

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331:616.379-008.64: 616.61

Система матричных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек

А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский,
Т. М. Рипп, И. В. Зюбанова, Е. С. Ситкова,
В. А. Личикаки, М. А. Манукян, Т. Е. Сулова,
А. М. Гусакова, Т. Р. Рябова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия

Контактная информация:

Фальковская Алла Юрьевна,
ФГБНУ Томский НИМЦ РАН,
НИИ кардиологии,
ул. Киевская, д. 111 А, Томск,
Россия, 634012.
Тел.: +7(3822)55–82–25.
E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию
07.11.18 и принята к печати 27.02.19.

Резюме

Цель исследования — оценить особенности содержания сывороточных металлопротеиназ (ММП) и их ингибитора во взаимосвязи с показателями почечной гемодинамики и функцией почек у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материалы и методы.** Обследованы 18 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа, средний возраст $58,6 \pm 7,5$ года (от 43 до 72 лет; 6 мужчин). Группу сравнения составили 16 пациентов РАГ без СД. Пациентам проводили измерение офисного, 24-часового артериального давления, доплерографию почечных артерий (ПА), оценку уровня гликированного гемоглобина HbA1c, базальной гликемии, суточной альбуминурии, креатинина сыворотки крови, расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) (по формуле СКД-ЕРІ), плазменных концентраций ММП-9, ММП-2, тканевого ингибитора ММП 1-го типа (ТИМП-1), вычисление соотношения ТИМП-1/ММП. **Результаты.** Больные РАГ в сочетании с СД и РАГ без СД не имели значимых отличий по средним значениям плазменных уровней ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1. Частота повышения уровня ММП-9 была сопоставимой в обеих группах (61 % в группе РАГ + СД и 75 % в группе РАГ без СД, $p > 0,05$). В основной группе возрастание концентрации ММП-9 и уменьшение соотношения ТИМП-1/ММП-9 коррелировало со снижением резистивных индексов в почечных артериях (для ММП-9 на уровне ствола справа — $R = -0,60$, $p = 0,009$, слева — $R = -0,60$, $p = 0,008$; в сегментарных артериях — справа $R = -0,49$, $p = 0,038$ и слева $R = -0,59$, $p = 0,012$; для ТИМП-1/ММП-9 на уровне сегментарных артерий — $R = 0,51$, $p = 0,028$ слева и $R = 0,46$, $p = 0,04$ справа). Повышение концентрации ММП-9 было взаимосвязано с увеличением pСКФ ($R = 0,55$, $p = 0,023$). У пациентов с высокой степенью альбуминурии соотношение ТИМП-1/ММП-2 было значимо выше, чем у лиц с незначительной альбуминурией ($2,97 \pm 0,82$ и $1,58 \pm 0,33$ нг/мл соответственно, $p = 0,03$). Соотношение ТИМП-1/ММП-2 напрямую зависело от уровня базальной гликемии ($R = 0,59$, $p = 0,018$). **Выводы.** Уровень сывороточных ММП 2-го и 9-го типов, а также ТИМП-1 у больных РАГ в сочетании с СД не имеет значимых отличий

от таковых у больных РАГ без СД, что частично может отражать независимость баланса процессов образования и деградации внеклеточного матрикса от нарушений углеводного обмена при РАГ. Повышение уровня MMP-9 и уменьшение соотношения ТИМП-1/ММП-9 у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, может иметь адаптивный характер, поскольку сопровождается улучшением внутривисочечного кровотока и фильтрационной функции почек. При этом рост базальной гипергликемии ассоциирован с подавлением протеолитической активности ММП-2, что связано с прогрессированием альбуминурии.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, внутривисочечный кровоток, матриксные металлопротеиназы, тканевый ингибитор металлопротеиназ

Для цитирования: Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Зюбанова И. В., Ситкова Е. С., Личикаки В. А., Суслова Т. Е., Гусакова А. М., Рябова Т. Р., Манукян М. А. Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(1):34–45. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45

Matrix metalloproteinases in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: relation with renal blood flow and kidney function

A. Yu. Falkovskaya, V. F. Mordovin, S. E. Pekarskiy, T. M. Ripp, I. V. Zyubanova, E. S. Sitkova, V. A. Lichikaki, T. E. Suslova, A. M. Gusakova, T. R. Ryabova, M. A. Manukyan
Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

Corresponding author:
Alla Yu. Falkovskaya,
Tomsk National Research Medical
Center of the Russian Academy of
Sciences, Cardiology Research Institute,
111A Kievskaya street, Tomsk,
634012 Russia.
Phone: +7(3822)55–82–25.
E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

*Received 7 November 2018;
accepted 27 February 2019.*

Abstract

Objective. To evaluate the plasma levels of metalloproteinases (MMP) and their inhibitor in patients with resistant hypertension (RHTN) and type 2 diabetes mellitus (DM2) and their relationship with renal blood flow and kidney function. **Design and methods.** The study included 18 patients with RHTN and DM2 and 16 individuals with RHTN without DM, who underwent office and 24-h ambulatory blood pressure measurements, renal Doppler ultrasound, and laboratory tests (daily albuminuria, estimated glomerular filtration rate calculated by CKD-EPI formula, HbA1c and basal glycaemia levels, MMP-9, MMP-2, tissue inhibitor of MMP type 1 (TIMP1), MMP/TIMP-1 ratios). **Results.** Patients with RHTN and DM2 and subjects with RHTN without DM were comparable by mean levels of metalloproteinases, TIMP-1, and their ratios. The frequency of increased MMP-9 level was similar in both groups (61 % for RHTN + DM2 group and 75 % for RHTN without DM, $p > 0,05$). In patients with RHTN and DM2 the increase in MMP-9 and a decrease in TIMP-1/MMP-9 ratio were associated with a reduction in renal resistive indices (MMP-9 and RI in the main renal arteries: right-sided $R = -0,60$, $p = 0,009$, left-sided $R = -0,60$, $p = 0,008$; in segmental arteries: $R = -0,49$, $p = 0,038$ on the right and $R = -0,59$, $p = 0,012$ on the left; for TIMP-1/MMP-9 and segmental arteries: $R = 0,51$, $p = 0,028$ on the right; and $R = 0,46$, $p = 0,04$ on the left). The eGFR and MMP-9 significantly correlated

($R = 0,55$, $p = 0,023$). Patients with increased albuminuria showed higher values of TIMP-1/MMP-2 ratio than patients with normal albuminuria ($2,97 \pm 0,82$ и $1,58 \pm 0,33$ ng/mL, respectively, $p = 0,03$). There was a direct correlation between TIMP-1/MMP-2 ratio and basal glycaemia ($R = 0,59$, $p = 0,018$). **Conclusions.** Patients with RHTN and DM2 had comparable MMP levels and their inhibitor to those in patients with RHTN without DM, which may partly reflect that extracellular matrix formation is independent from carbohydrate disorders in RHTN. In patients with RHTN and DM2 an increase in MMP-9 and a decrease in TIMP-1/MMP-9 ratio may be adaptive, since it is accompanied by improved intrarenal blood flow and renal filtration function. The increase in basal hyperglycemia is associated with the suppression of the proteolytic activity of MMP-2 related to the progression of albuminuria.

Key words: resistant hypertension, type 2 diabetes mellitus, intrarenal blood flow, kidney function, matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of metalloproteinases

For citation: Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ripp TM, Zyubanova IV, Sitkova ES, Lichikaki VA, Suslova TE, Gusakova AM, Ryabova TR, Manukyan MA. Matrix metalloproteinases in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: relation with renal blood flow and kidney function. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(1):34–45. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45

Введение

Согласно современным представлениям, все типы хронических заболеваний почек (ХБП), независимо от этиологии, индуцируют развитие почечного фиброза и сопровождаются снижением функции почек [1, 2]. Вместе с тем частота прогрессирования ХБП характеризуется широкой индивидуальной вариабельностью, а скорость этого процесса не всегда линейна [3]. Это обуславливает растущий интерес к изучению закономерностей фиброобразования в почках, которые достаточно сложны и по-прежнему малоизучены. Считается, что патогенетической основой фиброза почек является эпителиально-мезенхимальное перерождение паренхимы с накоплением коллагена во внеклеточном матриксе (ВКМ) клубочков и тубулоинтерстиции [1–4]. Кроме того, в последнее время получены убедительные свидетельства того, что в развитии фиброза существенную роль играет эндотелиально-мезенхимальная трансформация сосудистого русла [1], в том числе перитубулярных капилляров [5], вызванная избыточной генерацией миофибробластов. Это снижает кислородное обеспечение нефронов и запускает процессы апоптоза. Таким образом, фиброз затрагивает три основных компонента почечной ткани: сосудистую стенку, клубочки и тубулоинтерстиций, что сопровождается нарушением почечного кровотока, фильтрации и реабсорбции. Поддержание постоянства ВКМ зависит от координации синтеза и деградации его белков, осуществляемой матриксными металлопротеиназами (ММП) [6, 7]. Деградация межклеточного матрикса необходима для протекания многих физиологических процессов, и снижение скорости деградации ВКМ может приводить к развитию таких патологических состояний, как атеросклероз и нефропатия. ММП синтезируются целым рядом клеток: фибро-

бластами, эпителиальными клетками, макрофагами, лимфоцитами и онкогенно-трансформирующими клетками, а их инактивация осуществляется тканевыми ингибиторами путем необратимого связывания с активными участками на молекулах ММП, что препятствует их взаимодействию с коллагеном [6, 7]. Таким образом, ММП и их ингибиторы можно рассматривать в качестве биохимических маркеров фиброза. В физиологических условиях активность ММП уравнивается активностью их ингибиторов. Вместе с тем при ряде патологических состояний возникает дисбаланс в системе ММП и их ингибиторов, который в зависимости от характера патологического процесса и стадии заболевания может смещаться как в одну, так и в другую сторону. Применительно к сосудам у больных АГ снижение активности ММП и накопление ВКМ в сосудистой стенке на начальной стадии является компенсаторным и направлено на укрепление ее каркаса в условиях повышенного внутрисосудистого давления и гемодинамического стресса [8]. Однако при длительном сохранении этих патологических состояний первоначально положительные эффекты сосудистого ремоделирования могут ухудшать кровоснабжение органов-мишеней, и в этом случае возможен сдвиг в сторону повышения продукции ММП с целью коррекции возникших гемодинамических нарушений. Необходимо отметить, что ММП 2-го и 9-го типов имеют особую значимость для сосудистой биологии, поскольку они в избытке представлены в артериальной сосудистой сети. К настоящему времени накоплен достаточно большой объем данных о связи дисбаланса в системе ММП с АГ [8, 9], метаболическими нарушениями [10–14], с развитием резистентных форм артериальной гипертензии (АГ) [15–18], поражением органов-мишеней [19–30], риском кардиоваскуляр-

ных осложнений [31, 32] и хронической сердечной недостаточностью [33].

АГ и сахарный диабет (СД) являются ведущими факторами риска ХБП [34, 35] и потребности в заместительных видах лечения [36]. На их долю приходится более 70% всех случаев терминальной стадии почечной недостаточности [36]. Результаты эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ [37] и ХРОНОГРАФ [37] свидетельствуют о значимости данной проблемы и для российской популяции. Еще более высок риск почечных осложнений у больных СД на фоне резистентной АГ (РАГ) [39, 40], характеризующейся отсутствием контроля артериального давления (АД) при приеме трех и более антигипертензивных препаратов в максимальных дозах, включая диуретик. Вместе с тем, несмотря на длительную историю изучения роли семейства матриксных ММП в сердечно-сосудистом повреждении, вопросы, касающиеся особенностей этой системы у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа, по-прежнему остаются открытыми. Более того, исследований, детально оценивавших взаимосвязь биохимических маркеров фиброза с состоянием внутрисосудистого кровотока и функцией почек у данной категории больных, до настоящего времени не проводилось.

В основу настоящей работы положена гипотеза о том, что больные РАГ в сочетании с СД 2-го типа могут отличаться по плазменному уровню матриксных ММП и их ингибиторов от пациентов с РАГ без СД. При этом у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, изменение уровня ММП и их ингибиторов тесно связано с нарушением внутрисосудистой гемодинамики и развитием почечной дисфункции.

Цель исследования — оценить особенности содержания плазменных ММП и их тканевого ингибитора 1-го типа (ТИМП-1) во взаимосвязи с показателями почечной гемодинамики и функцией почек у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

Материалы и методы

В исследование включены 18 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа в возрасте от 55 до 72 лет (основная группа). Группу сравнения составили 16 пациентов с РАГ без СД (табл. 1), сопоставимых по половозрастному составу, уровню АД и антигипертензивной терапии.

Резистентность АГ к фармакотерапии подтверждали при сохранении уровня офисного АД более 140/85 мм рт. ст. на фоне длительного (не менее полугодового) приема трех и более препаратов в максимальных дозах, включая диуретик, и ком-

плекса немедикаментозных мероприятий. Приверженность к терапии оценивали по данным опроса. Перед включением в исследование в течение 6 месяцев проводилась оптимизация фармакотерапии. Дополнительно анализировалась сопутствующая терапия, способная повлиять на уровень АД (применение нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, оральных контрацептивов). Критериями исключения были симптоматический характер АГ, гипертония «белого халата», низкая приверженность к терапии, уровень гликированного гемоглобина HbA1c > 10%, беременность, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 45 мл/мин/1,73 м², перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения; нестабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса; выраженный периферический атеросклероз; СД 1-го типа; тяжелые сопутствующие заболевания.

Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в нем. Исследование проводилось по решению Ученого совета в полном соответствии с национальными и международными нормами и правилами, регулирующими клинические испытания. Проведение исследования было одобрено и контролировалось Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии.

Пациенты основной группы принимали в среднем 4 антигипертензивных препарата (от 3 до 5). У 5 больных (28%) терапия АГ включала 3 препарата, у 6 (33%) — 4 препарата, 7 человек (39%) использовали 5 препаратов. Терапию диуретиками и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / сартаны) получали все пациенты. Метформин принимали все 18 человек (100%), его комбинацию с другими пероральными гипогликемическими средствами — 4 пациента (22%), с инсулинотерапией — 6 больных (33%).

Офисное АД (систолическое/диастолическое АД) измеряли по стандартной методике, амбулаторное мониторирование АД выполняли с помощью компьютерной системы АВРМ-04 (Meditech, Венгрия).

Всем больным проводили ультразвуковое сканирование магистральных артерий почек, а также внутрисосудистых артерий с цветным доплеровским картированием кровотока. Измеряли максимальную систолическую и конечно-диастолическую скорости потока, с расчетом пульсационного и резистивного индексов по общепринятой методике.

Все лабораторные исследования выполняли при комнатной температуре. Забор крови из локтевой ве-

ны осуществляли утром натощак после 12-часового голодания стандартным способом. Уровень гликемии (ммоль/л) определяли в плазме венозной крови ферментным (глюкозооксидазным) методом с использованием стандартных наборов (BIOCON, Германия). Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c, процент от общего гемоглобина) определяли ионнообменным способом (наборы BIOCON, Германия). Плазменный уровень ММП-2 определяли методом твердофазного ИФА с помощью наборов R&D Systems (США), тканевого ингибитора ММП 1-го типа (ТИМП-1) и ММП 9-го типа (ММП-9) — с помощью наборов Affymetrix eBioscience (США). Диапазон нормальных значений для ММП-2 составляет 139–365 нг/мл, для ТИМП-1 — 11–743 нг/мл, для ММП-9 — 2–139,4 нг/мл.

Функцию почек оценивали по уровню суточной экскреции альбумина с мочой, креатинина сыворотки крови и рСКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ. Суточную экскрецию альбумина определяли иммунотурбодиметрическим методом (полуавтоматический биохимический анализатор FP-900, стандартные наборы фирмы “RANDOX”, Англия). За высокий уровень альбуминурии принимали скорость экскреции альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут, альбуминурию менее 30 мг/сут считали незначительной.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ “STATISTICA ver. 10.0” for Windows. Данные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD): M ± SD. Согласие с нормальным законом распределения признаков определяли по критериям Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро–Вилка. Оценку однородности генеральных дисперсий осуществляли с помощью теста Левена. При нормальном распределении применяли параметрические методы анализа, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрические методы. При сравнительном анализе двух несвязанных групп в случае нормального распределения применяли t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения — непараметрические методы (критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова). Анализ качественных данных по таблицам сопряженности (для таблиц 2 × 2) выполняли с использованием критерия хи-квадрата Пирсона, для ячеек с ожидаемой частотой меньше 5 применяли точный критерий Фишера; для поиска возможных взаимосвязей применяли корреляционный анализ количественных признаков (параметрический корреляционный анализ Пирсона и непараметрический метод Спирмена). Критическим уровнем значимости для

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ (M ± SD)

Показатель	Основная группа (РАГ + СД) n = 18	Группа сравнения (РАГ без СД) n = 16
Возраст, годы	58,6 ± 7,5	56,7 ± 4,5
Пол (м/ж)	12/6	15/7
ИМТ, кг/м ²	33,5 ± 5,3	33,6 ± 5,8
Ожирение (%)	13 (72%)	13 (82%)
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст.	174,4 ± 20,2/94,1 ± 15,2	171,0 ± 18,8/99,6 ± 1,6
24 ч-САД/ДАД, мм рт. ст.	161,5 ± 18,2/84,0 ± 13,7	159,1 ± 15,4/90,9 ± 10,0
Офисная ЧСС, уд/мин	66,9 ± 9,0	70,3 ± 10,3
Креатинин крови, мкмоль/л	89,6 ± 31,8	77,1 ± 17,7
Расчетная СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	72,8 ± 22,4	86,1 ± 15,3
ХБП 1-й стадии	4 (22%)	12 (54%)*
ХБП 2-й стадии	10 (56%)	8 (36%)
ХБП 3-й стадии	4 (22%)	2 (9%)*
Базальная гликемия, ммоль/л	8,8 ± 2,3	—
ИБС, n (%)	11 (61%)	3 (19%)*
HbA1C, %	6,8 ± 0,7%	—
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/сутки	21,7 ± 16,7	0,07 ± 0,07**
Прием статинов, n (%)	18 (100%)	3 (19%)*

Примечание: РАГ — резистентная артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; n — число больных; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; ИБС — ишемическая болезнь сердца; * — p < 0,05 (точный критерий Фишера); ** — p < 0,05 (t-критерий Стьюдента).

Таблица 2

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ
У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА
И РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА (M ± SD)**

Показатель	Основная группа (РАГ + СД) n = 18	Группа сравнения (РАГ без СД) n = 16
ТИМП-1, нг/мл	670,4 ± 441,5	637,0 ± 154,2
ММП-9, нг/мл	254,4 ± 233,6	347,2 ± 298,9
ММП-2, нг/мл	289,7 ± 98,6	298,4 ± 102,5
Повышение ТИМП-1 (> 743 нг/мл)	6 (33%)	2 (13%)
ТИМП-1/ММП-9	6,6 ± 6,5	4,5 ± 4,9
ТИМП-1/ММП-2	2,6 ± 1,3	2,5 ± 1,3
Повышение ММП-9 (> 139 нг/мл)	11 (61%)	12 (75%)
Повышение ММП-2 (> 365 нг/мл)	4 (22%)	4 (25%)

Примечание: РАГ — резистентная артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; n — число больных; ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ 1-го типа; ММП-2 — матриксная металлопротеиназа 2-го типа; ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9-го типа; СД — сахарный диабет. Оценка различий по t-критерию Стьюдента.

Таблица 3

**ВЗАИМОСВЯЗИ СИСТЕМЫ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С СОСТОЯНИЕМ ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА
У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

Показатель	ММП-9	ТИМП-1/ММП-9
Резистивный индекс на уровне ствола почечных артерий	R = -0,60, p = 0,009 (справа) R = -0,60, p = 0,008 (слева)	
Резистивный индекс в сегментарных артериях		R = 0,51, p = 0,03 (справа) R = 0,46, p = 0,04 (слева)

Примечание: ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9-го типа; ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ 1-го типа.

всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Результаты

Сравниваемые группы больных РАГ с СД 2-го типа и РАГ без СД были сопоставимы по основным клиническим данным и количеству антигипертензивных препаратов ($4,3 \pm 0,9$ и $4,3 \pm 1,1$ соответственно, t-критерий Стьюдента). Вместе с тем больные РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, отличались от пациентов РАГ без СД более низкими значениями рСКФ и более высоким средним уровнем альбуминурии, более частым наличием ХБП 3-й стадии и ишемической болезни сердца, а также более высокой частотой использования статинов (табл. 1).

При сопоставлении профиля ММП значимых отличий средних значений ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1, соотношений ТИМП-1/ММП-9 и ТИМП-1/ММП-2, а также частоты повышения этих показателей в обеих группах выявлено не было (табл. 2).

В основной группе пациентов дополнительно изучались связи системы матриксных ММП с состоянием почечного кровотока и функцией почек. По результатам линейного корреляционного анализа было установлено, что возрастание концентрации ММП-9 и уменьшение соотношения ТИМП-1/ММП-9 были взаимосвязаны со снижением резистивных индексов (RI) в почечных артериях (табл. 3). Кроме того, повышение концентрации ММП-9 ассоциировано с повышением рСКФ ($R = 0,55$, $p = 0,023$). Связей показателей почечной гемодинамики с уровнем ММП-2 и СКФ обнаружено не было.

Мы не выявили взаимосвязей концентраций матриксных ММП, ТИМП-1 и их соотношений с показателями суточной экскреции альбумина с мочой, однако у пациентов с высокой степенью альбуминурии соотношение ТИМП-1/ММП-2 было значимо выше, чем у больных с незначительной альбуминурией ($2,97 \pm 0,82$ и $1,58 \pm 0,33$ нг/мл соответственно, $p = 0,03$). При этом соотношение

концентраций ТИМП-1/ММП-2 напрямую зависело от уровня базальной гликемии ($R = 0,59$, $p = 0,018$).

Обсуждение

Семейство матриксных ММП включает более 25 кальций-зависимых цинкосодежащих эндопептидаз, синтезируемых множеством клеточных типов и играющих существенную роль в развитии фиброза [7]. Это объясняет растущий интерес к изучению особенностей активности данной системы в норме и при патологических состояниях, а также ее роли в сосудистом ремоделировании и поражении органов-мишеней. Основная биологическая функция ММП заключается в удалении компонентов ВКМ, представляющего собой динамическую сеть волокон (преимущественно коллагеновых) и клеток (в основном фибробластов) со способностью дифференцироваться в миофибробласты. Однако наряду с этим ММП могут обладать и профибротическим действием, поскольку они способны активировать макрофаги и вызывать развитие эластокальциноза путем связывания продуктов распада эластина с кальцием [19]. Эффектам ММП противостоят ТИМП, поэтому дисбаланс в семействе ММП и их ингибиторов можно рассматривать как индикатор напряженности процессов образования и деградации компонентов ВКМ [6, 7]. Вполне закономерно, что изменение активности ММП и/или ТИМП модулирует накопление белков ВКМ в артериях, способствуя перегруппировке цитоскелета сосудистой стенки. Происходящие изменения позволяют сосудам адаптироваться к стрессовым факторам, но могут иметь и негативные последствия в виде ухудшения кровоснабжения органов-мишеней. Аналогичные процессы фиброобразования протекают в клубочках и тубулоинтерстиции, однако данные о связи ремоделирования сосудов с развитием ХБП также неоднозначны [29, 30].

Согласно нашим результатам, возрастание уровня ММП-9 имело место более чем у половины больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа, примерно в той же мере, как и у больных РАГ без СД. Таким образом, наша гипотеза о возможном различии активности матриксных ММП и их ингибиторов у больных РАГ с наличием и отсутствием СД не нашла своего подтверждения. Эти данные могут отражать одинаковую напряженность антифибротической системы при РАГ и ее независимость от нарушений углеводного обмена. Однако в исследовании К. Vitlianova и соавторов (2015) показано, что при неконтролируемой АГ наличие СД служит независимым предиктором повышения плазменного уровня ММП-9 [41]. Можно пред-

положить, что нивелирование возможных различий уровней ММП у больных РАГ с СД и его отсутствием, по результатам нашего исследования, могло быть обусловлено более частым приемом статинов в группе РАГ + СД. Основой для данного предположения служат данные исследований, согласно которым к числу плеiotропных эффектов статинов относится снижение уровня матриксных ММП, чем частично объясняется их положительное воздействие на атеросклеротические бляшки [42]. Во-вторых, следует принимать во внимание возможное влияние на профиль ММП сахароснижающей терапии. Так, способность метформина ингибировать активность ММП недавно была подтверждена в работе Yu-Liang Ma и соавторов (2017) [43]. Более того, предполагается, что именно снижение уровня ММП является одним из механизмов подавления пролиферации и миграции раковых клеток, что привело к активному изучению противоопухолевого потенциала метформина [44, 45]. Аналогичные эффекты были описаны и для глибенкламида в эксперименте на модели рака молочной железы при его комбинированном использовании с хлоридом кобальта [46].

Что касается концентраций ТИМП-1 и ММП-2, то их повышение наблюдалось лишь у незначительного количества обследованных нами пациентов, что может свидетельствовать об избирательности активации различных компонентов системы ММП у больных РАГ.

Следует отметить, что сведения об уровне ММП при АГ по данным систематического обзора, проведенного V. Fontana и соавторами (2012), весьма противоречивы [8], а данных об особенностях активности ММП среди больных РАГ вообще крайне мало. Так, L. Lacerda и соавторы (2015) при сравнении уровней ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 у больных РАГ и контролируемой АГ каких-либо значимых отличий не обнаружили [16]. Вместе с тем в исследованиях А. R. Sabbatini с соавторами (2016, 2017) была показана тесная ассоциация РАГ с полиморфизмом ММП-2-735С/Т [17] и повышением уровня циркулирующего ТИМП-2 [18]. Кроме того, самостоятельный вклад в повышение уровня ММП-9, но не ММП-2 и ТИМП-1 при РАГ может вносить ожирение [15], которое среди обследованных нами больных было диагностировано у подавляющего большинства больных.

Также важно отметить, что нами впервые была проведена оценка взаимосвязи ММП с показателями внутривисцерального кровотока и функции почек у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. В частности, по результатам корреляционного анализа было установлено, что повышение

концентрации ММП-9 сопровождалось снижением внутрисосудистого сопротивления в почках. Согласно современным представлениям, желатиназы А (ММП-2) и В (ММП-9) разрушают преимущественно денатурированный коллаген (желатин), эластин, фибронектин, ламинин, а также коллагены типов IV и V, в основном находящиеся в субэндотелиальной базальной мембране [6, 7]. Таким образом, логично предположить, что повышение уровня ММП может носить адаптивный характер с целью уменьшения внутривисцерального сопротивления и улучшения почечного кровотока. Кроме того, возрастание активности этих протеолитических ферментов может препятствовать накоплению коллагена в базальных мембранах клубочковых и канальцевых капилляров, а, следовательно, не только замедлять, но и возможно, вызывать обратное развитие облитерации клубочков и тубулоинтерстициального фиброза [8, 21]. Это подтверждают и наши данные, согласно которым повышение уровня ММП сопровождалось возрастанием рСКФ. Из полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что увеличение продукции ММП, являющихся маркерами деградации коллагена, у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа сопровождается не только улучшением почечной гемодинамики, но и коррекцией почечной дисфункции. Более того, улучшение почечной функции может быть следствием положительных изменений со стороны почечного кровотока. Протективные эффекты ММП-9 при ХБП ранее были продемонстрированы в работе L. Wang и соавторов (2014), согласно которой экзогенное введение ММП-9 кроликам с аденин-индуцированной моделью ХБП приводило к обратному развитию морфологических изменений почек, уменьшению уровня креатинина крови и выраженности протеинурии [47]. При этом улучшение канальцевой реабсорбции электролитов и, прежде всего, NaCl на фоне уменьшения выраженности тубулоинтерстициального фиброза по механизму обратной тубулогломерулярной связи может служить дополнительным стимулом для повышения СКФ.

Изучению роли матриксных ММП в развитии диабетической нефропатии в последние годы уделяется пристальное внимание, но результаты исследований в этой области до сих пор неоднозначны [22–26]. В частности, согласно данным экспериментальных исследований, при развитии фиброза почек у гипертензивных животных имело место двухкратное повышение активности ММП-9 и ММП-2, а регресс фиброза под влиянием антагониста ангиотензиновых рецепторов 2-го типа сопровождался нормализацией уровня ММП [27]. Кроме того, по результатам

крупного метаанализа, уровень ММП-2 также был тесно связан с развитием фиброза и повышением риска почечной дисфункции в 2,5 раза [28]. Однако патофизиологическая роль повышения ММП при нефропатии остается пока недостаточно ясной. Так, в экспериментальной работе S. Y. Li и соавторов (2014) у мышей со стрептозоцин-индуцированным диабетом, нокаутированных по гену ММП-9, степень патологических изменений почек была существенно меньше, чем в присутствии гена ММП-9 [24]. Авторы объясняют это тем, что сверхэкспрессия ММП-9 может индуцировать дедифференцировку подоцитов и повреждать их интеграцию, что нарушает целостность гломерулярной базальной мембраны и повышает ее проницаемость для альбумина. А в работе K. V. Mahendran и соавторов (2015) у больных СД с высокой степенью альбуминурии уровень ММП-9 был значимо выше, чем при СД с нормоальбуминурией [26]. Существующая в настоящее время противоречивость данных может быть связана не только с многокомпонентностью системы катаболизма внеклеточного матрикса, сложностью ее регуляции, но и этапностью этих изменений в зависимости от стадии поражения почек. Помимо этого, на профиль матриксных ММП и их ингибиторов могут оказывать влияние выраженность и длительность нарушений углеводного обмена, а также сопутствующие заболевания, в том числе АГ. В связи с этим сравнение наших результатов с данными, полученными в исследованиях диабетической нефропатии, представляется не совсем корректным, поскольку в нашей работе принимали участие больные СД на фоне неконтролируемого течения АГ.

Кроме того, согласно нашим данным, у больных с высокой степенью альбуминурии соотношение ТИМП-1/ММП-2 было существенно выше, чем у лиц с нормальной экскрецией альбумина с мочой. Это может свидетельствовать о значимой роли дисрегуляции системы ММП в патофизиологии повышения проницаемости клубочкового фильтрационного барьера для белковых молекул. В основе связи подавления протеолитической активности ММП с нарушением функционирования почечного фильтра может лежать прогрессирующее склерозирование сосудов и клубочков, что сопровождается уменьшением количества функционирующих нефронов и повышением гемодинамической нагрузки на оставшиеся нефроны. Это запускает в них процессы фиброзного преобразования, истощает резервные возможности и замыкает порочный круг [48]. Кроме того, в ответ на растяжение клубочковых капилляров происходит гиперпродукция трансформирующего фактора роста TGF-β

[6], который не только увеличивает проницаемость базальной мембраны для альбумина и макромолекул, но и снижает их канальцевую реабсорбцию [49]. Дополнительно к этому TGF- β вызывает дифференцировку подоцитов и эндотелиально-мезенхимальную трансформацию сосудов, что также сказывается на проницаемости мембраны для макромолекул [2–5].

Интересным представляется выявленный нами факт прямой связи отношения ТИМП-1/ММП-2 и уровня базальной гликемии. Активность ММП при СД является одной из давно и активно изучаемых тем исследований, однако однозначность понимания этого вопроса пока отсутствует [50]. Так, О. Н. Потеряева и соавторы (2017) документировали прогрессирующее снижение ММП при декомпенсации СД [14]. Однако согласно исследованию К. С. Lewandowski и соавторов (2011), концентрация ММП-9, напротив, напрямую зависела от уровня гликозилированного гемоглобина, даже несмотря на то, что сывороточная концентрация ММП-9 у больных СД была существенно ниже, чем у лиц без СД [25]. По данным других исследований [11, 12], наличие диабета было взаимосвязано с одновременным повышением уровней ТИМП-1, ММП 2-го и 9-го типов либо только ММП-9 [26, 41], а при сочетании СД и АГ — с возрастанием только ТИМП-1, но не матриксных ММП [13].

Таким образом, все вышеописанное свидетельствует о сложности и неоднозначности процессов, связанных с активностью ММП при сочетании СД с РАГ, а также их роли в патогенезе поражения органов-мишеней у данной категории больных. Получение новых данных позволит расширить понимание этого вопроса. Вместе с тем результаты нашего исследования подтверждают правомочность сформулированной нами гипотезы о связи системы ММП с нарушением внутрисочечного кровотока и функционального состояния почек. При этом ММП могут играть положительную роль в сохранении сосудистой физиологии, и повышение активности ММП-9 у больных РАГ в сочетании с СД, возможно, позволяет замедлить гломерулярный и тубулоинтерстициальный фиброз, а, следовательно, ограничить прогрессивное снижение почечной функции. Более того, в настоящее время все шире обсуждается вопрос о возможности направленной активации ММП и нейтрализации их ингибиторов, как перспективного подхода к лечению нефропатии [22]. Наше исследование было ограничено небольшим количеством участников, поэтому оценка взаимосвязи состояния коллагенового обмена с почечной дисфункцией у больных РАГ, ассоциированной с СД, нуждается в дальнейшем изучении. Кроме то-

го, несмотря на определенные успехи инвазивного лечения РАГ [51–56], данные, касающиеся характера изменений в системе ММП после вмешательства, носят единичный характер [57] и могут быть предметом будущих исследований.

Выводы

Уровень плазменных ММП 2-го и 9-го типов, а также ТИМП-1 у больных РАГ в сочетании с СД не характеризуется значимыми отличиями от таковых у больных РАГ без СД, что частично может отражать независимость баланса процессов образования и деградации внеклеточного матрикса от нарушений углеводного обмена при медикаментозно-резистентной форме АГ.

Повышение уровня ММП-9 и уменьшение соотношения ТИМП-1/ММП-9 у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, может носить адаптивный характер, поскольку сопровождается улучшением внутрисочечного кровотока и фильтрационной функции почек. При этом рост базальной гипергликемии ассоциирован с подавлением протеолитической активности ММП-2, что тесно связано с прогрессированием альбуминурии.

Финансирование / Financial support

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц. / The work was performed without additional funding from third parties.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Hewitson TD, Holt SG, Smith ER. Progression of tubulointerstitial fibrosis and the chronic kidney disease phenotype — role of risk factors and epigenetics. *Front Pharmacol.* 2017;8:520. doi:10.3389/fphar.2017.00520
- Nogueira A, Pires MJ, Oliveira PA. Pathophysiological mechanisms of renal fibrosis: a review of animal models and therapeutic strategies. *In Vivo.* 2017;31(1):1–22. doi:10.21873/invivo.11019
- Zhong J, Yang HC, Fogo AB. A perspective on chronic kidney disease progression. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312(3):F375–F384. doi:10.1152/ajprenal.00266.2016
- Zhou D. Understanding the mechanisms of kidney fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(2):68–70. doi:10.1038/nrneph.2015.215
- Maduell F, Garcia-Fernandez N, Manrique J, Gonzalez A, Javier D. Unraveling new mechanisms of renal fibrosis with potential therapeutic implications. *Hypertension.* 2018;72(2):277–278. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11043
- Миклишанская С. В., Мазур Н. А., Шестакова Н. В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики. *Медицинский совет.* 2017;12:75–81. doi:10.21518/2079-701X-2017-12-75-81 [Miklishanskaja SV,

- Mazur NA, Shestakova NV. Mechanisms of myocardial fibrosis development in normal state and in cardiovascular disease. *Meditsinskij Sovet = Medical Advice*. 2017;12:75–81. In Russian].
7. Потеряева О. Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). Сетевое издание «Медицина и образование в Сибири». 2010;5. [Электронный ресурс]. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449 [Poterjajeva ON. Matrix metalloproteinases: structure, regulation, role in the disease (review). Setevoe izdanie "Meditsina i Obrazovanie v Sibiri" = Medicine and Education in Siberia. 2010;5. [Electronic resource]. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449 In Russian].
8. 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
9. Castro MM, Rizzi E, Prado CM, Rossi MA, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Imbalance between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling. *Matrix Biol*. 2010;29(3):194–201. doi:10.1016/j.matbio.2009.11.005
10. Berg G, Miksztovcz V. Metalloproteinases in the pathogenesis and progression of metabolic syndrome: potential targets for improved outcomes. *Metalloproteinases in Medicine*. 2015;2:51–59. URL: <http://dx.doi.org/10.2147/MNM.S88993>.
11. Derosa G, D'Angel A, Tinelli C, Devangelio E, Consoli A, Miccoli R et al. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in diabetic and healthy subjects. *Diab Metab*. 2007;33(2):129–134. doi:10.1016/j.diabet.2006.11.008
12. Chung AW, Booth AD, Rose C, Thompson CR, Levin A, van Breemen C. Increased matrix metalloproteinase 2 activity in the human internal mammary artery is associated with ageing, hypertension, diabetes and kidney dysfunction. *J Vasc Res*. 2008;45(4):357–362. doi:10.1159/000119755
13. Кологривова И. В., Суслова Т. Е., Кошельская О. А., Винницкая И. В., Трубачева О. А. Система матриксных металлопротеиназ и секреция цитокинов при сахарном диабете 2-го типа и нарушении толерантности к углеводам, ассоциированных с артериальной гипертензией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;156(11):578–581. [Kologrivova IV, Suslova TE, Koshel'skaja OA, Vinnickaja IV, Trubacheva OA. System of matrix proteinases and cytokine secretion in type 2 diabetes mellitus and glucose intolerance associated with hypertension. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;156(11):578–581. In Russian].
14. Потеряева О. Н., Русских Г. С., Зубова А. В., Геворгян М. М., Усынин И. Ф. Изменение активности матриксных металлопротеиназ, концентрации проинсулина и С-пептида в сыворотке крови в зависимости от стадии компенсации сахарного диабета 2-го типа. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;16(12):697–700. [Poterjajeva ON, Russkih GS, Zubova AV, Gevorgjan MM, Usynin IF. Change in activity of matrix metalloproteinases, proinsulin concentration and C-peptide in blood serum depending on the stage of type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;16(12):697–700. In Russian].
15. Ritter M, de Faria AP, Barbaro N, Sabbatini AR, Corrêa NB, Brunelli V et al. Crosstalk between obesity and MMP-9 in cardiac remodelling — a cross-sectional study in apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Pressure*. 2017;2(26):122–129. doi:10.1080/08037051.2016.1249336
16. Lacerda L, Faria AP, Fontana V, Moreno H, Sandrim V. 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
17. Sabbatini AR, Barbaro NR, Faria AP, Ritter AMV, Modolo R, Correa NB et al. Matrix metalloproteinase-2–735C/T polymorphism is associated with resistant hypertension in a specialized outpatient clinic in Brazil. *Gene*. 2017;620:23–29. doi:10.1016/j.gene.2017.04.004
18. Sabbatini AR, Barbaro NR, Faria AP, Modolo R, Ritter AMV, Pinho C et al. Increased circulating tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is associated with resistant hypertension. *J Clin Hypertens*. 2016;18(10):969–975. doi:10.1111/jch.12865
19. Tan TK, Zheng G, Hsu TT, Lee SR, Zhang J, Zhao Y et al. Matrix metalloproteinase-9 of tubular and macrophage origin contributes to the pathogenesis of renal fibrosis via macrophage recruitment through osteopontin cleavage. *Laboratory Investigation*. 2013;93(4):434–449. doi:10.1038/labinvest.2013.3
20. Zhao H, Dong Y, Tian X, Tan TK, Liu Z, Zhao Y et al. Matrix metalloproteinases contribute to kidney fibrosis in chronic kidney diseases. *World J Nephrol*. 2013;2(3):84–89. doi:10.5527/wjn.v2.i3.84
21. Catania JM, Chen G, Parrish AR. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292(3):F905–F911. doi:10.1152/ajprenal.00421.2006
22. Бондарь И. А., Климонтов В. В. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в развитии фиброза почек при сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии*. 2012;1:39–44. [Bondar' IA, Klimontov VV. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of renal fibrosis in diabetes mellitus. *Problemy Endokrinologii = Endocrinology Issues*. 2012;1:39–44. In Russian].
23. Xu X, Xiao L, Xiao P, Yang S, Chen G, Liu F et al. A glimpse of matrix metalloproteinases in diabetic nephropathy. *Curr Med Chem*. 2014;21(28):3244–3260.
24. Li SY, Huang PH, Yang AH, Tarng DC, Yang WC, Lin CC et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency attenuates diabetic nephropathy by modulation of podocyte functions and dedifferentiation. *Kidney Int*. 2014;86(2):358–369. doi:10.1038/ki.2014.67
25. Lewandowski KC, Banach E, Bieńkiewicz M, Lewiński A. Matrix metalloproteinases in type 2 diabetes and non-diabetic controls: effects of short-term and chronic hyperglycaemia. *Arch Med Sci*. 2011;7(2):294–303. doi:10.5114/aoms.2011.22081
26. Mahendran KB, Sethupathy S, Perumal KK, Inmozhi R, Santha K. Plasma and urinary matrix metalloproteinase-9 as a marker for detection of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Int J Med Sci Public Health*. 2015;4(10):1409–1413. doi:10.5455/ijmsph.2015.09042015292
27. Boffa JJ, Lu Y, Placier S, Stefanski A., Dussaule JC, Chatziantoniou C. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: role of angiotensin II receptor antagonism and matrix metalloproteinases. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(5):1132–1144. doi:10.1097/01.ASN.0000060574.38107.3B
28. Mansour SG, Puthumana J, Coca SG, Gentry M, Parikh RC. Biomarkers for the detection of renal fibrosis and prediction of renal outcomes: a systematic review. *BMC Nephrology*. 2017;18(1):72. doi:10.1186/s12882-017-0490-0
29. Pai AS, Giachelli CM. Matrix remodeling in vascular calcification associated with chronic kidney disease. *Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1637–1640. doi:10.1681/ASN.2010040349
30. Chen Neal X, O'Neill KD, Chen X, Kiattisunthorn K, Gattone VH, Moe SM. Activation of arterial matrix metalloproteinases leads to vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2011;34(3):211–219. doi:10.1159/000330175
31. Tayebjee MH, Nadar S, Blann AD, Gareth BD, MacFadyen RJ, Lip GYH. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment. A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT).

Am J Hypertens. 2004;17(9):764–769. doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.05.019

32. Hansson J, Vasan RS, Arnlov J, Ingelsson E, Lind L, Larsson A et al. Biomarkers of extracellular matrix metabolism (MMP-9 and TIMP-1) and risk of stroke, myocardial infarction, and cause-specific mortality: cohort study. PLoS One. 2011;6(1):1–7. doi:10.1186/s12882-017-0490-0

33. Тепляков А. Т., Андриянова А. В., Пушникова Е. Ю., Сусллова Т. Е., Никонова Е. С., Конаков С. Н. и др. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности. Сибирский медицинский журнал. 2014;29(2):28–34. [Teplyakov AT, Andriyanova AV, Pushnikova EJ, Cuslova TE, Nikonova ES, Konakov SN et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 (TIMP-1) as an independent predictor of the ischemic myocardial remodeling in chronic heart failure. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal = Siberian Medical Journal. 2014;29(2):28–34. In Russian].

34. Farris AB, Colvin RB. Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012;21(3):289–300. doi:10.1097/MNH.0b013e3283521cfa

35. Шестакова М. В., Дедов И. И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009: 482 с. [Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus and chronic kidney disease. М.: ООО «Meditsinskoe informatsonnoe agentstvo»; 2009: 482 p. In Russian].

36. USRDS. 2017 Annual Data Report. Volume 1 CKD in the United States 2017; Chapter 1: CKD in the General Population: 9–30. Available from: <http://www.urds.org/>.

37. Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24. [Oshhepkova EV, Dolgusheva JuA, Zhernakova JuV, Chazova IE, Shal'nova SA, Jarovaja EB et al. Prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (data of the ESSE-RF study). Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2015;12(3):19–24. In Russian].

38. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Багманова Н. Х., Батюшин М. М., Орлова Г. М. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. Российский кардиологический журнал. 2018;2(154):91–101. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-91-101>. [Kobalava ZhD, Villeva'le SV, Bagmanova NH, Batjushin MM, Orlova GM. The prevalence of the markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension depending on the presence of diabetes mellitus: the results of the epidemiological study CHRONOGRAPH. Russian Cardiology Journal. 2018;2(154):91–101. In Russian. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-91-101>].

39. De Nicola L, Borrelli S, Gabbai FB, Chiodini P, Zamboli P, Iodice C et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. Kidney Blood Press Res. 2011;34(1):58–67. doi:10.1159/000322923

40. Viazzi F, Piscitelli P, Ceriello A, Fioretto P, Giorda C, Guida P et al. AMD-Annals Study Group. Resistant hypertension, time-updated blood pressure values and renal outcome in type 2 diabetes mellitus. Am Heart Assoc. 2017;6(9): e006745. doi:10.1161/JAHA.117.006745

41. Vitlianova K, Georgieva J, Milanova M, Tzonev S. Blood pressure control predicts plasma matrix metalloproteinase-9 in diabetes mellitus type II Arch Med Sci. 2015;11(1):85–91. doi:10.5114/aoms.2015.49208

42. Sapienza P, Borrelli V, Sterpetti AV, Biacchi D, Venturini L, Tartaglia E et al. Statins reduce levels of metalloproteinases in patients with carotid occlusive disease. Int Angiol. 2014;33(6):530–539.

43. Ma YL, Li WD, Lei FR, Qian AM, Zhu LW, Jiang K et al. Metformin inhibits angiogenesis in endothelial progenitor cells through inhibiting MMP2, MMP9 and uPA expression via AMPK-mTOR-autophagy pathway. Int J Clin Exp Med. 2017;10(1):958–964.

44. Esfahanian N, Shakiba Y, Nikbin B, Soraya H, Maleki-Dizaji N, Ghazi-Khansari M et al. Effect of metformin on the proliferation, migration, and MMP-2 and –9 expression of human umbilical vein endothelial cells. Mol Med Rep. 2012;5(4):1068–1074. doi:10.3892/Mmr.2012.753

45. Chen YQ, Chen G. Combined therapeutic effect and molecular mechanisms of metformin and cisplatin in human lung cancer xenografts in nude mice. J Cancer Res Ther. 2015;11(2):324–330. doi:10.4103/0973–1482.151444

46. Rong JZ, Li L, Fei F, Luo L, Qu Y. Combined treatment of glibenclamide and CoCl₂ decreases MMP9 expression and inhibits growth in highly metastatic breast cancer. Exp Clin Cancer Res. 2013;32:32. doi:[10.1186/1756-9966-32-32].

47. Wang L, Wang J, Wang Y, Fu Q, Lei YH, Nie ZY et al. Protective effect of exogenous matrix metalloproteinase 9 on chronic renal failure. Exp Ther Med. 2014;7(2):329–334. doi:10.3892/etm.2013.1409

48. Холл Дж. Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Пер. с английского. Под ред. Кобрин В. И., Галагудзы М. М., Умрюхина А. Е. 2-е изд., испр. и доп. М.: Логосфера; 2018. 1328 с. [Holl DE. Medical Physiology according to Gytton Hall. Transl. from English. Ed. by VI Kobrina, MM Galagudza, AE Umrjuhina. 2nd ed., updated. М.: Logosfera; 2018. 1328 s. In Russian].

49. Chang AS, Hathaway CK, Smithies O, Masao K. Transforming growth factor-1 and diabetic nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol. 2016;310(8): F689-F696. doi:10.1152/ajprenal.00502.2015

50. Abreu BJ, de Brito Vieira WH. Metalloproteinase changes in diabetes Chapter 17 in Paul W. Ackermann and David A. Hart, editors. Metabolic influences on risk for tendon disorders, advances in experimental medicine and biology. Springer International Publishing Switzerland. 2016:185–190. doi:10.1007/978-3-319-33943-6_17

51. Звартау Н. Э., Зверев Д. А., Конради А. О. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии быть или не быть? Артериальная гипертензия. 2014;20(2):125–127. [Zvartau NE, Zverev DA, Konradi AO. Renal denervation: to be or not to be? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(2):125–127. In Russian].

52. Шаваров А. А., Майсков В. В., Кобалава Ж. Д. Радиочастотная симпатическая денервация почек: новая модификация старой методики лечения резистентной артериальной гипертензии. Кардиология. 2013;53(1):72–78. [Shavarov AA, Majskov VV, Kobalava ZhD. Radiofrequency sympathetic renal denervation: a new version of the old method of treatment of resistant hypertension. Kardiologiya. 2013;53(1):72–78. In Russian].

53. Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Семке Г. В., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Ситкова Е. С. и др. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертензией. Сибирский медицинский журнал. 2016;2:29–35. [Mordovin VF, Pekarskij SE, Semke GV, Ripp TM, Fal'kovskaja AJu, Sitkova ES et al. Novel medical technologies for diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal = Siberian Medical Journal. 2016;2:29–35. In Russian].

54. Сулимов В. А., Родионов А. В., Светанкова А. А., Денека И. Э. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(3):274–279. [Sulimov VA, Rodionov AV, Svetankova AA, Deneka IYe. Renal denervation in resistant arterial hypertension. Ratsional'naja Farmakoterapija v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(3):274–279. In Russian].

55. Гапон Л. И., Микова Е. В., Савельева Н. Ю., Колунин Г. В., Жержова А. Ю. Клиническая эффективность симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в рамках годового проспективного наблюдения. Системные гипертензии. 2017;14(2):41–44. [Gapon LI, Mikova EV, Savel'eva NJu, Kolunin GV, Zherzhova AJu. Clinical efficiency of sympathetic renal denervation in patients with resistant arterial hypertension within 1-year follow-up. Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2017;14(2):41–44. In Russian].

56. Шугушев З. Х., Максимкин Д. А., Рюмина А. С. Возможности лечения больных резистентной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018;15(2):14–22. [Shugushev ZH, Maksimkin DA, Rjumina AS. Opportunities for treatment of resistant hypertension. Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2018;15(2):14–22. In Russian].

57. Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Личикаки В. А. и др. Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией. Сибирский медицинский журнал. 2016;2:18–22. [Zyubanova IV, Mordovin VF, Fal'kovskaja AJu, Pekarskij SE, Ripp TM, Lichikaki VA et al. Dynamics of biochemistry parameters of vascular fibrosis after renal denervation in patients with resistant arterial hypertension. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal = Siberian Medical Journal. 2016;2:18–22. In Russian].

Информация об авторах

Фальковская Алла Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Мордовин Виктор Федорович — профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Пекарский Станислав Евгеньевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Рипп Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Зюбанова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Ситкова Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Личикаки Валерия Анатольевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Манукян Мушег Айкович — ординатор отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Суслова Татьяна Евгеньевна — кандидат медицинских наук, руководитель клинко-диагностической лаборатории ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Гусакова Анна Михайловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Рябова Тамара Ростиславовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии.

Author information

Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Viktor F. Mordovin, MD, PhD, DSc Head, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Stanislav E. Pekarskiy, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Tatiana M. Ripp, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Irina V. Zyubanova, MD, PhD, Researcher, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Ekaterina S. Sitkova, MD, PhD, Researcher, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Valeria A. Lichikaki, MD, PhD, Researcher, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Musheg Manukyan, Assistant Doctor, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Tatiana E. Suslova, MD, PhD, Head of Department, Diagnostic Laboratory, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Anna M. Gusakova, MD, PhD, Researcher, Department of Diagnostic Laboratory, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Tamara R. Ryabova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute.