

Содержание матриксных металлопротеиназ в крови больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии статинами

Михин В. П.¹, Осипова О. А.², Воротынцева В. В.³, Перуцкий Д. Н.², Головина Н. И.²

¹ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России. Курск; ²ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород; ³ОБУЗ "Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи". Курск, Россия

Цель. Провести сравнительную оценку влияния аторвастатина и розувастатина в составе комплексной терапии больных артериальной гипертензией (АГ) с высоким сердечно-сосудистым риском на уровень матриксных металлопротеиназ -1, -9 (ММП-1, ММП-9) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ -1, -4 (ТИМП-1, ТИМП-4).

Материал и методы. В исследование включены 140 больных АГ, которые на фоне антигипертензивной терапии получали аторвастатин 20 мг/сут. в течение года; в последующем этот препарат был заменен на розувастатин, который у трех групп участников исследования применялся в дозах 10 мг/сут. (n=96), 20 мг/сут. (n=24), 40 мг/сут. (n=26). Пациентам были проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования. В сыворотке крови пациентов определяли уровни ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1, ТИМП-4.

Результаты. Больные, применявшие розувастатин в дозе 40 мг/сут., имели более выраженное снижение ММП-1, чем при лечении розувастатином в дозе 10 и 20 мг/сут. (p<0,05), при этом различий в динамике ММП-1 при лечении малыми и средними дозами не выявлено. Розувастатин оказывал менее выраженное влияние на ММП-9, чем на ММП-1, при этом повышение дозы розувастатина не влияло на интенсивность снижения ММП-9 (p>0,05). Содержание ТИМП-1 и ТИМП-4 при приеме розувастатина возрастало, более выраженный дозозависимый прирост ТИМП-1 отмечен при приеме розувастатина 20 мг/сут. и 40 мг/сут., наибольший прирост ТИМП-4 — при использовании розувастатина в дозе 40 мг/сут. Аторвастатин

не оказывал значимого влияния на показатели ММП-1 и ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-4.

Заключение. Длительное применение розувастатина (10 мг/сут., 20 мг/сут., 40 мг/сут.) в составе комплексной терапии больных с высоким сердечно-сосудистым риском влияет на параметры метаболизма эластина и коллагена сосудистой стенки, уменьшая уровень ММП-1, ММП-9 и увеличивая содержание ТИМП-1, ТИМП-4 в крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, статины, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/09-2022

Рецензия получена 24/09-2022

Принята к публикации 24/10-2022



Для цитирования: 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;21(10):3422. doi:10.15829/1728-8800-2022-3422. EDN RBFZHX

Content of matrix metalloproteinases in the blood of hypertensive patients with a high cardiovascular risk receiving statin therapy

Mikhin V. P.¹, Osipova O. A.², Vorotyntseva V. V.³, Perutsky D. N.², Golovina N. I.²

¹Kursk State Medical University. Kursk; ²Belgorod State National Research University. Belgorod; ³Kursk City Clinical Emergency Hospital. Kursk, Russia

Aim. To compare the effect of atorvastatin and rosuvastatin as part of complex therapy in patients with hypertension (HTN) with a high cardiovascular risk on the level of matrix metalloproteinases -1, -9 (MMP-1, MMP-9) and tissue inhibitors of metalloproteinases -1, -4 (TIMP-1, TIMP-4).

Material and methods. The study included 140 hypertensive patients who received atorvastatin (Lipimar) 20 mg/day in addition to antihypertensive therapy for a year, which was later replaced by rosuvastatin

(Rosucard) in the following doses: 10 mg/day (n=96), 20 mg/day (n=24), 40 mg/day (n=26). Patients underwent standard clinical and paraclinical investigations. In the blood serum of patients, the levels of MMP-1, MMP-9 and TIMP-1, TIMP-4 were determined.

Results. Patients who used rosuvastatin at a dose of 40 mg/day had a more pronounced decrease in MMP-1 than those treated with rosuvastatin at a dose of 10 and 20 mg/day (p<0,05), while there were no differences in MMP-1 when using low and medium doses. Rosuvastatin

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

[Михин В. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-5398-9727, Осипова О. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Воротынцева В. В. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-5715-4452, Перуцкий Д. Н. — доцент кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-4406-0692, Головина Н. И. — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-8203-3038].

had a less pronounced effect on MMP-9 than on MMP-1, while increasing the dose of rosuvastatin did not affect the intensity of MMP-9 reduction ($p>0,05$). The content of TIMP-1 and TIMP-4 increased when taking rosuvastatin, while a more pronounced dose-dependent increase in TIMP-1 was observed with rosuvastatin 20 mg/day and 40 mg/day. In addition, the largest increase in TIMP-4 was observed when using rosuvastatin at a dose of 40 mg/day. Atorvastatin had no significant effect on MMP-1 and MMP-9, as well as TIMP-1 and TIMP-4.

Conclusion. Long-term rosuvastatin therapy (10 mg/day, 20 mg/day, 40 mg/day) as part of the complex therapy of cardiovascular patients affects the metabolism of vascular wall elastin and collagen, reducing the level of MMP-1, MMP-9 and increasing the content of TIMP-1, TIMP-4 in the blood.

Keywords: hypertension, cardiovascular risk, statins, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases.

Relationships and Activities: none.

Mikhin V. P. ORCID: 0000-0002-5398-9727, Osipova O. A. * ORCID: 0000-0002-7321-6529, Vorotyntseva V. V. ORCID: 0000-0002-5715-4452, Perutsky D. N. ORCID: 0000-0002-4406-0692, Golovina N. I. ORCID: 0000-0002-8203-3038.

*Corresponding author:
osipova@bsu.edu.ru

Received: 20/09-2022

Revision Received: 24/09-2022

Accepted: 24/10-2022

For citation: Mikhin V. P., Osipova O. A., Vorotyntseva V. V., Perutsky D. N., Golovina N. I. Content of matrix metalloproteinases in the blood of hypertensive patients with a high cardiovascular risk receiving statin therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3422. doi:10.15829/1728-8800-2022-3422. EDN RBFZXH

АГ — артериальная гипертензия, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ММП — матриксные металлопротеиназы, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИМП — тканевые ингибиторы ММП, ХС — холестерин.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о том, что высокие дозы статинов оказывают благоприятное влияние на показатели ремоделирования матрикса при сердечно-сосудистых заболеваниях высокого риска.

Что добавляют результаты исследования?

- Работа показала эффективность влияния длительного применения розувастатина в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском на параметры метаболизма эластина и коллагена сосудистой стенки.

Key messages

What is already known about the subject?

- The results of experimental and clinical studies indicate that high doses of statins have a beneficial effect on the parameters of matrix remodeling in high-risk cardiovascular diseases.

What might this study add?

- The work showed the effectiveness of the long-term use of rosuvastatin as part of combination therapy in patients with hypertension and high cardiovascular risk on the metabolism of vascular wall elastin and collagen.

Введение

Высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) (>40%) [1] является ведущим фактором сердечно-сосудистого риска (ССР) среди взрослого населения Российской Федерации [2]. Одним из ключевых органов-мишеней АГ, наряду с миокардом, является стенка артерий [3]. Именно поражение сосудистой стенки на фоне АГ служит одним из провоцирующих факторов развития атеросклеротического поражения артерий. Наряду с дисфункцией сосудистого эндотелия, важнейшую роль в развитии гипертонической ангиопатии с последующим присоединением атеросклеротического поражения [4] играет нарушение эластичности сосудистой стенки [5].

Высокая концентрация ангиотензина II, ассоциированная с АГ, инициирует ремоделирование

матрикса, повышает содержание коллагена и активирует свободнорадикальные процессы в сосудистой стенке [6-9]. Ангиотензин II стимулирует экспрессию воспалительных цитокинов и факторов роста в матриксе, что способствует развитию общевоспалительной реакции, ремоделированию сосудистой стенки и увеличению ее жесткости [10, 11], которые ассоциируются с высоким ССР [5].

При сочетании АГ и гиперхолестеринемии, либо недостижении целевого уровня холестерина (ХС), соответствующего степени сосудистого риска, прогрессирование поражения сосудистой стенки с развитием атеросклеротического процесса значительно ускоряется [12, 13]. В этой связи представляется патогенетически оправданным, с точки зрения профилактики поражения сосудистой стенки, применение ингибиторов ангиотензинпревраща-

шающего фермента либо сартанов, ангиопротективный механизм которых очевиден, а эффект уже доказан. Вторым важным компонентом профилактики развития атеросклероза служат гиполипидемические средства, в частности статины [12-14], однако ангиопротективный эффект препаратов этой группы связывают, как правило, исключительно с их гиполипидемическими свойствами и способностью уменьшать накопление ХС в сосудистой стенке и снижать воспалительную активность [15]. При этом подробно описана способность статинов, в частности розувастатина, уменьшать жесткость сосудистой стенки [16]. Однако механизмы реализации способности статинов увеличивать эластичность сосудистой стенки остаются малоизученными. Имеются отдельные работы, описывающие снижение уровня коллагена и повышение содержания эластина при длительной терапии питавастатином [17, 18]. При этом механизмы воздействия статинов на процессы коллагенообразования у пациентов с АГ и высоким ССР остаются неясными [19]. Жестко-эластические свойства сосудистой стенки определяются соотношением эластина и коллагена (в норме 1:1), синтез и деградация которых регулируется матриксными металлопротеиназами (ММП) и их тканевыми ингибиторами (ТИМП). ММП-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), ММП-9 (желатиназа) регулирует деградацию эластина, ТИМП (1-4) замедляет расщепление коллагена за счет ингибирования металлопротеиназ: ТИМП-1 ингибирует ММП-1, -7, -9, -13; ТИМП-4 ингибирует ММП-2, -14. Нарушение соотношения содержания эластина и коллагена лежит в основе увеличения жесткости сосудистой стенки. При прогрессировании атеросклероза снижается концентрация ТИМП-1, развивается дисбаланс в степени деградации коллагена и эластина в соединительно-тканном матриксе, что приводит к снижению прочности фиброзной оболочки атеросклеротической бляшки, ее разрыву и развитию тромботических осложнений, в частности, острого коронарного синдрома [20].

Аналогичные процессы, обуславливающие ремоделирование миокарда у больных АГ с высоким ССР, также регулируются ММП, но другими их подтипами [21].

Отмечено, что плазменные уровни ТИМП-1 у мужчин выше, чем у женщин. Нормальный уровень ТИМП-1 увеличивается с возрастом. Концентрация ТИМП-1 напрямую коррелирует с индексом массы тела, индексом атерогенности. Стабильность фиброзной капсулы атеромы определяется состоянием коллагеновых структур, стабильность которых регулируется ММП и ТИМП. В этой связи представляется целесообразным оценить влия-

ние статинов на механизмы регуляции метаболизма коллагена сосудистой стенки [22].

Цель исследования — провести сравнительную оценку влияния аторвастатина (20 мг/сут.) и розувастатина (10 мг/сут., 20 мг/сут., 40 мг/сут.) в составе комплексной терапии больных АГ с высоким ССР на уровень ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1, ТИМП-4.

Материал и методы

В исследование включены 140 больных АГ II стадии, 2-3 степени 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 ССР, наличие АГ II стадии, 2-3 ст., 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 невключения в исследование: наличие нарушения углеводного обмена, курение, индекс массы тела $>35 \text{ кг/м}^2$.

Индекс массы тела у включенных в исследование больных составлял $25-35 \text{ кг/м}^2$ (избыточная масса тела или ожирение I ст.). Основные факторы ССР — АГ и гиперхолестеринемия (уровень общего ХС — 6-8 ммоль/л). 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 липопротеинов низкой плотности (ЛНП), в связи с чем аторвастатин был заменен на розувастатин 10 мг/сут. В случае недостижения целевого уровня ХС и ХС ЛНП в течение 4 нед., доза препарата увеличивалась до 20 мг/сут., а при недостижении целевого уровня ХС и ХС ЛНП в течение последующих 4 нед., доза увеличивалась до 40 мг/сут., далее в случае недостижения целевых уровней к лечению дополнялся эзатимиб 10 мг/сут. (в соответствии с Российскими рекомендациями, VI пересмотр) [23]. После назначения эзатимиба 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 индивидуальные беседы о значимости непрерывной гиполипидемической и антигипертензивной терапии, необходимости достижения целевых показателей липидного профиля и артериального давления.

Наряду с определением в крови концентрации ХС, ХС ЛНП и других параметров липидного спектра, а так-

Таблица 1

Содержание ММП-1, ММП-9 в сыворотке крови больных высокого ССР

Показатель	Группы больных	Сроки исследования				
		Исходно	1 год лечения аторвастатином	6 мес. лечения розувастатином	12 мес. лечения розувастатином	18 мес. лечения розувастатином
ММП-1 (нг/мл)	Розувастатин 10 мг/сут. $n_1=90$	31,8 [28,7; 37,3]	26,4 [24,2; 27,9] $p_1=0,032$	18,7 [16,3; 20,9] $p_2=0,031$	16,7 [11,8; 18,2] $p_2=0,027$	16,6 [11,2; 18,0] $p_2=0,036$
	Розувастатин 20 мг/сут. $n_2=24$	32,2 [29,1; 35,4]	28,9 [25,3; 30,2] $p_1=0,049$	16,2 [14,3; 20,2] $p_2=0,019$	15,8 [10,4; 17,3] $p_2=0,018$	15,4 [9,4; 16,6] $p_2=0,020$
	Розувастатин 40 мг/сут. $n_3=26$	36,7 [34,1; 40,9]	34,7 [29,1; 36,4] $p_1=0,067$	17,1 [13,9; 19,7] $p_2=0,022$	16,8 [11,2; 19,0] $p_2=0,021$	15,1 [10,1; 17,8] $p_2=0,018$
ММП-9 (нг/мл)	Розувастатин 10 мг/сут. $n_1=90$	213,8 [189,4; 224,3]	204,8 [172,6; 219,4] $p_1=0,068$	168,8 [159,2; 190,1] $p_2=0,018$	160,4 [149,2; 180,1] $p_2=0,024$	164,8 [154,7; 171,1] $p_2=0,023$
	Розувастатин 20 мг/сут. $n_2=24$	228,3 [201,3; 237,6]	221,4 [198,1; 232,0] $p_1=0,071$	176,4 [163,8; 201,1] $p_2=0,031$	170,4 [157,2; 198,3] $p_2=0,032$	162,3 [149,1; 189,6] $p_2=0,027$
	Розувастатин 40 мг/сут. $n_3=26$	264,7 [241,6; 272,1]	254,6 [232,1; 261,4] $p_1=0,080$	201,3 [180,4; 231,2] $p_2=0,028$	193,2 [175,2; 224,1] $p_2=0,034$	190,4 [162,3; 209,1] $p_2=0,031$

Примечание: p_1 — достоверность различий между исходными значениями и полученными на фоне 12 мес. терапии аторвастатином, p_2 — достоверность различий результатов после 12 мес. лечения аторвастатином и указанными сроками терапии розувастатином.

Таблица 2

Содержание ТИМП-1, ТИМП-4 в сыворотке крови больных высокого ССР

Показатель	Группы больных	Сроки исследования				
		Исходно	1 год лечения аторвастатином	6 мес. лечения розувастатином	12 мес. лечения розувастатином	18 мес. лечения розувастатином
ТИМП-1 (нг/мл)	Розувастатин 10 мг/сут. ($n_1=90$)	264,0 [224,3; 272,4]	271,8 [249,2; 281,3] $p_1=0,089$	319,8 [284,2; 341,2] $p_2=0,034$	330,1 [297,1; 348,7] $p_2=0,028$	340,2 [306,4; 357,1] $p_2=0,014$
	Розувастатин 20 мг/сут. ($n_2=24$)	257,3 [226,0; 268,1]	265,8 [234,1; 272,4] $p_1=0,091$	314,2 [270,2; 330,4] $p_2=0,031$	324,7 [285,4; 331,1] $p_2=0,019$	320,1 [291,6; 348,1] $p_2=0,010$
	Розувастатин 40 мг/сут. ($n_3=26$)	213,7 [190,4; 229,7]	224,8 [192,1; 131,1] $p_1=0,054$	306,8 [268,4; 318,4] $p_2=0,021$	318,8 [265,3; 338,4] $p_2=0,014$	324,6 [284,1; 341,8] $p_2=0,008$
ТИМП-4 (нг/мл)	Розувастатин 10 мг/сут. ($n_1=90$)	96,8 [80,3; 110,7]	101,8 [94,3; 119,0] $p_1=0,084$	121,3 [116,9; 132,7] $p_2=0,029$	115,2 [109,4; 127,8] $p_2=0,019$	113,9 [104,2; 131,2] $p_2=0,038$
	Розувастатин 20 мг/сут. ($n_2=24$)	94,8 [82,3; 109,8]	92,4 [80,7; 111,2] $p_1=0,112$	109,3 [84,7; 116,5] $p_2=0,036$	118,2 [108,2; 129,2] $p_2=0,012$	120,3 [118,2; 132,1] $p_2=0,023$
	Розувастатин 40 мг/сут. ($n_3=26$)	87,2 [74,2; 101,3]	94,3 [74,2; 106,8] $p_1=0,053$	114,8 [90,3; 122,7] $p_2=0,027$	117,8 [94,3; 131,2] $p_2=0,010$	115,8 [92,1; 129,4] $p_2=0,021$

Примечание: p_1 — достоверность различий между исходными значениями и полученными на фоне 12 мес. терапии аторвастатином, p_2 — достоверность различий результатов после 12 мес. лечения аторвастатином и указанными сроками терапии розувастатином.

же аспартаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (не превышали 3-кратного значения верхней границы нормы), креатинфосфокиназы (не превышала верхней границы нормы), в крови оценивали концентрацию ММП-1, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-4 до начала лечения статинами, через 1 год от начала приема аторвастатина и через 6, 12 и 18 мес. от начала лечения розувастатином.

Содержание всех исследуемых параметров — ММП-1, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-4 — определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (BCM Diagnostics), на многоканальном анализаторе Multiscan FC. Оценивали оптическую плотность образца при длине волны 450 нм и 510 нм в соответствии с инструкцией производителя.

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

однократно оценивалось содержание ММП-1, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-4 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 Q25; Q75. При статистической обработке использовались методы непараметрической статистики. Достоверность различий между количественными признаками в сравниваемых выборках оценивались по критерию Манна-Уитни, использовали ранговый дисперсионный анализ по Фридмену (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 $< 0,05$.

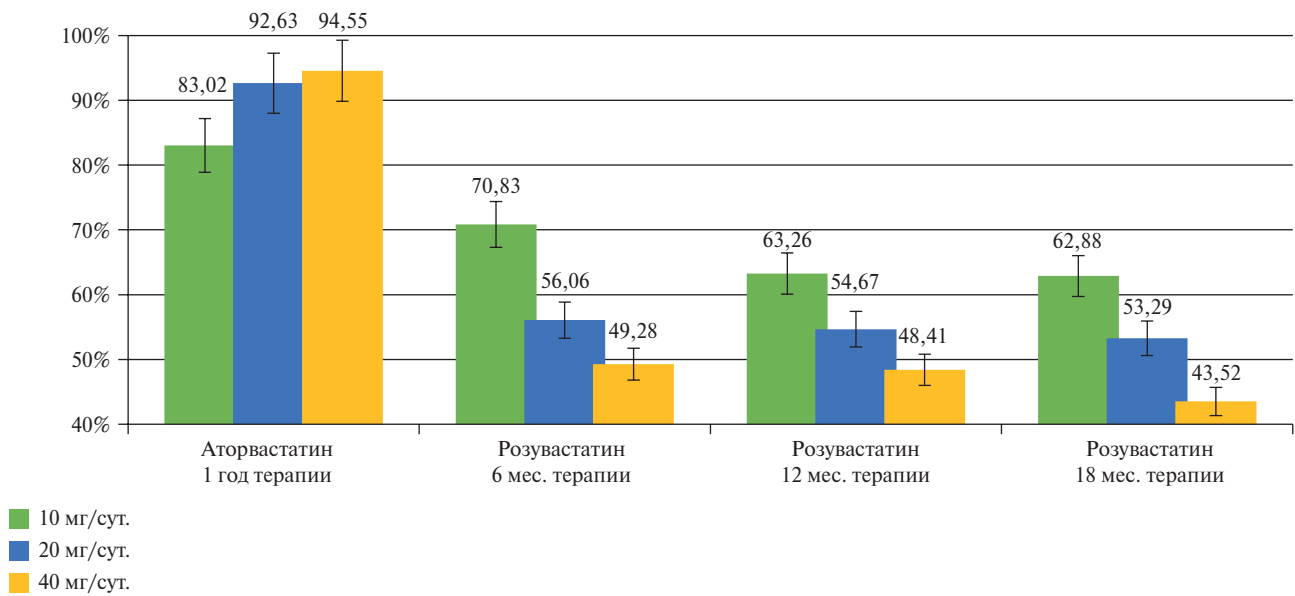


Рис. 1 Содержание ММП-1 в сыворотке крови больных АГ высокого риска на фоне терапии аторвастатином и розувастатином в различных дозовых режимах. Исходный уровень параметра принят за 100%.

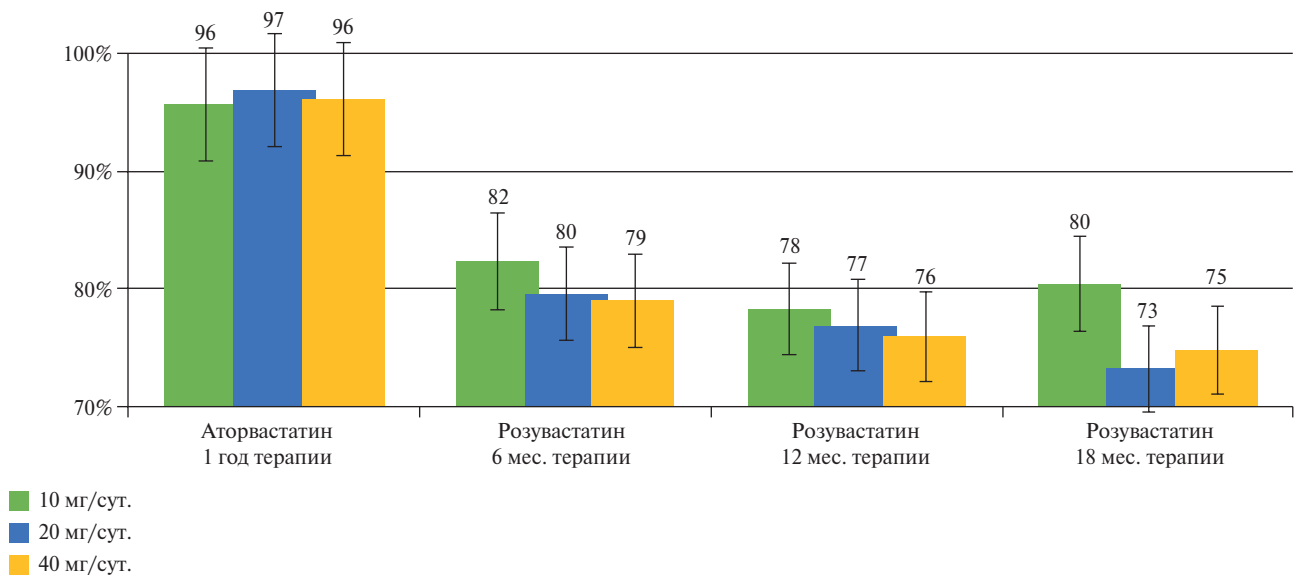


Рис. 2 Содержание ММП-9 в сыворотке крови больных АГ высокого риска на фоне терапии аторвастатином и розувастатином в различных дозовых режимах. Исходный уровень параметра принят за 100%.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации; одобрено региональным Этическим комитетом при ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России (протокол № 40 от 07.12.2017); все пациенты подписывали информированное согласие.

Результаты

Оценка исходного содержания в крови металлопротеиназ (таблица 1) показала, что концентрация ММП-1 во всех исследуемых группах была выше референтных значений у здоровых лиц (в соответствии с инструкцией производителя) и концентрации, определенной в крови здоровых доно-

ров контрольной группы — 12,8 [10,1; 16,2] нг/мл ($p < 0,05$). Содержание ММП-9 во всех исследуемых группах также было выше референтных значений (в соответствии с инструкцией производителя) и здоровых доноров контрольной группы — 134,7 [121,4; 143,2] нг/мл ($p < 0,05$).

У включенных в исследование больных исходный уровень как ТИМП-1, так и ТИМП-4 был выше, чем у здоровых лиц контрольной группы — 413,2 [401,1; 434,6] нг/мл ($p < 0,05$); 175,8 [162,4; 183,6] нг/мл ($p < 0,05$), соответственно (таблица 2).

При этом достоверных различий по содержанию в крови ММП-1, ММП-9 между группами не выявлено, за исключением группы, в которой для

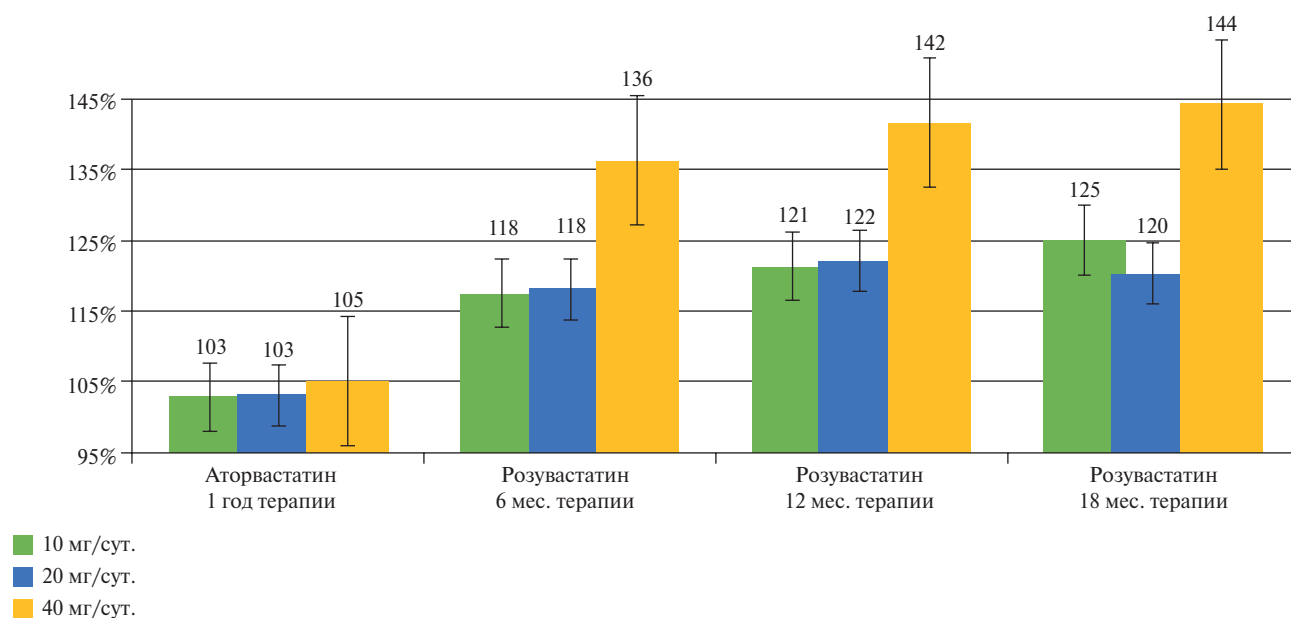


Рис. 3 Содержание ТИМП-1 в сыворотке крови больных АГ высокого и очень высокого ССР на фоне терапии аторвастатином и розувастатином в различных дозовых режимах. Исходный уровень параметра принят за 100%.

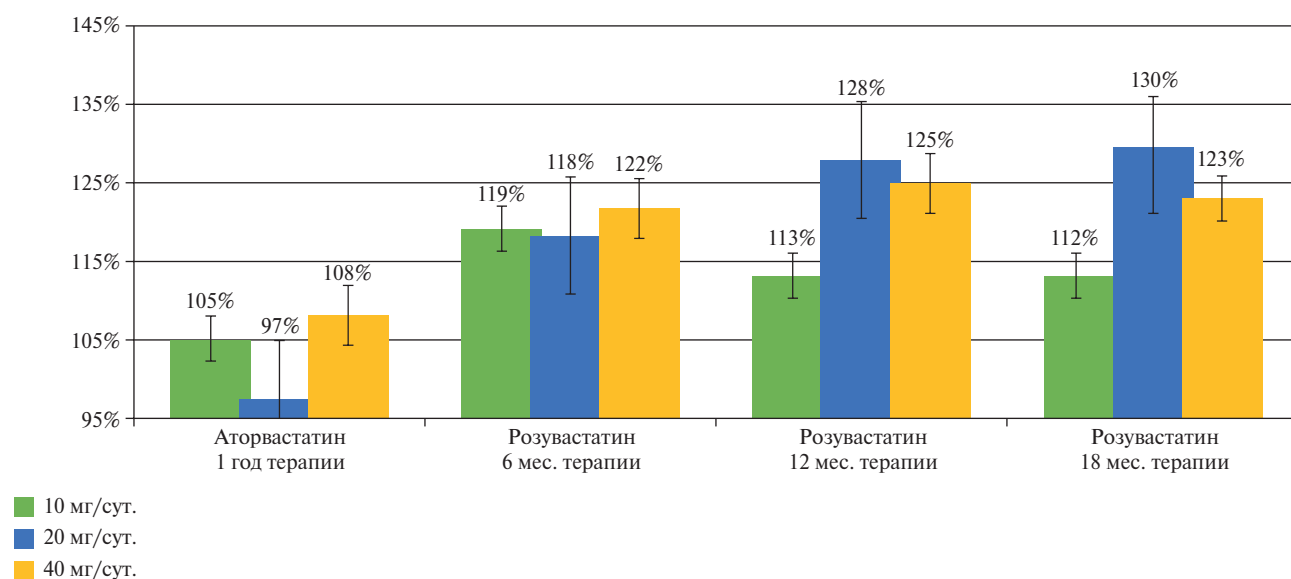


Рис. 4 Содержание ТИМП-4 в сыворотке крови больных АГ высокого и очень высокого ССР на фоне терапии аторвастатином и розувастатином в различных дозовых режимах. Исходный уровень параметра принят за 100%.

достижения целевого уровня ХС ЛНП потребовалось применять розувастатин в дозе 40 мг/сут., величина ММП-9 в этой группе была выше, чем в остальных группах ($p < 0,05$). В этой же группе отмечено и более низкое содержание ТИМП-1 ($p < 0,05$).

Анализ изменений содержания ММП-1 в результате терапии аторвастатином (таблица 1, рисунок 1) показал, что наибольшее снижение концентрации ММП-1 (на 15,1%) наблюдалось только у больных первой группы, получавших впослед-

ствии розувастатин в дозе 10 мг/сут., в других группах изменение содержания ММП-1 незначительное: у больных второй группы, получавших впоследствии розувастатин в дозе 20 мг/сут. — на 7,4%; у больных третьей группы, получавших впоследствии розувастатин в дозе 40 мг/сут. достоверных изменений не зафиксировано.

Замена аторвастатина на розувастатин в течение 6 мес. сопровождалась (здесь и далее: в сравнении с исходным уровнем исследуемого параметра) снижением концентрации ММП-1 при приеме розуваста-

тина в дозе 10 мг/сут. на 41,2%, в дозе 20 мг/сут. — на 49,7%, в дозе 40 мг/сут. — на 53,4% ($p < 0,05$ в сравнении с уровнем после приема аторвастатина). Терапия розувастатином в дозе 10 мг/сут. в течение 12 мес. сопровождалась дальнейшим снижением концентрации ММП-1 на 47,5%, к 18 мес. — сохранялась на достигнутом уровне. Применение розувастатина в дозе 20 мг/сут. в течение 12 и 18 мес. не приводило к дальнейшему снижению ММП-1, ее концентрация сохранялась на достигнутом уровне ($p < 0,05$ в сравнении с уровнем после приема аторвастатина). В группе пациентов, получавших терапию розувастатином 40 мг/сут. в течение 12 и 18 мес., содержание ММП-1 фактически сохранялось на достигнутом уровне и составляло 54,3 и 58,8% от исходного уровня, соответственно ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание, что в первые 6 мес. терапии отмечались дозозависимые различия в степени динамики ММП-1: прием розувастатина 10 мг/сут. приводил к меньшему приросту содержания ММП-1, чем 20 или 40 мг/сут. ($p < 0,05$), хотя различий в эффективности между последними дозами не выявлено ($p > 0,05$).

Анализ динамики содержания ММП-9 показал (таблица 1, рисунок 2), что на фоне терапии аторвастатином в любом из дозовых режимов отсутствуют изменения со стороны указанного параметра. При приеме розувастатина в различных дозовых режимах (10 мг/сут., 20 мг/сут., 40 мг/сут.) отмечалось снижение концентрации ММП-9 к 6 мес. — на 21,1; 22,7 и 23,9%, соответственно; к 12 мес. — на 25,0; 25,4 и 28,0%; к 18 мес. — на 22,9; 28,9 и 28,1%, соответственно ($p < 0,05$ в сравнении с уровнем после приема аторвастатина).

Анализ динамики содержания ТИМП-1 показал (таблица 2, рисунки 3 и 4), что на фоне терапии аторвастатином в каждой из трех групп отсутствуют достоверные изменения со стороны указанного параметра ($p > 0,05$). В группе пациентов, в дальнейшем принимавших розувастин 10 мг/сут., к 6 мес. терапии отмечалось повышение ТИМП-1 на 21,1%, к 12 мес. — на 25,0%, к 18 мес. — на 28,9% ($p < 0,05$). В группе пациентов, принимавших розувастин 20 мг/сут., к 6 мес. терапии отмечалось повышение ТИМП-1 на 22,1%, к 12 мес. — на 26,2%, к 18 мес. — на 24,4%. При приеме розувастатина 40 мг/сут., к 6 мес. терапии отмечалось повышение ТИМП-1 на 43,6%, к 12 мес. — на 49,2%, к 18 мес. — на 51,9%. Обращает на себя внимание, что наибольшее повышение содержания ТИМП-1 наблюдалось в группе пациентов, принимавших розувастин в дозе 40 мг/сут. ($p < 0,05$). Различий в эффективности розувастатина в дозах 10 и 20 мг/сут. не отмечено ($p < 0,05$).

При анализе динамики концентрации ТИМП-4 на фоне терапии аторвастатином в каждой из трех

групп (таблица 2, рисунки 3 и 4) отмечалось отсутствие достоверных изменений со стороны указанного параметра ($p > 0,05$). В группе пациентов, принимавших розувастин 10 мг/сут., к 6 мес. терапии отмечалось повышение содержания ТИМП-4 на 25,3%, к 12 мес. — на 19,0%, к 18 мес. — на 17,7%. В группе пациентов, принимавших розувастин 20 мг/сут., к 6 мес. терапии отмечалось повышение ТИМП-9 на 15,3%, к 12 мес. — на 24,7%, к 18 мес. — на 26,9%. При приеме розувастатина 40 мг/сут., к 6 мес. терапии отмечалось повышение ТИМП-9 на 31,7%, к 12 мес. — на 35,1%, к 18 мес. — на 32,8% ($p < 0,05$).

При замене аторвастатина на розувастин уже к 6 мес. терапии наблюдалось достоверное повышение содержания ТИМП-9. При этом на фоне терапии розувастатином в дозах 20 и 40 мг/сут. отмечалась более выраженная динамика ТИМП-9 к 12 и 18 мес. терапии ($p < 0,05$). Значимых различий по влиянию на концентрацию ТИМП-9 между средними и высокими дозами розувастатина не обнаружено ($p > 0,05$).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о повышенном содержании (в отличие от здоровых людей) ММП-1 и ММП-9 и низкой концентрации ТИМП-1 и ТИМП-4 в крови больных АГ с высоким ССР. Длительное применение розувастатина (10 мг/сут.; 20 мг/сут.; 40 мг/сут.) в составе комплексной терапии больных АГ с высоким ССР влияет на параметры метаболизма эластина и коллагена сосудистой стенки, уменьшая уровень ММП-1, ММП-9 и увеличивая содержание ТИМП-1, ТИМП-4, что согласуется с имеющимися на сегодняшний день данными, в частности, о повышении ММП-2 и ММП-9 при АГ [24, 25] и увеличении в крови ММП-2 и ММП-9 у животных при экспериментальных моделях гипертензии [26, 27]. Такие изменения ассоциируются с развитием гипертонической ангиопатии, за счет нарушения протеолиза коллагена IV типа, инициирующего процессы миграции и инфильтрации сосудистого эндотелия с формированием атеросклеротического поражения, увеличением жесткости артериального русла [25, 28, 29]. Повышение уровня ММП-9 в клинической практике было отмечено при гипертоническом кризе [30].

Полученные в результате настоящего исследования данные свидетельствуют о неоднозначном влиянии статинов на уровень исследуемых ММП у пациентов с АГ и высоким ССР: аторвастатин (10 мг/сут.) фактически не влияет на содержание ММП-1, ММП-9 и уровень ТИМП-1 и ТИМП-4 в отличие от розувастатина, позитивное воздействие которого на процессы метаболизма коллагена было продемонстрировано в исследовании.

Таким образом, больные, у которых целевой уровень ХС ЛНП был достигнут применением розувастатина в дозе 40 мг/сут. имели более выраженное снижение ММП-1, чем при лечении розувастатином в дозах 10 и 20 мг/сут. ($p < 0,05$), при этом дозовых различий при лечении малыми и средними дозами не наблюдалось. При лечении аторвастатином не происходило существенных изменений концентрации ММП-1.

Розувастатин оказывал менее выраженное влияние на ММП-9, чем на ММП-1, при этом повышение дозы розувастатина не влияло на характер и интенсивность снижения ММП-9 ($p < 0,05$).

Заключение

Больные АГ с высоким ССР характеризуются, в сравнении со здоровыми лицами, более высоким

содержанием в крови ММП-1, ММП-9 и низкой концентрацией ТИМП-1 и ТИМП-4.

Применение аторвастатина (20 мг/сут. в течение 12 мес.) у больных АГ с высоким ССР не оказывают существенного влияния на содержание ММП-1, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-4.

Длительная терапия розувастатином больных АГ с высоким ССР сопровождается снижением в крови уровня ММП-1, ММП-9, повышением ТИМП-1 и ТИМП-4. Позитивная зависимость изменения исследуемых параметров от дозы розувастатина отмечена лишь в отношении ММП-1, ТИМП-1, ТИМП-4 при приеме розувастатина 40 мг/сут.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
2. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
3. Portnova EV. Analysis of target organ damage in patients with hypertension and supraventricular arrhythmias against the background of cognitive impairment. Fundamental Research. 2013;9(3):448-52. (In Russ.) Портнова Е. В. Анализ поражения органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью и суправентрикулярными нарушениями ритма на фоне когнитивных нарушений. Фундаментальные исследования. 2013;9(3):448-52.
4. Osadchuk MA, Solodenkova KS. Mediators of inflammation: the role in development of vascular lesions and cardiovascular risk evaluation. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2016;9(4):63-72. (In Russ.) Осадчук М. А., Солоденков К. С. Медиаторы воспаления: роль в развитии сосудистых поражений и оценке кардиоваскулярного риска. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;9(4):63-72. doi:10.17116/kardio20169463-72.
5. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Kopchenov II, et al. The hardness of the vessel wall in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015;12(2):43-8. (In Russ.) Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Копченов И. И. и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией. Системные гипертонии. 2015;12(2):43-8. doi:10.26442/SG29073.
6. Fatenkov OV, Simerzin VV, Gagloeva IV, et al. Endothelial dysfunction as predictor of subclinical and manifest atherosclerosis. Science and Innovations in Medicine. 2018;3(3):39-46. (In Russ.) Фатенков О. В., Симерзин В. В., Гаглоева И. В. и др. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза. Наука и инновации в медицине. 2018;3(3):39-46. doi:10.35693/2500-1388-2018-0-3-39-46.
7. Kac YaA, Parhonyuk EV, Akimova NS. Stiffness of the vascular wall from the standpoint of connective tissue damage in cardiovascular diseases. Fundamental Research. 2013;5(3):189-95. (In Russ.) Кац Я. А., Пархонюк Е. В., Акимова Н. С. Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. Фундаментальные исследования. 2013;5(3):189-95.
8. Kolpakova AF. Disruptions of elastic arteries properties and endothelial function: modern methods for correction and prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(3):75-81. (In Russ.) Колпакова А. Ф. Нарушение эластических свойств артерий и функции эндотелия: современные способы коррекции и профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(3):75-81. doi:10.15829/1728-8800-2015-3-75-81.
9. Golikov AP, Boytsov SA, Mihin VP, et al. Free radical oxidation and cardiovascular disease: correction with antioxidants. Physician. 2003;4:1-5. (In Russ.) Голиков А. П., Бойцов С. А., Михин В. П. и др. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий врач. 2003;4:1-5.
10. Shevchenko OP, Shevchenko AO. Angiotensin II and myocardial infarction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;4(3):105-10. (In Russ.) Шевченко О. П., Шевченко А. О. Ангиотензин II и инфаркт миокарда. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;4(3):105-10. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-3-105-110.
11. Barsukov AV, Kornejchuk NN, Shustov SB. High-grade arterial hypertension: from symptom to diagnosis. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni I. I. Mechnikova. 2017;9(2):7-18. (In Russ.) Барсуков А. В., Корнейчук Н. Н., Шустов С. Б. Высокореинные артериальные гипертонии: от симптома к диагнозу. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. 2017;9(2):7-18. doi:10.17816/mechnikov2017927-18.

12. Mikhin VP, Zhilyaeva YuA, Vorotyntseva VV, et al. Hypolipidemic and pleiotropic efficacy of rosuvastatin in arterial hypertension patients of high cardiovascular risk in long-term outpatient follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(12):90-6. (In Russ.) Михин В. П., Жилыева Ю. А., Воротынцева В. В. и др. Гиполипидемическая и плейотропная эффективность розувастатина у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском в условиях длительного амбулаторного наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(12):90-6. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-90-96.
13. Mihin VP, Zhilyaeva YuA, Chernyatina MA, et al. Hypolipidemic and pleiotropic efficacy of generic statins in patients with high cardiovascular risk in outpatient practice. *Russian Medical Journal*. 2016;19:1263-70. (In Russ.) Михин В. П., Жилыева Ю. А., Черныatina М. А. и др. Гиполипидемическая и плейотропная эффективность дженерических статинов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в амбулаторной практике. *Русский медицинский журнал*. 2016;19:1263-70. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-90-96.
14. Okunevich VI. Hypolipidemic therapy of dyslipoproteidemia with statins: their role in the complex treatment of atherosclerosis. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2004;3(4):2-14. (In Russ.) Окуневич В. И. Гиполипидемическая терапия дислипидемии статинами: их роль в комплексном лечении атеросклероза. *Обзоры по клинической фармакологии лекарственной терапии*. 2004;3(4):2-14. doi:10.17816/RCF193291-301.
15. Yakovenko EI, Mamedov MN. Effect of metabolic effects of statins on clinical manifestations of atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(2):85-90. (In Russ.) Яковенко Е. И., Мамедов М. Н. Влияние метаболических эффектов статинов на клинические проявления атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2012;2:85-90.
16. Drapkina OM, Palatkina LO, Zyatankova EV. Pleiotropic effects of statins. action on vascular rigidity. *Vrach (The Doctor)*. 2012;9:5-9. (In Russ.) Драпкина О. М., Палаткина Л. О., Зятанкова Е. В. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. *Врач*. 2012;9:5-9.
17. Semenova AE, Sergienko IV. The place of pitavastatin in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017;3:33-45. (In Russ.) Семенова А. Е., Сергиенко И. В. Место питавастатина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3:33-45.
18. Drapkina OM, Gegenava BV. Statins and carbohydrate metabolism. *Effective pharmacotherapy*. 2015;32:24-31. (In Russ.) Драпкина О. М., Гегенева Б. Б. Статины и углеводный обмен. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;32:24-31.
19. Bubnova MG. Undesirable effects of statin therapy: real evidence. *Kardiosomatics*. 2019;10(1):51-61. (In Russ.) Бубнова М. Г. Нежелательные эффекты терапии статинами: реальные доказательства. *Кардиосоматика*. 2019;10(1):51-61.
20. Ceron CS, Luizon MR. Plasma matrix metalloproteinases in coronary artery disease patients. *Eur J Clinical Investigation*. 2016;46(1):104-5. doi:10.1111/eci.12537.
21. Prudnikov AR, Schupakova AN. Matrix metalloproteinases: role in the development of myocardial postinfarction remodeling. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(1):13-24. (In Russ.) Прудников А. Р., Шупакова А. Н. Матриксные металлопротеиназы: роль в развитии постинфарктного ремоделирования миокарда. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2018;17(1):13-24. doi:10.24884/1682-6655-2018-17-1-13-24.
22. Grigorkevich OS, Mokrov GV, Kosova LYu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019;(2):3-16. (In Russ.) Григоркевич О. С., Мокров Г. В., Косова Л. Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2019;(2):3-16. doi:10.24411/2587-7836-2019-10040.
23. Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017;3(28):5-22. (In Russ.) Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3(28):5-22.
24. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2006;113(17):2089-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.573865.
25. Yasmin, McEnery CM, Wallace S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(2):372. doi:10.1161/01.ATV.0000151373.33830.41.
26. Castro MM, Rizzi E, Figueiredo-Lopes L, et al. Metalloproteinase inhibition ameliorates hypertension and prevents vascular dysfunction and remodeling in renovascular hypertensive rats. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):320-31. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.011.
27. Flamant M, Placier S, Dubroca C, et al. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. *Hypertension*. 2007;50(1):212-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089631.
28. Sluijter JP, de Kleijn DP, Pasterkamp G. Vascular remodeling and protease inhibition — bench to bedside. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):595-603. doi:10.1016/j.cardiores.2005.11.026.
29. Basalyga DM, Simionescu DT, Xiong W, et al. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases. *Circulation*. 2004;110(22):3480-7. doi:10.1161/01.CIR.0000148367.08413.E9.
30. Valente FM, de Andrade DO, Cosenso-Martin LN, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in individuals with hypertensive crisis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):132. doi:10.1186/s12872-020-01412-5.