

Структурно-функциональные изменения сердца и артерий и их связь с металлопротеиназной активностью в крови у больных артериальной гипертензией

Ф.М. Хежева, Н.А. Мазур, В.П. Масенко, Н.В. Шестакова
ГОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, кафедра кардиологии, Москва, Россия

Хежева Ф.М. — кардиолог, кандидат медицинских наук; Мазур Н.А. — заведующий кафедрой кардиологии РМАПО, доктор медицинских наук, профессор; Масенко В.П. — руководитель отдела нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы НИИ КК им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава, доктор медицинских наук, профессор; Шестакова Н.В. — доцент кафедры кардиологии РМАПО, кандидат медицинских наук.

Контактная информация: ГОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, кафедра кардиологии, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Россия, 123995. Тел.: 8 (812) 414 60 73. E-mail: FatimaHegeva@yandex.ru (Хежева Фатима Мухамедовна).

Резюме

Цель исследования: изучение взаимосвязи между уровнями матриксной металлопротеиназы-1 (ММР-1) и ее тканевого ингибитора (ТИМР-1) в крови и основными клиническими данными, массой миокарда и диастолической функцией левого желудочка (ЛЖ), показателями суточного мониторинга артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. **Материалы и методы.** В ходе исследования у 39 больных с данной патологией проводился анализ уровней ММР-1 и ТИМР-1 методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), а также оценка взаимосвязи этих уровней с основными показателями эхокардиографического исследования (в том числе тканевой) и суточного мониторинга АД. **Результаты и выводы.** Содержание в крови ТИМР-1 положительно коррелирует с величиной и вариабельностью пульсового АД, а также с вариабельностью систолического АД (САД), что косвенно может указывать на наличие связи уровня ТИМР-1 в крови с увеличением ригидности артериальной стенки, обусловленной накоплением в ней коллагена. Повышение содержания ММР-1 в крови достоверно ассоциируется со снижением индексов нагрузки диастолического АД (ДАД). Концентрация в крови ТИМР-1 имеет прямую корреляционную связь с толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу. Содержание ТИМР-1 у больных с увеличенным индексом массы миокарда ЛЖ достоверно выше, чем у больных с нормальной массой миокарда. У больных с концентрической и эксцентрической гипертрофией ЛЖ при сравнении с группой больных с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ обнаружено увеличение содержания в сыворотке крови ТИМР-1, что также может свидетельствовать об увеличении содержания коллагена в миокарде.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиброз, ММР-1, ТИМР-1.

Cardiac and vascular structural and functional remodeling and metalloproteinase activity in hypertensive patients

F.M. Khezheva, N.A. Mazur, V.P. Masenko, N.V. Shestakova
Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Cardiology Department, Moscow, Russia

Corresponding author: Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Cardiology Department, 2/1 Barrikadnaya st., Moscow, Russia, 123995. Phone: 8 (812) 414 60 73. E-mail: FatimaHegeva@yandex.ru (Fatima M. Hegeva, MD, PhD, Cardiologist).

Abstract

Objective. To investigate relationship between blood matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and its tissue inhibitor (TIMP-1) levels and clinical data, myocardial mass and diastolic left ventricular dysfunction, circadian blood pressure (BP) indices in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. **Design and methods.** MMP-1 and TIMP-1 levels by hardphase immunoenzyme analysis were defined in 39 hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation, and the correlation with the main parameters of echocardiography (including tissue echocardiography) and circadian BP indices was assessed. **Results and conclusions.** Blood TIMP-1 level positively correlates with pulse BP, its variability, and systolic BP variability that can indirectly indicate the existence of relation between blood TIMP-1 level and the increase of arterial rigidity due to the collagen uptake. Increase of MMP-1 blood level positively associates with the reduction in load index of diastolic BP. We found positive correlation of TIMP-1 levels with thickness of interventricular septum in diastole. Patients

with increased left ventricular (LV) myocardial mass index had significantly higher TIMP-1 level compared to patients with normal myocardial mass index. Patients with concentric and eccentric LV hypertrophy had significantly higher TIMP-1 concentration than patients with LV concentric remodelling and normal geometry that can also indicate an increase of collagen accumulation in myocardium.

Key words: hypertension, fibrosis, MMP-1, TIMP-1.

Статья поступила в редакцию: 01.12.09. и принята к печати: 20.01.10.

Введение

Поражение миокарда, вызванное артериальной гипертензией (АГ), проявляется изменением геометрии и массы миокарда, а также увеличением содержания в миокарде коллагена и фиброзной ткани. Рост внеклеточного матрикса из фактора компенсации на начальных стадиях заболевания становится важным фактором патогенеза, играя большую роль в нарушении наполнения левого желудочка (ЛЖ). Эти изменения рассматриваются как главная причина увеличения жесткости гипертрофированного миокарда, ведущего к развитию диастолической дисфункции ЛЖ (ДДФ ЛЖ) и сердечной недостаточности [1]. В процессе развития фиброза сосудов происходит накопление коллагена, фибронектина и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса [2–3]. Поражение стенки артерий на начальном этапе проявляется ремоделированием сосудов. Intengan H.D. et al. (2001) показали, что сосудистое ремоделирование ведет к стабилизации артериального давления (АД) на высоком уровне [2].

На процессы ремоделирования миокарда значимое влияние оказывают протеолитические ферменты, в частности, матриксные металлопротеиназы (ММП), которые продуцируются различными типами клеток, в том числе клетками миокарда. Одна из ММП — матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1, коллагеназа) — способна осуществлять деградацию наиболее трудно расщепляемых коллагенов, гидролизуя в белках строго определенные пептидные связи. Активность ММП-1 контролируется тканевым ингибитором матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1). По мнению некоторых исследователей, ТИМП-1 является сывороточным маркером фиброза миокарда и, по-видимому, фиброзных изменений в сосудистой стенке [4].

Цель исследования

Целью данного исследования было изучение связи между содержанием в крови ММП-1 и ее тканевого ингибитора и основными клиническими данными, массой миокарда ЛЖ и диастолической функцией ЛЖ, а также показателями суточного мониторирования АД у больных АГ и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материалы и методы

В исследование были включены 39 больных с АГ, осложненной пароксизмальной формой ФП (19 мужчин и 20 женщин, средний возраст составил 61 ± 1 год), после перерыва в лечении гипотензивными препаратами в течение 1 недели. Уровень АД в среднем составил 158/94 мм рт. ст., а длительность заболевания — $12 \pm 2,8$ года. Частота пароксизмов ФП колебалась от ежедневных

до 2 раз в месяц, продолжительность приступов — от нескольких минут до 24 часов. Критериями исключения являлись постоянные формы нарушения ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, гипертиреозидизм, сахарный диабет, тяжелые поражения органов (хронические обструктивные бронхолегочные заболевания, заболевания печени, онкологические и ревматические болезни).

Содержание сывороточного уровня ММП-1 определялось с помощью набора Biotrak ELISA System производства Amersham Biosences. Измерение концентрации ТИМП-1 производилось с помощью набора производства Biosource international. Данные измерения основаны на методе твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) типа «sandwich».

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли с помощью аппаратно-программного комплекса «Союз» (фирма «ДМС Передовые технологии», Россия). За сутки, а также отдельно за дневной и ночной периоды оценивали средние показатели САД, ДАД, пульсового АД и частоты пульса, их вариабельность, индексы нагрузки давлением, степень ночного снижения и утреннюю динамику АД.

Эхокардиографическое исследование проводилось с помощью аппарата HDI 5000 Sono CT («ALT-Philips», США). Определяли конечный диастолический и систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗС) и межжелудочковой перегородки; массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.V. (1986) [5]. Критериями для определения увеличенной массы миокарда был индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) у мужчин более 134 г/м^2 , у женщин — более 110 г/м^2 [6]. Также были определены варианты ремоделирования ЛЖ с учетом ИММЛЖ и индекса относительной толщины стенки ЛЖ ($\text{ИОТС} = 2 \times \text{ТЗСд/КДР}$, где ТЗСд — толщина задней стенки в диастолу, а КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ) [5]. При оценке трансмитрального кровотока наличие ДДФ ЛЖ по типу «замедленной релаксации» констатировалось при отношении Е/А менее 1, сочетающемся с увеличением времени изоволюмического расслабления ЛЖ > 110 мс и времени замедления раннего диастолического наполнения > 240 мс. ДДФ ЛЖ по «рестриктивному» типу устанавливалась в случае увеличения отношения Е/А более 1,6, сопровождавшегося укорочением фазы изоволюмического расслабления < 70 мс и времени замедления раннего диастолического наполнения < 150 мс.

С помощью тканевой эхокардиографии (аппарат VIVID 7, «GE», США) оценивали глобальную диастолическую функцию ЛЖ с измерением скорости раннего диастолического движения латерального края кольца

ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ MMP-1 И TIMP-1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Показатель	Собственные данные (n = 39)		Референтные данные	
	MMP-1(нг/мл)	TIMP-1 (нг/мл)	MMP-1(нг/мл)	TIMP-1(нг/мл)
Максимум	20,16	1097,06	100	116
Минимум	0,5	263,22	6,25	92
M ± m	9,3 ± 1,5	757,4 ± 6,6	-	-
ДИ	7,8–10,8	700,2–814,6	-	-
СКО	4,64	182,39	-	-
Me	8,4	768	-	-
25-й проц.	5,54	635,18	-	-
75-й проц.	12,73	862,94	-	-

Примечание: максимум — максимальное значение концентраций; минимум — минимальное значение концентраций; M ± m — «среднее значение ± ошибка средней»; ДИ — доверительный интервал для среднего значения; СКО — среднее квадратическое (стандартное) отклонение; Me — медиана; 25-й проц. — значение 25-го процентиля; 75-й проц. — значение 75-го процентиля.

митрального клапана (Em). Критерием ДДФ ЛЖ считалось снижение Em < 8 см/с.

Статистическая обработка результатов была выполнена с помощью пакета программ STATISTICA (6.0) методами непараметрической статистики. Достоверными считали различия при p < 0,05. Результаты в таблицах представлены как M ± m, где M — среднестатистическое значение, a m — ошибка среднего.

Результаты

Обследовано 42 пациента, однако после получения значений концентраций MMP-1 и TIMP-1 трое больных были исключены из анализа. У этих больных показатели MMP-1 были очень высокими (в 3 раза выше средних значений), что, вероятно, было обусловлено наличием других не диагностированных заболеваний, которые вызывали резкое повышение активности металлопротеиназы-1. Показатели сывороточных концентраций

MMP-1 и TIMP-1, полученные в нашем исследовании, и референтные значения этих показателей, рекомендованные в качестве нормальных показателей, представлены в таблице 1.

По референтным данным концентрации MMP-1 и ее ингибитора в крови здоровых лиц составляют 6,25–100 и 92–116 нг/мл соответственно. Полученные средние значения концентраций MMP-1 в нашем исследовании приближены к нижней границе этих значений, в то время как средний уровень содержания в крови TIMP-1 оказался значительно выше. При оценке взаимосвязи между исходными значениями концентраций MMP-1 и TIMP-1 не было обнаружено корреляционных зависимостей (r = 0,27; p = 0,087). Также не установлено наличие связи между уровнями MMP-1, TIMP-1 и такими клиническими показателями, как возраст, офисное значение САД и ДАД, длительность АГ, частота пароксизмов ФП, индекс массы тела, отношения окружности талии к окружности бедер.

Таблица 2

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ MMP-1 И TIMP-1 С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели	MMP-1 (нг/мл)	p	TIMP-1 (нг/мл)	p
ИММЛЖ > N (n = 14)	10,6 ± 1,6	> 0,05	824,6 ± 4,9	0,046
ИММЛЖ = N (n = 25)	8,6 ± 1,4		714,2 ± 7,2	
нормальная геометрия ЛЖ (n = 15)	10,2 ± 1,4	0,007	705,9 ± 7,8	> 0,05
КР ЛЖ (n = 10)	6,3 ± 0,9		726 ± 6,3	
КГЛЖ + ЭГЛЖ (n = 14)	10,6 ± 1,2	> 0,05	834,5 ± 1,6	0,04
КР + нормальная геометрия (n = 25)	8,5 ± 1,1		714 ± 7,1	
традиционная доплер-эхокардиография				
ДДФ ЛЖ (+) (n = 24)	10 ± 1,3	> 0,05	778 ± 5,8	> 0,05
ДДФ ЛЖ (-) (n = 15)	8,3 ± 1,73		727 ± 7,7	
тканевая доплер-эхокардиография				
ДДФ ЛЖ (+) (n = 18)	9,05 ± 1,4	> 0,05	754,6 ± 6,5	> 0,05
ДДФ ЛЖ (-) (n = 21)	9,6 ± 1,6		759,8 ± 6,8	

Примечание: p — показатель достоверности различий между группами; ЛЖ — левый желудочек; ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ; ДДФ ЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ; КР — концентрическое ремоделирование ЛЖ; КГЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ; ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

У более половины больных АГ (24 человека, 58 %) при проведении доплерографического исследования наблюдались свойственные ДДФ ЛЖ изменения трансмитрального кровотока. ДДФ ЛЖ по типу «замедленной релаксации» отмечалась у 23 больных (60 %), «рестриктивный» тип — у одного больного (2,5 %). У 18 больных (46 %) было выявлено наличие ДДФ ЛЖ при использовании тканевой доплеровской эхокардиографии ($E_m < 8$ см/сек).

При исследовании корреляционных связей между концентрациями ММР-1, ее ингибитором и показателями эхокардиографии установлена положительная связь уровней ТИМР-1 с толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу ($r = 0,47$; $p = 0,02$), а также с пиковой скоростью позднего наполнения правого желудочка ($r = 0,43$; $p = 0,01$).

Было также установлено, что в группе больных с увеличенным ИММЛЖ уровень ТИМР-1 был достоверно выше, чем у больных с нормальным ИММ ЛЖ (табл. 2).

В группе больных с нормальной геометрией ЛЖ, характеризующихся наименьшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений, уровень ММР-1 достоверно выше, чем в группе больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ. В группе, объединившей больных с концентрическим и эксцентрическим типами гипертрофии ЛЖ, по сравнению с больными, имеющими прогностически более благоприятные типы ремоделирования (больные с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ), содержание протеазы было достоверно ниже, а ее ингибитора — значимо выше (табл. 2).

В группе больных, имеющих признаки ДДФ ЛЖ (по данным традиционного доплер-эхокардиографического исследования), содержание протеазы и ее ингибитора было выше, но недостоверно, что, вероятно, объясняется малым количеством наблюдавшихся больных, избранными критериями диагностики ДДФ ЛЖ.

При изучении связей сывороточных концентраций ММР-1 и ее ингибитора с показателями суточного мониторинга АД были выявлены положительные кор-

реляционные зависимости с большинством показателей, рассчитываемых по данным СМАД (табл. 3).

Обсуждение

Исследования, в которых изучались механизмы развития ремоделирования артерий у больных АГ, демонстрируют, что развитие этого процесса вызвано дисбалансом между ММР и их ингибиторами. Jackson et al. (2002) показали, что ММР-1 играет значимую роль в процессе ангиогенеза как утилизатор экстрацеллюлярного матрикса. Кроме утилизации матрикса, как полагают исследователи, матриксные металлопротеиназы продуцируют белковые фрагменты, тормозящие процессы ангиогенеза [4].

Повышенное пульсовое АД, обусловленное снижением эластичности сосудов у больных АГ, как показывают результаты ряда исследований, строго ассоциируется с поражением органов-мишеней [7]. При АГ происходит утолщение среднего слоя стенки сосудов, уменьшение их просвета и увеличение содержания внеклеточного матрикса. При этом наблюдается повышение САД и уменьшение диастолической отдачи, что приводит к снижению ДАД. Поэтому объяснимой представляется выявленная в нашем исследовании положительная корреляционная связь уровней ТИМР-1, тормозящего утилизацию коллагена, со значением пульсового АД, отражающего степень накопления коллагеновой ткани в сосудах, а также отрицательная корреляция между уровнем ТИМР-1 и величиной ДАД.

Гипертонический индекс времени и нормированный индекс площади являются показателями количественной оценки величины нагрузки повышенным давлением, оказываемой на органы-мишени [8], и более точно, чем средние 24-часовые значения АД, отражают гипертоническую нагрузку [9]. В нашем исследовании было установлено, что повышение значений индексов нагрузки давлением ассоциируется со снижением уровней ММР-1, что, вероятно, обусловлено снижением деградации коллагена в миокарде.

К настоящему времени многочисленные исследования продемонстрировали, что степень органных изме-

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА: СВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ ММР-1 И ТИМР-1 И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОБЩЕЙ ГРУППЕ

Показатели СМАД	ММР-1 (нг/мл)	ТИМР-1 (нг/мл)
ИВ ДАД (ночь), %	$r = -0,34$; $p = 0,03$	$r = -0,14$; $p > 0,05$
ИПН ДАД (ночь), %	$r = -0,316$; $p = 0,04$	$r = -0,13$; $p > 0,05$
ПАД (24ч), мм рт. ст.	$r = 0,27$; $p > 0,05$	$r = 0,35$; $p = 0,04$
ПАД (день), мм рт. ст.	$r = 0,3$; $p > 0,05$	$r = 0,35$; $p = 0,03$
ПАД (ночь), мм рт. ст.	$r = 0,4$; $p > 0,05$	$r = 0,33$; $p = 0,03$
ВАР САД (24ч), мм рт. ст.	$r = 0,3$; $p > 0,05$	$r = 0,26$; $p = 0,04$
ВАР ПАД (24ч), мм рт. ст.	$r = -0,1$; $p > 0,05$	$r = 0,34$; $p = 0,03$
ДАД (24ч), мм рт. ст.	$r = -0,12$; $p > 0,05$	$r = -0,47$; $p = 0,02$

Примечание: СМАД — суточное мониторирование артериального давления; АД — артериальное давление; ИВ ДАД — индекс времени диастолического АД; ИПН ДАД — нормированный индекс площади диастолического АД; ПАД — пульсовое АД; ВАР САД — вариабельность систолического АД; ВАР ПАД — вариабельность пульсового АД; ДАД — диастолическое АД.

нений при АГ положительно коррелирует с вариабельностью уровня АД независимо от его средних величин [8–9]. Выявленная в нашей работе положительная связь значений вариабельности САД, пульсового АД с уровнем ТИМР-1 может указывать на то, что увеличение вариабельности связано со снижением деградации коллагена вследствие усиления ингибирования коллагеназы.

По данным Фремингемского исследования уровень ТИМР-1 положительно коррелирует с возрастом, мужским полом, индексом Кетле [10]. Однако в нашем исследовании подобных данных получено не было. Такая разница в результатах может быть объяснена тем, что во Фремингемском исследовании уровень ТИМР-1 изучался в основном у здоровых людей, а в нашем исследовании — у больных АГ.

Результаты немногочисленных зарубежных исследований свидетельствуют о том, что у больных АГ по сравнению со здоровыми людьми содержание в крови MMP-1 снижено, а уровень ТИМР-1 повышен [11–12]. Это позволило предположить, что снижение активности MMP-1 и повышение активности ТИМР-1 свидетельствует о снижении внеклеточной утилизации у больных гипертонической болезнью (ГБ) миокардиального коллагена. Это косвенно подтверждается тем, что у больных с гипертрофией ЛЖ имелось еще более значимое снижение содержания MMP-1 по сравнению с группой без гипертрофии ЛЖ.

В большинстве исследований, изучавших уровень ТИМР-1 у больных АГ, была обнаружена положительная корреляция концентраций ТИМР-1 с ММЛЖ [10–12]. Однако в исследовании Li-Saw-Hee F.L. et al. (2000) при обследовании 32 больных с гипертонической болезнью подобной корреляции обнаружено не было [13]. Возможно, что такое различие результатов обусловлено отличающимся контингентом больных и их количеством, а также особенностями статистической обработки материала. Выявленное в нашей работе повышение уровня ТИМР-1 у больных с увеличенным ИММ ЛЖ свидетельствует о том, что масса миокарда увеличивается как за счет гипертрофии, так и вследствие увеличения содержания фиброзной ткани.

В проведенном нами исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между уровнями ТИМР-1 и толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу. Однако мы не обнаружили корреляционных связей между уровнем содержания MMP-1 и ТИМР-1 с ТЗС ЛЖ, что, возможно, обусловлено неоднородностью развития гипертрофии и фиброза в различных участках миокарда ЛЖ. По-видимому, утолщение межжелудочковой перегородки в большей степени было связано с фиброзными процессами.

Известно, что характер гипертрофии ассоциируется с неодинаковым прогнозом жизни у больных. Больные с концентрической ГЛЖ имеют самый высокий сердечно-сосудистый риск, с эксцентрической ГЛЖ и концентрическим ремоделированием ЛЖ — промежуточный риск, больные с нормальной геометрией ЛЖ — наименьший риск. Наши данные свидетельствуют о том, что наличие у больных концентрической и эксцентрической гипер-

трофии ЛЖ ассоциируется с достоверно более высоким содержанием ингибитора протеазы, которая в норме обеспечивает распад коллагена в миокарде.

В опубликованных работах имеются противоречивые данные о наличии связи между содержанием в крови протеазы и ее ингибитора с ДДФ ЛЖ. В нашем исследовании установлено, что в группе больных с наличием ДДФ ЛЖ содержание ингибитора протеазы выше, хотя и недостоверно (778 и 727 нг/мл, $p > 0,05$), чем у больных, не имеющих нарушения диастолической функции (по-видимому, из-за относительно небольшого количества больных). Но нам представляется очень важным факт, установленный в данной группе больных на фоне гипотензивной терапии, который демонстрирует, что у больных, у которых САД снизилось до уровня ниже 127 мм рт. ст., было отмечено улучшение диастолической функции и установлены значимые изменения в содержании в крови металлопротеиназы и ее ингибитора (повышение уровня MMP-1 и снижение уровня ТИМР-1). При этом ожидаемое снижение массы миокарда не произошло, вероятно, из-за короткого срока наблюдения (3 месяца) [14].

Заключение

Повышение уровня содержания в крови тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 положительно коррелирует с величиной пульсового АД, его вариабельностью, а также с вариабельностью САД, что указывает на связь уровня содержания в крови ТИМР-1 со степенью увеличения содержания коллагена в сосудистой стенке. Повышение содержания MMP-1 в крови достоверно ассоциируется со снижением индексов нагрузки ДАД.

Концентрация в крови ингибитора MMP-1 имеет прямую корреляционную связь с толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу. Содержание ТИМР-1 у больных с увеличенным ИММЛЖ достоверно выше, чем у больных с нормальной массой миокарда. У больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ по сравнению с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ имеется увеличение содержания в сыворотке крови ингибитора MMP-1, что косвенно свидетельствует об увеличении содержания коллагена в миокарде.

Литература

1. Шляхто Е.В., Шварц Е.И., Нефедова Ю.Б. и др. Диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью: распространенность, гемодинамические, демографические и генетические детерминанты // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 4, № 4. — С. 187–189.
2. Intengan H.D., Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation and fibrosis // Hypertension. — 2001. — Vol. 38, № 3 (Pt. 2). — P. 581–587.
3. Forough R., Nikkari S.T., Hasenstab D. et al. Cloning and characterization of a cDNA encoding the balloon tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) // Gene. — 1995. — Vol. 163, № 2. — P. 267–271.
4. Jackson C. Matrix metalloproteinases and angiogenesis // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2002. — Vol. 11, № 3. — P. 295–299.
5. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding // Am. J. Cardiol. — 1986. — Vol. 57, № 6. — P. 450–458.

5. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements // *J. Am. Coll.* — 1984. — Vol. 4, № 6. — P. 1222–1230.
7. Prospective studies collaboration: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360, № 9349. — P. 1903.
8. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Дмитриев В.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (методические вопросы) // Под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. — М.: AND, 1997. — 44 с.
9. Palatini P., Mormino P., Santonastaso M. et al. Ambulatory blood pressure predicts end-organ damage only in subjects with reproducible recordings // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17, № 4. — P. 465–473.
10. Sundstrom J., Evans J.C., Benjamin E.J. et al. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25, № 17. — P. 1509–1516.
11. Lindsay M.M., Maxwell P., Dinn F.G. TIMP-1: marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension // *Hypertension.* — 2002. — Vol. 40, № 2. — P. 136–141.
12. Timms P.M., Wright A., Maxwell P. et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels are elevated in essential hypertension and related to left ventricular hypertrophy // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 15, № 3. — P. 269–272.
13. Li-Saw-Hee F.L., Edmunds E., Blann A.D. et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension. Relationship to left ventricular mass and antihypertensive therapy // *Int. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 75, № 1. — P. 43–47.
14. Мазур Н.А., Хежева Ф.М. Влияние гипотензивной терапии на металлопротеиназную активность крови у больных артериальной гипертензией // *Кардиология.* — 2009. — Т. 49, № 2. — С. 27–31.