудистой стенки как органа мишени. Учитывая наши предшествующие исследования, доказавшие несомненную способность розувастатина улучшать баланс ряда вазоспецифичных ММР и их тканевых ингибиторов в крови, что сочеталось с улучшением параметров эластичности сосудистой стенки артерий [2, 19],

Таблица 1

Table 1

Содержание ММР-12 в сыворотке крови больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне применения аторвастатина и розувастатина в составе комплексной терапии (Ме [1Q; 3Q])

The content of MMR-12 in the blood serum of patients with hypertension of high cardiovascular risk against the background of the use of atorvastatin and rosuvastatin as part of complex therapy (Me [1Q; 3Q])

Показатель Indicator	Группы больных Groups of patients	Сроки исследования Terms of the study				
		Исходно Initially	1 год лечения аторвастатином 1 year of atorvastatin treatment	6 мес лечения розувастатином 6 months of rosuvastatin treatment	12 мес лечения розувастатином 12 months of rosuvastatin treatment with	18 мес лечения розувастатином 18 months of rosuvastatin treat- ment
ММР-12 (нг/мл) MMR-12 (ng/ml)	Розувастатин 10 мг/сут Rosuvastatin 10 mg/day n ₁ =90	1.21 [1.10; 1.37]	1.26 [1.09; 1.36] p ₁ =0.068	1.12* [0.98; 1.16] p ₂ =0.091	1.05 [0.95; 1.18] p ₂ =0.067	1.08 [0.93; 1.14] p ₂ =0.072
	Розувастатин 20 мг/сут Rosuvastatin 20 mg/day n ₂ =24	1.12 [1.02; 1.12]	1.20 [1.11; 1.27] p ₁ =0.079	1.01 [0.92; 1.08] p ₂ =0.059	0.82* [0.71; 0.86] p ₂ =0.029	0.78* [0.70; 0.83] p ₂ =0.018
	Розувастатин 40 мг/сут Rosuvastatin 40 mg/day n ₃ =26	1.16 [1.07; 1.26]	1.11 [0.99; 1.19] p ₁ =0.067	0.88* [0.83; 0.95] p ₂ =0.031	0.75* [0.69; 0.86] p ₂ =0.018	0.73* [0.65; 0.79] p ₂ =0.016

Примечание: p₁ – достоверность различий исходных значений и полученных на фоне 12 месяцев терапии аторвастатином; p₂ – достоверность различий результатов после 12 месяцев лечения аторвастатином и указанными сроками терапии розувастатином. * – различия для p₂ достоверны.

Note: p₁ – the reliability of the differences between the initial values and those obtained against the background of twelve months of therapy with atorvastatin; p₂ – the reliability of the differences in the results after twelve months of treatment with atorvastatin and the indicated terms of therapy with ro-zuvastatin. * – differences for p₂ are significant.

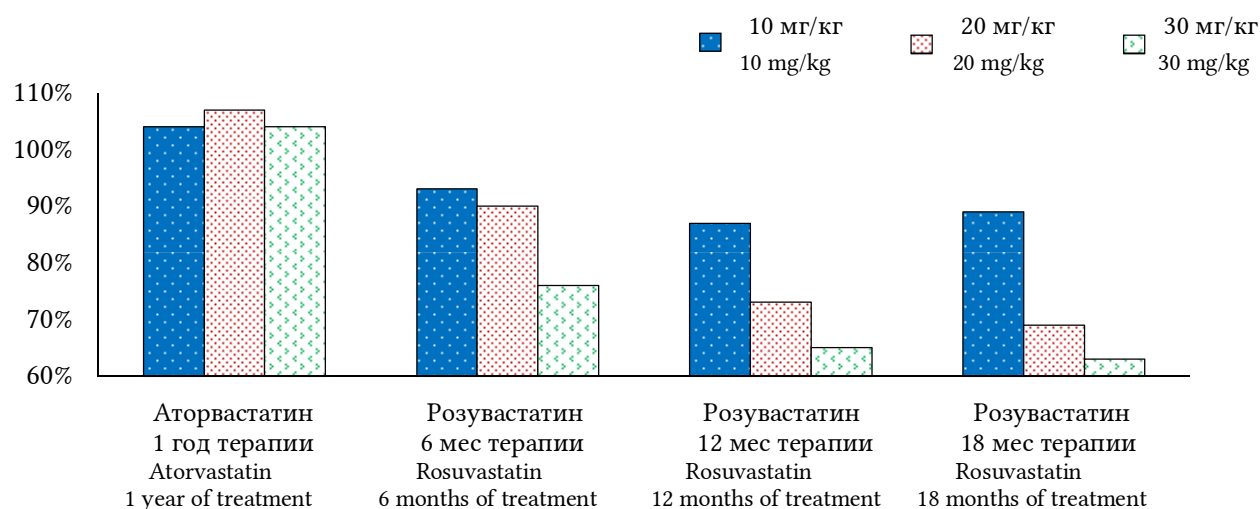


Рис. 1. Содержание ММР-12 в сыворотке крови больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии аторвастатином и розувастатином в различных дозовых режимах. Исходный уровень параметра принят за 100 %.

Fig. 1. The content of MMR-12 in the blood serum of patients with high cardiovascular risk hypertension on the background of therapy with atorvastatin and rosuvastatin in various dose regimens. The initial level of the parameter is assumed to be 100%.

а также результаты настоящего исследования, розувастатин может рассматриваться в качестве ведущего препарата выбора для комплексной профилактики ангиопатии при высоком ССР.

Выводы:

1. Длительная терапия аторвастатина у больных АГ с высоким ССР не оказывает влияния на содержание ММР-12, а длительная терапия розувастатином снижает содержание ММР-12

2. Снижение содержания ММР-12 носит дозозависимый эффект, наступление которого проявляется уже к 6 мес. при терапии розувастатином 40 мг/сут, при терапии розувастатином 20 мг/сут – к 12 мес, при терапии розувастатином 10 мг/сут – к 18 мес.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование соответствует принципам Хельсинской декларации; одобрено Региональным этическим комитетом при КГМУ (протокол №40 от 07.12.2017); все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Михин В.П. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи; Воротынцева В.В. – сбор материала, анализ литературы, анализ полученных данных, подготовка текста; Николенко Т.А., Савельева В.В. – анализ и интерпретация полученных данных; Чернятина М.А., Громнацкий Н.И. – анализ и интерпретация полученных данных, подготовка текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Барабашкина А.В., Новикова И.М., Мишина И.Е. Использование статинов при лечении пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(7):43–48 [Tkacheva O.N., Sharashkina N.V., Barabashkina A.V., Novikova I.M., Mishina I.E. Statins in arterial hypertension treatment. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009;8(7):43–48 (in Russ.)]. EDN: KYLVOT.
2. Михин В.П., Осипова О.А., Воротынцева В.В., Перуцкий Д.Н., Головина Н.И. Содержание матриксных металлопротеиназ в крови больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии статинами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;10(21):15–23 [Mihin V.P., Osipova O.A., Vorotyntseva V.V., Peruckij D.N., Golovina N.I. Content of matrix metalloproteinases in the blood of hyper-

- tensive patients with a high cardiovascular risk receiving statin therapy. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022;10(21):15–23 (in Russ.)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3422. EDN: RBFZXH.
3. Москаленко М.И., Миланова С.Н., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. *Кardiologiya*. 2019;59(7S):31–39 [Moskalenko MI, Milanova SN, Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes with the development of arterial hypertension in men. *Kardiologiya*. 2019;59(7S):31–39 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2598. EDN: AADLDE.
4. Page-McCaw A., Ewald A.J., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(3):221–233. DOI: 10.1038/nrm2125.
5. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):562–573. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002.
6. Anthony D., George P., Eaton C.B. Cardiac risk factors: biomarkers and genetic tests to determine cardiovascular risk. *FP Essent*. 2014;421:11–15.
7. Wen D., Du X., Nie S.P., Dong J.Z., Ma C.S. Association between matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis. *Mol Neurobiol*. 2014;50(3):979–985. DOI: 10.1007/s12035-014-8687-8.
8. Luizon M.R., Belo V.A., Fernandes K.S., Andrade V.L., Tanus-Santos J.E., Sandrim V.C. Plasma matrix metalloproteinase-9 levels, MMP-9 gene haplotypes, and cardiovascular risk in obese subjects. *Mol Biol Rep*. 2016;43(6):463–471. DOI: 10.1007/s11033-016-3993-z.
9. Velho F.M., Cohen C.R., Santos K.G., Silvello D., Martinelli N., Biolo A., Clausell N., Rohde L.E. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: role on disease susceptibility, phenotypic characteristics, and prognosis. *J Card Fail*. 2011;17(2):115–121. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.09.017.
10. Москаленко М.И. Ассоциации комбинаций полиморфизмов матриксных металлопротеиназ с развитием эссенциальной гипертензии. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2017;(2): 212–215 [Moskalenko MI. Associations of polymorphism combinations of matrix metal proteinase with development of essential hypertension. *Journal of new medical technologies, eedition*. 2017;(2): 212–215 (in Russ.)]. DOI: 10.12737/article_5922bb446cd2b0.14691350. EDN: ZBADTL.
11. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;(2): 3–16 [Grigorkevich OS, Mokrov GV, Kosova LYU. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2019;(2):3–16 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040. EDN: BPRQTK.

12. Chen Q., Jin M., Yang F., Zhu J., Xiao Q., Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:928315. DOI: 10.1155/2013/928315.
13. Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(12):786–801. DOI: 10.1038/nrm3904.
14. Hua Y., Song L., Wu N., Xie G., Lu X., Fan X., Meng X., Gu D., et al. Polymorphisms of MMP-2 gene are associated with systolic heart failure prognosis. *Clin Chim Acta.* 2009;404(2):119–123. DOI: 10.1016/j.cca.2009.03.030.
15. Richardson P.D., Davies M.J., Born G.V. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet.* 1989;2(8669):941–944. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)90953-7.
16. Taljaard M., Tuna M., Bennett C., Perez R., Rosella L., Tu J.V., Sanmartin C., Hennessy D., et al. Cardiovascular Disease Population Risk Tool (CVDPORT): predictive algorithm for assessing CVD risk in the community setting. A study protocol. *BMJ Open.* 2014;4(10):e006701. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006701.
17. Chen Z.R., Huang B., Fan X.H., Lu H.S., Zhao Z.H., Hui R.T., Yang Y.M., Zhu J., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute aortic dissection: impact of hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2016;44(3):220–225. (in Chin.). DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.03.007.
18. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2016;(2): 11–22. [Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2016; 2: 11–22 (in Russ.)]. DOI: 10.14427/jipai.2016.2.11. EDN: WEATPT
19. Михин В.П., Воротынцева В.В., Громнацкий Н.И., Аникин В.В. Изменение эластичности сосудистой стенки артерий и маркеров ангиопатии на фоне длительной терапии статинами больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2020;(4):37–44 [Mihin VP, Vorotynceva VV, Gromnackij NI, Anikin VV. Changes in the elasticity of the vascular wall of arteries and markers of angiopathy on the background of long statin therapy in patients with arterial hypertension with high cardiovascular risk. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2020;(4):37–44 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2020–4/05. EDN: DLJVWA.
20. Raffetto J.D., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(2):346–359. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.07.004.
21. McCawley L.J., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol.* 2001;13(5):534–540. DOI: 10.1016/S0955-0674(00)00248-9.
22. Коломейчук С. Н., Корнева В. А., Илюха В. В., Кузнецова А. С., Кузнецова Т. Ю. Исследование полиморфных вариантов гена матриксной металлопротеиназы 3 (MMP-3) в качестве маркера риска развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у населения Республики Карелия. *Journal of biomedical technologies.* 2014;(2):10–16 [Kolomejchuk S.N., Korneva V.A., Ilyuha V.V., Kuznecova A.S., Kuznecova T.Yu. The study of polymorphic variants of matrix metalloproteinase (MMP-3) gene as a risk marker of arterial hypertension and ischemic heart disease development among the population of the Republic of Karelia. *Journal of biomedical technologies.* 2014;(2):10–16 (in Russ.)]. EDN: VASMJT.
23. Freitas-Rodríguez S., Folgueras A.R., López-Otín C. The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017;1864(11 Pt A):2015–2025. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.007.
24. Богданов Л.А., Великанова Е.А., Шишкова Д.К., Шабаетв А.Р., Кутихин А.Г. Ремоделирование неоинтимы при каротидном атеросклерозе: влияние матриксных металлопротеиназ-2 и -9 и сосудистых гладкомышечных клеток различного фенотипа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020;64(4):20–30 [Bogdanov LA, Velikanova EA, Shishkova DK, Shabaev AR, Kutihin AG. Neointimal remodeling in carotid atherosclerosis: roles of matrix metalloproteinases-2 and -9 and different phenotypes of vascular smooth muscle cells. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2020;64(4): 20–30 (in Russ.)]. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.20-30. EDN: XUBBZW.
25. He T, Wang J, Wang XL, Deng WS, Sun P. Association between the Matrix Metalloproteinase-9 rs3918242 Polymorphism and Ischemic Stroke Susceptibility: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(5):1136–1143. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.036.
26. Lacchini R., Jacob-Ferreira A.L., Luizon M.R., Gasparini S., Ferreira-Sae M.C., Schreiber R., Nadruz W. Jr., Tanus-Santos J.E. Common matrix metalloproteinase 2 gene haplotypes may modulate left ventricular remodeling in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2012;26(3):171–177. DOI: 10.1038/jhh.2011.8.
27. Abd El-Aziz T.A., Mohamed R.H. Matrix Metalloproteinase 3 Gene Polymorphism and Its Level Predict Morbidity After Acute Myocardial Infarction. *Am J Clin Pathol.* 2016 ;145(1):134–139. DOI: 10.1093/ajcp/aqv008.
28. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., Albus C., Benlian P., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by repre-

- sentatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–1701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092.
29. Hoseini S.M., Kalantari A., Afarideh M., Noshad S., Behdadnia A., Nakhjavani M., Esteghamati A. Evaluation of plasma MMP-8, MMP-9 and TIMP-1 identifies candidate cardiometabolic risk marker in metabolic syndrome: results from double-blinded nested case-control study. *Metabolism*. 2015;64(4):527–538. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.12.009.
 30. Jormsjö S., Ye S., Moritz J., Walter D.H., Dimmeler S., Zeiher A.M., Henney A., Hamsten A., et al. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-12 gene activity is associated with coronary artery luminal dimensions in diabetic patients with manifest coronary artery disease. *Circ Res*. 2000;86(9):998–1003. DOI: 10.1161/01.res.86.9.998.
 31. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(3):221–233. DOI: 10.1038/nrm2125
 32. Tanner R.M., Lynch A.I., Brophy V.H., Eckfeldt J.H., Davis B.R., Ford C.E., Boerwinkle E., Arnett D.K. Pharmacogenetic associations of MMP9 and MMP12 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension. *PLoS One*. 2011;6(8):e23609. DOI: 10.1371/journal.pone.0023609.
 33. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003;92(8):827–839. DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.
 34. Levin M., Udi Y., Solomonov I., Sagi I. Next generation matrix metalloproteinase inhibitors – Novel strategies bring new prospects. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017;1864(11 Pt A):1927–1939. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.06.009.
 35. Гаврилюк Н.Д., Иртыга О.Б., Дружкова Т.А., Успенский В.Е., Ма-лашичева А.Б., Костарева А.А., Моисеева О.В. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2015;10(126):65–69. [Gavrilyuk N.D., Irtyuga O.B., Druzhkova T.A., Uspenskiy V.E., Malashicheva A.B., Kostareva A.A., Moiseeva O.V. Polymorphisms of matrix metalloproteinases 2 and 9 genes in ascending aorta aneurism patients. *Russian journal of cardiology*. 2015;10(126):65–69 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-10-65-69. EDN: UMADFT.
 36. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции. *Биоорганическая химия*. 1998;24(4):245–255 [Solov'eva N.I. Matrix metalloproteinases and their biological functions. *Bioorganicheskaya himiya*. 1998;24(4):245–255 (in Russ.)]. EDN: PAWTSZ.
 37. Iyer R.P., Patterson N.L., Zouein F.A., Ma Y., Dive V., de Castro Brás L.E., Lindsey M.L. Early matrix metalloproteinase-12 inhibition worsens post-myocardial infarction cardiac dysfunction by delaying inflammation resolution. *Int J Cardiol*. 2015;185:198–208. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.054.
 38. Москаленко М.И., Полоников А.В., Сорокина И.Н., Якунченко Т.И., Крикун Е.Н., Пономаренко И.В. Генно-средовые взаимодействия полиморфных локусов ММР и ожирения при формировании артериальной гипертензии у женщин. Проблемы эндокринологии. 2019;65(6):425–435. [Moskalenko M.I., Polonikov A.V., Sorokina I.N., Yakunchenko T.I., Krikun E.N., Ponomarenko I.V. Gene-environment interactions between polymorphic loci of MMPs and obesity in essential hypertension in women. *Problems of endocrinology*. 2019;65(6):425–435 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl10236. EDN: UUCTAX.
 39. Morris D.R., Biros E., Cronin O., Kuivaniemi H., Golledge J. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100(4):295–302. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304129.

Поступила в редакцию 20.08.2022

Подписана в печать 23.12.2022

Для цитирования: Михин В.П., Воротынцева В.В., Николенко Т.А., Савельева В.В., Чернятина М.А., Громнацкий Н.И. Уровень матриксной металлопротеиназы 12 типа в крови больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии статинами. *Человек и его здоровье*. 2022;25(4):28–35. DOI: 10.21626/vestnik/2022-4/05. EDN: HXZLRU

THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASE TYPE 12 IN THE BLOOD OF ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK ON THE BACKGROUND OF STATIN THERAPY

© Mikhin V.P., Vorotyntseva V.V., Nikolenko T.A., Savelyeva V.V., Chernyatina M.A., Gromnatsky N.I.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective: to evaluate the features of changes in the content of metalloproteinase-12 (MMR-12) in blood serum in patients with arterial hypertension (AH) of high cardiovascular risk (SSR) against the background of therapy with atorvastatin (20 mg/day) or rosuvastatin (10 mg/day; 20 mg/day; 40 mg / day) as part of complex therapy.

Materials and methods. The study included 140 patients with stage II hypertension, with partially controlled BP, the duration of the disease is 5-12 years, who, against the background of hypotensive therapy (enalapril 20-40 mg/ day, indapamide retard 1.5 mg, metoprolol 100-150 mg/day) received atorvastatin (Liprimar) 20 mg/day for 1 year, subsequently, it was replaced with rosuvastatin (Rosucard) 10, 20, 40 mg / day. The dose regimen was determined by achieving the target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL) and cholesterol (HC).

Results. During atorvastatin therapy, the content of MMR-12 in each of the three groups did not change. In the group of patients taking rosuvastatin 10 mg / day, the content of MMP-12 did not change for 18 months. In the group of patients taking rosuvastatin 20 mg / day, a decrease in MMP-12 was observed only by 12 months of therapy – by 26.8%, by 18 months – by 30.4% ($p<0.05$). When taking rosuvastatin 40 mg / day, a decrease in MMP-12 was observed by 24.1% by 6 months, by 12 months – by 35.3%, by 18 months – by 37.1% ($p<0.05$).

Conclusion. In patients with hypertension with high SSR, rosuvastatin as part of a complex therapy had an ambiguous effect on the content of MMR-12 in the blood, the greatest decrease in the level of MMR-12 was registered when taking 40 mg / day of rosuvastatin.

Key words: arterial hypertension; cardiovascular risk; statins; matrix metalloproteinases.

Mikhin Vadim P. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases No 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5398-9727. E-mail: mikinvp@yandex.ru (corresponding author)

Vorotyntseva Valeriya V. – Post-Graduate Student of the Department of Internal Diseases No 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5715-4452. E-mail: LeraVorotyntseva@yandex.ru

Nikolenko Tamara A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases No 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7987-9000. E-mail: tomik7@yandex.ru

Savelyeva Valentina V. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases No 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4609-5191. E-mail: sav923@mail.ru

Chernyatina Marina A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Internal Diseases No 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0691-6357. E-mail: mchernyatina@yandex.ru

Gromnatskiy Nikolay I. – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases No 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0107-6707. E-mail: gromnackijni@kursksmu.net

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study complies with the principles of the Helsinki Declaration; approved by the Regional Ethics Committee at KSMU (Protocol No. 40 dated 07.12.2017); all patients signed an informed consent to participate in the study.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Mikhin V.P. – development of the concept and design of the study, final approval for the publication of the manuscript; Vorotyntseva V.V. – collection of material, literature analysis, analysis of the data obtained, preparation of the text; Nikolenko T.A., Savelyeva V.V. – analysis and interpretation of the data obtained; Chernyatina M.A., Gromnatsky N.I. – analysis and interpretation the received data, the preparation of the text.

Received 20.08.2022

Accepted 23.12.2022

For citation: Mikhin V.P., Vorotyntseva V.V., Nikolenko T.A., Savelyeva V.V., Chernyatina M.A., Gromnatsky N.I. The level of matrix metalloproteinase type 12 in the blood of arterial hypertension patients with high cardiovascular risk on the background of statin therapy. *Humans and their health*. 2022;25(4):28–35. DOI: 10.21626/vestnik/2022-4/04. EDN: HXZLURU