

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА И ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ РАЗВИТИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО СЕРДЦА

МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: emutalova@mail.ru

АЛЬФУКАХА МАХМУД МОХАММАД МАХМУД, очный аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

Реферат. Введение. Поражение миокарда, вызванное артериальной гипертензией, проявляется изменением геометрии и массы миокарда, а также увеличением содержания в миокарде коллагена и фиброзной ткани. Избыточное накопление коллагена в миокарде является результатом нарушения баланса между протеолитическими ферментами: матриксными металлопротеиназами 1 (ММП-1) и тканевыми ингибиторами матриксной металлопротеиназы 1 (ТИММП-1), высокого содержания трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), который находился в фибробластах и макрофагах. **Цель исследования** – изучить роль активации ММП-1, ее тканевого ингибитора ТИММП-1 и ТФР- $\beta 1$ в крови в развитии фиброза миокарда у работников локомотивных бригад с артериальной гипертензией. **Материал и методы.** Обследовано 82 больных артериальной гипертензией и 20 практически здоровых лиц контрольной группы. Пациентам анализируемых групп проведена оценка данных суточного мониторинга артериального давления, эхокардиографического исследования, на основании которых выделены типы ремоделирования левого желудочка, содержания активности матриксной металлопротеиназы 1 и ее тканевого ингибитора, уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в сыворотке крови; производился расчет объемной фракции интерстициального коллагена. **Результаты и их обсуждение.** В исследовании установлены статистически достоверные признаки структурных изменений в миокарде левого желудочка, что, прежде всего, свидетельствовало о его выраженной гипертрофии на фоне артериальной гипертензии вследствие хронической перегрузки давлением. У пациентов с артериальной гипертензией выявлено статистически значимое повышение всех уровней сывороточных маркеров обмена коллагена по сравнению с группой контроля. У больных артериальной гипертензией происходит перестройка компонентов межклеточного матрикса и нарушение равновесия в системе ММП-1/ТИММП-1, характеризующаяся смещением баланса коллагена в сторону фиброза (повышение уровня ТФР- $\beta 1$, ТИММП-1, снижение соотношения ММП-1/ТИММП-1 и увеличение объемной фракции интерстициального коллагена). Значительное увеличение показателя объемной фракции интерстициального коллагена в группе больных артериальной гипертензией относительно контрольной группы также косвенно свидетельствует о высокой интенсивности интерстициального коллагеногенеза в миокарде этих пациентов. **Выводы.** При артериальной гипертензии повышается содержание ТФР- $\beta 1$, ММП-1 и ТИММП-1 в сыворотке крови, что косвенно свидетельствует об увеличении содержания коллагена в миокарде. **Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ремоделирование сердца, фиброз миокарда, биомаркеры фиброза миокарда, матриксная металлопротеиназа, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы, трансформирующий фактор роста $\beta 1$.

Для ссылки: Муталова, Э.Г. Характеристика состояния миокарда и профибротических факторов при развитии гипертонического сердца / Э.Г. Муталова, М.М.М. Альфукаха // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С. 51–57. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).51-57.

SPECIFICS OF THE STATE OF MYOCARDIUM AND PROFIBROTIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSIVE HEART

MUTALOVA ELVIRA G., ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of advanced internal medicine № 1 of Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: emutalova@mail.ru

ALFUKAKHA MAHMUD M. M., full-time postgraduate student of the Department of advanced internal medicine № 1 of Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3

Abstract. Introduction. Myocardial damage caused by arterial hypertension is manifested by changes in myocardial geometry and mass, as well as increased content of collagen and fibrous tissue in the myocardium. Excessive accumulation of collagen in myocardium is the result of imbalance between proteolytic enzymes such as matrix metalloproteinases 1 (MMP-1) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase 1 (TIMMP-1), high content of transforming growth factor $\beta 1$ (TFG- $\beta 1$), which was found in fibroblasts and macrophages. **Aim.** The aim of the study was to investigate the role of MMP-1 activation, its tissue inhibitor TIMMP-1 and TGF- $\beta 1$ in blood in the development of myocardial fibrosis in locomotive train workers with arterial hypertension. **Material and methods.** 82 patients with arterial hypertension and 20 virtually healthy control subjects were examined. The patients of the analyzed groups underwent evaluation of the data of daily blood pressure monitoring, echocardiographic examination, based on which the types of left ventricular remodeling, the content of matrix metalloproteinase 1 and its tissue inhibitor activity, the level of transforming growth factor $\beta 1$ in blood serum were identified. Calculation of the volume fraction of interstitial collagen was performed. **Results and discussion.** The study established statistically significant signs of structural changes in the left ventricular myocardium, which primarily indicated its marked left ventricular hypertrophy against the background of arterial hypertension due to chronic pressure overload. Statistically significant increase of all levels of serum markers of collagen metabolism was revealed in patients with arterial hypertension in comparison with the control group. Patients with arterial hypertension have a restructuring of the intercellular matrix components and imbalance in the MMP-1/TIMMP-1 system characterized by a shift of the collagen balance towards fibrosis (increase of THF- $\beta 1$, TIMMP-1 level, decrease of MMP-1/TIMMP-1

ratio and increase of interstitial collagen volume fraction). Significant increase of interstitial collagen volume fraction index in the group of patients with arterial hypertension comparing to the control group also indirectly indicates high intensity of interstitial collagen genesis in myocardium of these patients. **Conclusion.** In arterial hypertension, serum levels of THF- β 1, MMP-1, and TIMMP-1 increase, which indirectly indicates an increase in myocardial collagen content.

Key words: arterial hypertension, heart remodeling, myocardial fibrosis, biomarkers of myocardial fibrosis, matrix metalloproteinase, tissue matrix metalloproteinase inhibitor, transforming growth factor β 1.

For reference: Mutalova EG, Alfukakha MMM. Specifics of the state of myocardium and profibrotic factors in the development of hypertensive heart. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 51-57.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).51-57.

Артериальная гипертензия (АГ) остается лидирующей причиной смерти в мире и одной из глобальных проблем мирового здравоохранения [1, 2]. Многочисленные исследования показали, что психосоциальный стресс, возможно, представляет собой ведущий фактор риска АГ. Предполагается, что продолжительное воздействие хронического стресса, а именно длительное психоэмоциональное напряжение, влияет на регуляцию артериального давления (АД) и в большей степени связано с увеличением заболеваемости АГ [3, 4]. Работники локомотивных бригад (РЛБ) – классические представители операторской профессии, которая сочетает высокие психологические требования, производственную нагрузку и приводит к изменению поведенческих факторов риска (ФР) [5, 6].

Поражение миокарда, вызванное артериальной гипертензией, проявляется изменением геометрии и массы миокарда, а также увеличением содержания в миокарде коллагена и фиброзной ткани. Рост внеклеточного матрикса из фактора компенсации на начальных стадиях заболевания становится важным фактором патогенеза, играя большую роль в нарушении наполнения левого желудочка (ЛЖ). Эти изменения рассматриваются как главная причина увеличения жесткости гипертрофированного миокарда, ведущего к развитию диастолической дисфункции ЛЖ (ДДФ ЛЖ) и сердечной недостаточности (СН) [7]. Избыточное накопление коллагена в миокарде является результатом нарушения баланса между протеолитическими ферментами: матриксными металлопротеиназами (ММП) и тканевыми ингибиторами матриксной металлопротеиназы (ТИММП), которые продуцируются различными типами клеток, в том числе фибробластами и макрофагами [8–15]. По некоторым данным у больных АГ, особенно с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), регистрируются пониженные уровни ММП-1, ММП-2 и ММП-9, а также повышение уровня ТИММП-1 в плазме крови, что коррелирует с диастолической дисфункцией ЛЖ и фиброзом [16, 17]. Установлено, что избыточная дегградация коллагена матриксными металлопротеиназами сопровождается развитием эксцентрической ГЛЖ с дилатацией желудочков [15, 18] и способствует развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ у больных АГ [19]. Таким образом, взаимодействие ММП и их регуляторов – ТИММП определяет активность фибротического процесса, и они могут использоваться в качестве сывороточных маркеров фиброза миокарда [16, 20]. Трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1) – клеточный медиатор, который оказывает разнонаправленное

действие на пролиферацию и дифференцировку клеток и таким образом регулирует иммунный ответ, апоптоз, фиброгенез [21]. Именно изоформа TGF- β 1 играет значительную роль при воспалении, ремоделировании и фиброзировании как сосудов, так и миокарда [22, 23].

Цель исследования – изучить роль активации ММП-1, ее тканевого ингибитора ТИММП-1 и TGF- β 1 в крови в развитии фиброза миокарда у работников локомотивных бригад с АГ.

Материал и методы. В исследование были включены 82 мужчины с АГ, средний возраст составил (43,2 \pm 5,1) года. Диагноз АГ устанавливался в соответствии с рекомендациями РКО [24]. Критерии включения в исследование: мужчины с эссенциальной АГ I–II стадии, 1–3-й степени, работающие на железнодорожном транспорте, возраст 20–55 лет; наличие информированного согласия. Критериями исключения явились симптоматическая АГ; нарушение ритма сердца высоких градаций; сахарный диабет; острые заболевания; хронические заболевания с функциональной недостаточностью органов и систем; отказ от участия в исследовании. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых добровольцев в возрасте (38,5 \pm 4,4) года.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли с помощью аппаратно-программного комплекса «Союз» (фирма ДМС «Передовые технологии», Россия). За сутки, а также отдельно за дневной и ночной периоды оценивали средние показатели САД, ДАД, пульсового АД и частоты пульса, их вариабельность, индексы нагрузки давлением, степень ночного снижения и утреннюю динамику АД. Состояние внутрисердечной гемодинамики исследовали методом эхокардиографии на аппарате HDI 5000 Sono CT («ALT Philips», США) по стандартной методике и из стандартных доступов; определяли конечный диастолический и систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки; массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux (1986) [25]. Индекс массы миокарда определяли по формуле: ИММЛЖ = ММЛЖ/ППТ, где ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ППТ – площадь поверхности тела определялась по таблице Dubois. Согласно Российским рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ (РКО, 2020) ГЛЖ определяли при ИММЛЖ >125 г/м² для мужчин. Типы геометрии ЛЖ выделяли в зависимости от ИММЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ. Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ вычисляли по формуле: ОТС = 2 ТЗСЛЖ/КДР, где ОТС – относи-

тельная толщина стенок ЛЖ; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; КДР – конечный диастолический размер ЛЖ. В норме ОТС составляет менее 0,42. Выделяли следующие типы геометрии ЛЖ для мужчин (ВНОК, 2010): нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ): ИММЛЖ <125 г/м², ОТС <0,42; концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ): ИММЛЖ <125 г/м², ОТС ≥0,42; концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ): ИММЛЖ >125 г/м², ОТС ≥0,42; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ): ИММЛЖ >125 г/м², ОТС <0,42. При оценке трансмитрального кровотока наличие диастолической дисфункции левого желудочка (ДДФ ЛЖ) по типу «замедленной релаксации» констатировалось при отношении Е/А менее 1, сочетающемся с увеличением времени изоволюмического расслабления ЛЖ более 110 мс и времени замедления раннего диастолического наполнения более 240 мс. ДДФ ЛЖ по «рестриктивному» типу устанавливалась в случае увеличения отношения Е/А более 1,6, сопровождавшегося укорочением фазы изоволюмического расслабления менее 70 мс и времени замедления раннего диастолического наполнения менее 150 мс.

Определение содержания активности матриксной металлопротеиназы 1 (ММП-1) и ее тканевого ингибитора 1 (ТИММП-1), уровня трансформирующего фактора роста β1 (ТФР-β1) в образцах сыворотки крови осуществляли с помощью коммерческой тест-системы Bender MedSystems (Австрия). Путем сопоставления результатов ЭКГ и ЭхоКГ производили расчет объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) в % по методике J. Shirani et al. [26] на основании общего вольтажа комплекса QRS (мм) в 12 стандартных отведениях, роста (м), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) (г): ОФИК = (1-1,3 × [общий QRS × рост] / ММЛЖ) × 100 [27]. Статистическая обработка результатов была выполнена с использованием программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Статистические данные представляли в виде среднearифметического значения и общего среднего (M±m). Корреляционный анализ количественных величин проводили с применением коэффициента корреляции Пирсона. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

При исследовании у пациентов с АГ выявлено статистически значимое повышение уровней всех

Таблица 1

Основные клинические показатели у пациентов с АГ

Table 1

Main clinical parameters in patients with AH

Параметр	Значение
Средний возраст, лет	48,1±4,6
Длительность АГ, лет	8,5±4,3
САД, мм рт.ст.	162,7±8,4
ДАД, мм рт.ст.	95,3±6,1
ИМТ, кг/м ²	31,4 ±2,6
Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, %	74
Курение, %	68

сывороточных маркеров обмена коллагена по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Данные представлены в табл. 2.

Уровень ТФР-β1, отражающий пролиферативную активность фибробластов при трансформации их в миофибробласты у больных АГ, был статистически значимо выше ($p = 0,003$), чем у лиц контрольной группы. При оценке уровня ММП-1, которая участвует в деградации коллагена, выявлено статистически значимое повышение у больных АГ (457,4 нг/мл; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Уровень ТИММП-1, который является естественным антагонистом ММП-1, составил у больных АГ (1842,1±286,2) нг/мл по сравнению с контрольной группой [(803,4±172,4) нг/мл; $p = 0,004$]. Были выявлены статистически значимые различия в показателях баланса коллагена (ММП-1/ТИММП-1) у больных АГ по сравнению с контрольной группой. Это говорит о том, что у пациентов с АГ интенсивность утилизации внеклеточного коллагена снижена и недостаточно уравнивает повышенный синтез коллагена, что приводит к избыточному фиброзу сердца. Как видно из табл. 2, показатели ОФИК у пациентов с АГ статистически значимо ($p < 0,01$) превышали таковые в контрольной группе. Таким образом, у больных АГ происходит перестройка компонентов межклеточного матрикса и нарушение равновесия в системе ММП-1/ТИММП-1, характеризующейся смещением баланса коллагена в сторону фиброза (повышение уровня ТФР-β1, ТИММП-1, снижение соотношения ММП-1/ТИММП-1 и увеличение ОФИК). Значительное увеличение показателя ОФИК в группе больных АГ относительно контрольной группы также косвенно свидетельствует о высокой интенсивности интерстициального коллагеногенеза в миокарде этих пациентов.

При проведении ЭхоКГ выявлена ДДФ ЛЖ по типу «замедленной релаксации» у 50 (61%) больных, «рестриктивный» тип – у 2 (2,4%) больных. Корреляционный анализ установил положительную связь уровней ТИММП-1 с толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу ($r = 0,49$; $p = 0,03$), а также с пиковой скоростью позднего наполнения правого желудочка ($r = 0,45$; $p = 0,02$). Было также установлено, что в группе больных с увеличенным ИММЛЖ уровень ТИММП-1 был достоверно выше, чем у

Таблица 2

Характеристика сывороточных маркеров обмена коллагена и ОФИК у больных АГ

Table 2

Characteristics of serum markers of collagen metabolism and volumetric fraction of interstitial collagen in AH patients

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Больные АГ (n=82)
ММП-1, нг/мл	63,96±5,02	457,4±34,2*
ТИММП-1, нг/мл	803,4±172,4	1842,1±186,2*
ММП-1/ТИММП-1	0,07±0,02	0,29±0,05*
ТФР-β1, нг/мл	5,92±0,85	31,6±5,81*
ОФИК, %	3,2±0,57	12,1±1,54*

Примечание: *p – уровень статистической значимости различий с группой контроля.

больных с нормальным ИММЛЖ. В группе больных с нормальной геометрией ЛЖ уровень ММП-1 достоверно выше, чем в группе больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ. Уровень ТФР- β 1 также демонстрировал более высокие показатели в группе больных с увеличенным ИММЛЖ. В группе, объединившей больных с концентрическим и эксцентрическим типами гипертрофии ЛЖ, по сравнению с больными, имеющими прогностически более благоприятные типы ремоделирования (больные с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ), содержание ММП-1 было достоверно ниже, а ее ингибитора – значимо выше. Содержание ТФР- β 1 было несколько выше, чем в группе больных с нормальной геометрией ЛЖ. В группе больных, имеющих признаки ДДФ ЛЖ, содержание ММП-1 и ее ингибитора было достоверно выше по сравнению с группой пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. При изучении связей сывороточных концентраций ММП-1, ее ингибитора и ТФР- β 1 с показателями суточного мониторинга АД были выявлены положительные корреляционные связи с большинством показателей, рассчитываемых по данным СМАД.

Исследования, в которых изучались механизмы развития ремоделирования сердца у больных АГ, демонстрируют, что развитие этого процесса вызвано дисбалансом между ММП и их ингибиторами. G.C. Koenig et al. (2012) [28] показали, что ММП-1 играет значимую роль в процессе ангиогенеза как утилизатор экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) у пациентов с инфарктом миокарда. На характер течения ремоделирования влияют объем поврежденного миокарда, выраженность воспаления, нагрузка на интактный миокард. Повышенное пульсовое АД, обусловленное снижением эластичности сосудов у больных АГ, строго ассоциируется с поражением органов-мишеней [29]. При АГ происходит утолщение среднего слоя стенки сосудов, уменьшение их просвета и увеличение содержания внеклеточного матрикса. Поэтому объяснимой представляется выявленная в нашем исследовании положительная корреляционная связь уровней ТИММП-1, тормозящего утилизацию коллагена, со значением пульсового АД, отражающего степень накопления коллагеновой ткани в сосудах, а также отрицательная корреляция между уровнем ТИММП-1 и величиной ДАД. Гипертонический индекс времени и нормированный индекс площади являются показателями количественной оценки величины нагрузки повышенным давлением, оказываемой на органы-мишени [30], и более точно, чем средние 24-часовые значения АД отражают гипертоническую нагрузку [31]. В нашем исследовании было установлено, что повышение значений индексов нагрузки давлением ассоциируется со снижением уровней ММП-1, что, вероятно, обусловлено снижением деградации коллагена в миокарде.

К настоящему времени многочисленные исследования продемонстрировали, что степень органных изменений при АГ положительно коррелирует с вариабельностью уровня АД независимо от его средних величин [32]. Выявленная в нашей

работе положительная связь значений вариабельности САД, пульсового АД с уровнями ТИММП-1 может указывать на то, что увеличение вариабельности связано со снижением деградации коллагена вследствие усиления ингибирования коллагеназы. По данным Фремингемского исследования, уровень ТИММП-1 положительно коррелирует с возрастом, мужским полом, индексом Кетле [33]. В ряде исследований показано, что активность ТИММП-1 является маркером баланса коллагена не только при сердечно-сосудистой патологии (в частности, при ИБС, АГ, ХСН), но и универсальным маркером фиброза ЭЦМ различных органов (например, почек) [34–37]. Установлено, что у больных, перенесших ИМ, повышенный сывороточный уровень ТИММП-1 ассоциируется с возрастанием на 39% риска сердечно-сосудистых осложнений [38].

Выявленное в нашей работе повышение уровня ТИММП-1 у больных с увеличенным ИММ ЛЖ свидетельствует о том, что масса миокарда увеличивается как за счет гипертрофии, так и вследствие увеличения содержания фиброзной ткани. В проведенном нами исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между уровнями ТИММП-1 и толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу. Наши данные свидетельствуют о том, что наличие у больных концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ ассоциируется с достоверно более высоким содержанием ингибитора ММП-1, которая в норме обеспечивает распад коллагена в миокарде.

Учитывая биологическую роль ММП-1 и ТИММП-1, можно предположить, что дисбаланс в этой системе ведет к нарушению структуры ЭЦМ миокарда, способствуя тем самым ремоделированию сердца и фиброзу миокарда. Подтверждением этому служит установленная нами умеренная теснота корреляционной взаимосвязи КДО ЛЖ и ТИММП-1 ($r=0,32$ и $0,33$; $p<0,05$), КСО и ТИММП-1 ($r=0,39$ и $0,41$; $p=0,05$) и достаточно выраженная теснота отрицательной корреляционной связи между ТИММП-1 и ФВ ЛЖ ($r = -0,40$ и $0,43$; $p=0,05$) у пациентов с АГ.

На основании полученных результатов F. Kuwaha et al. [39] сделан вывод, что ТФР- β 1, который инициирует развитие миокардиального фиброза при АГ, оказывает воздействие на развитие диастолической дисфункции путем повышения жесткости миокарда. Считается, что одним из путей реализации профиброгенного эффекта ТФР- β 1 является воздействие на систему ММП-1 и ее тканевого ингибитора. Во многих исследованиях было доказано, что ММП-1 и ее тканевой ингибитор 1-го класса имеют непосредственное отношение к ремоделированию миокарда ЛЖ при дилатационной кардиомиопатии, инфаркте миокарда, токсическом влиянии адриамицина на миокард, а также при перегрузке давлением при АГ. Считается, что при АГ дисбаланс комплекса ММП-1–ТИММП-1 происходит в сторону повышения содержания ТИММП-1 и снижения содержания ММП-1, что приводит к чрезмерному накоплению коллагена ЭЦМ и формированию реактивного фиброза миокарда [40].

Выводы. Таким образом, у работников локомотивных бригад с АГ выявлено повышенное содержа-

ние ТФР- β 1, ММП-1 и ТИММП-1 в сыворотке крови, которое коррелировало с некоторыми показателями СМАД, толщиной миокарда левого желудочка.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. The World Health Report: Reducing Risk, Promoting Healthy Life. – Geneva: World Health Organization, 2002. – 236 p.
2. Imbalance between matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling / M.M. Castro [et al.] // *Matrix. Biol.* – 2010. – Vol. 29 (3). – P.194–201. DOI: 10.1016/j.matbio.2009.11.005. Epub 2009 Dec 5.
3. Оганов, Р.Г. Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска? / Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2015. – № 3 (3). – С.60–67. DOI: 10.20996/1819-6446-2007-3-3-60-67.
4. Socioeconomic status, blood pressure progression, and incident hypertension in a prospective cohort of female health professionals / D. Conen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P.1378–1384. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp072.
5. Казидзева, Е.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их динамика у работников локомотивных бригад / Е.Н. Казидзева, И.Н. Сергунина, Ю.Л. Венивецова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2018. – № 17 (3). – С.53–58. – URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-53-58>
6. Цфасман, А.З. Профессия и гипертония: монография / А.З. Цфасман. – Москва: Эксмо, 2012. – 191 с.
7. Полозова, Э.И. Особенности структурно-геометрической перестройки левого желудочка у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией / Э.И. Полозова, Н.Н. Мамкина // *Ульяновский медико-биологический журнал.* – 2017. – № 4. – С.26–33. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8737.
8. Bonnans, C. Remodelling the extracellular matrix in development and disease / C. Bonnans, J. Chou, Z. Werb // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2014. – № 15 (12). – P.786–801. DOI: 10.1038/nrm3904.
9. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение / А.Г. Овчинников [и др.] // *Кардиология.* – 2017. – № 57 (2S). – С.367–382. – URL: <https://doi.org/10.18087/cardio.2393>
10. Franssen, C. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction / C. Franssen, A. González Miqueo // *Neth. Heart J.* – 2016. – Vol. 24 (4). – P.259–67. DOI: 10.1007/s12471-016-0812-z.
11. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease / D. Fan [et al.] // *Fibrogenesis Tissue Repair.* – 2012. – № 5. – P.15. DOI: 10.1186/1755-1536-5-15.
12. Spinale, F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function / F.G. Spinale // *Physiological Reviews.* – 2007. – Vol. 87 (4). – P.1285–342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007.
13. Tschope, C. New insights in (inter) cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction / C. Tschope, S. Van Linthout // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2014. – Vol. 11 (4). – P.436–444. DOI: 10.1007/s11897-014-0219-3.
14. Matrix Metalloproteinases in Essential Hypertension / E. Androulakis [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry.* – 2012. – № 12 (10). – P.1149–1158. DOI: 10.2174/1568026611208011149.
15. Spinale, F.G. Myocardial Matrix Remodeling and the Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function / F.G. Spinale // *Physiol. Rev.* – 2007 – Vol. 87. – P.1285–1342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007.
16. Lindsay, M.M. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension / M.M. Lindsay, P. Maxwell, F.G. Dunn // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40. – P.136–141. DOI: 10.1161/01.hyp.0000024573.17293.23.
17. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment / A.J. Zervoudaki [et al.] // *Hum. Hypertens.* – 2003. – Vol. 17. – P.119–124. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001518.
18. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling / Y.Y. Li [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2000. – Vol. 46. – P.214–224. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00003-1.
19. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure / B. López [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P.89–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.077.
20. Структурно-функциональные изменения сердца и артерий и их связь с металлопротеиназной активностью в крови у больных артериальной гипертензией / Ф.М. Хежева [и др.] // *Артериальная гипертензия.* – 2010. – Т. 16, № 2. – С.202–207.
21. Wynn, T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T.A. Wynn // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 214 (2). – P.199–210. DOI: 10.1002/path.2277.
22. Анализ уровня трансформирующего фактора роста β 1 при хронической сердечной недостаточности / Л.П. Воронина [и др.] // *Астраханский медицинский журнал.* – 2018. – № 3 (13). – С.9–15. DOI 10.17021/2018.13.3.9.15.
23. TGF- β 1 affects cell-cell adhesion in the heart in an NCAM1-dependent mechanism / M.A. Ackermann [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2017. – Vol. 112. – P.49–57. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.08.015.
24. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. – Москва, 2020. – 136 с. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
25. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements / R.B. Devereux [et al.] // *J. Am. Coll.* – 1984. – Vol. 4, № 6. – P.1222–1230. DOI: 10.1016/s0735-1097(84)80141-2.
26. Shirani, J. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of patients with chronic heart failure / J. Shirani, R. Pick, Y. Quo // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 69. – P.1502. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90914-k.
27. Kwong, R.Y. Infarct haemorrhage detected by cardiac magnetic resonance imaging: are we seeing the latest culprit in adverse left ventricular remodeling / R.Y. Kwong, M.A. Pfeffer // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, № 12. – P.1431–1433. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp193.
28. MT1-MMP-dependent remodeling of cardiac extracellular matrix structure and function following myocardial infarction

- / G.C. Koenig [et al.] // Am. J. Pathol. – 2012. – № 180 (5). – P.1863–1878. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.01.022.
29. Протасов, К.В. Сосудистый возраст и сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии / К.В. Протасов, Д.А. Синкевич, О.В. Федоришина // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 17 (5). – P.448–453. – URL: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2011-17-5-448-453>
 30. Крюков, Н.Н. Особенности взаимосвязи между N-терминальным промозговым натрийуретическим пептидом и показателями суточного мониторирования артериального давления у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Н.Н. Крюков, И.В. Губарева // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22 (3). – С.263–273. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-263-273.
 31. ESH guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure // Monitoring J. Hypertens. – 2008. – № 26. – P.505–1530. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328308da66.
 32. Оценка взаимосвязи мозгового натрийуретического пептида и показателей суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью / А.У. Костоева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 3. – С.311–315. – URL: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010-16-3-311-315>
 33. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study / J. Sundstrom [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25, № 17. – P.1509–1516. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.05.029.
 34. Androulakis, E. The Role of Matrix Metalloproteinases in Essential Hypertension / E. Androulakis [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2012. – № 12 (10). – P.1149–1158. DOI: 10.2174/1568026611208011149.
 35. Fan, D. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease / D. Fan [et al.] // Fibrogenesis Tissue Repair. – 2012. – № 5. – P.15. DOI: 10.1186/1755-1536-5-15.
 36. Маркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса и методы их исследования / Е.В. Туш [и др.] // Современные технологии в медицине – 2019. – № 11 (2). – С.133–149. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.20.
 37. Imbalance between matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling / M.M. Castro [et al.] // Matrix. Biol. – 2010. – Vol. 29 (3). – P.194–201. DOI: 10.1016/j.matbio.2009.11.005.
 38. Usefulness of plasma tissue inhibitor of metalloproteinases as markers of prognosis after acute myocardial infarction / D. Kelly [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 106 (4). – P.477–482. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.060.
 39. Kuwahara, F. Transforming growth factor- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats / F. Kuwahara, H. Kai, K. Tokuda // Circulat. – 2002. – № 106 (1). – P.130–138. DOI: 10.1161/01.cir.0000020689.12472.e0.
 40. Laviades, C. Abnormalities of the Extracellular Degradation of Collagen Type I in Essential Hypertension / C. Laviades, N. Varo, J. Fernandez // Circulat. – 1998. – № 98. – P.535–540. DOI: 10.1161/01.cir.98.6.535.
- hypertensive vascular remodeling. Matrix Biol. 2010; 29 (3): 194–201. DOI: 10.1016/j.matbio.2009.11.005
3. Oganov RG, Pogosova GV. Stress: chto my znaem segodnya ob etom faktore riska? [Stress: What Do We Know About This Risk Factor Today?]. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2007; 3: 60-67. DOI: 10.20996/1819-6446-2007-3-3-60-67.
 4. Conen D, et al. Socioeconomic status, blood pressure progression, and incident hypertension in a prospective cohort of female health professionals. Eur Heart J. 2009; 30: 1378–1384. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp072.
 5. Kazidaeva EN, Sergunina IN, Venevceva YuL. Faktory riska serdechno-sosudistyh zabolevanij i ih dinamika u rabotnikov lokomotivnyh brigad [Risk factors of cardiovascular diseases and their dynamics among workers of locomotive brigades]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2018; 17(3): 53-58. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-3-53-58.
 6. Cfasman AZ. Professiya i gipertoniya: monografiya [Profession and hypertension: monograph]. Moskva: Eksmo [Moscow: Eksmo]. 2012; 191 p.
 7. Polozova EI, Mamkina NN. Osobennosti strukturno-geometricheskoj perestrojki levogo zheludochka u bol'nyh s metabolicheskim sindromom i arterial'noj gipertenziej [Features of structural and geometric rearrangement of the left ventricle in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension]. Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal [Ulyanovsk medical and biological journal]. 2017; 4: 26-33. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8737.
 8. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014; 15 (12): 786-801. DOI: 10.1038/nrm3904
 9. Ovchinnikov AG, et al. Disfunkciya levogo zheludochka pri gipertonicheskom serdce: sovremennyy vzglyad na patogenez i lechenie [Dysfunction of the left ventricle in hypertensive heart: a modern view of the pathogenesis and treatment]. Kardiologiya [Cardiology]. 2017; 57 (2S): 367-382. DOI: 10.18087/cardio.2393.
 10. Franssen C, González Miqueo A. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. Neth Heart J. 2016; 24 (4): 259–267. DOI: 10.1007/s12471 016 0812 z.
 11. Fan D, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. Fibrogenesis Tissue Repair. 2012; 5: 15. DOI: 10.1186/1755-1536-5-15.
 12. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. Physiological Reviews. 2007; 87 (4): 1285–1342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007.
 13. Tschope C, Linthout Van S. New insights in (inter) cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction. Curr Heart Fail Rep. 2014; 11 (4): 436–444. DOI: 10.1007/s11897 014 0219 3.
 14. Androulakis E, et al. Matrix Metalloproteinases in Essential Hypertension. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2012; 12 (10): 1149–1158. DOI: 10.2174/1568026611208011149
 15. Spinale FG. Myocardial Matrix Remodeling and the Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function. Physiol Rev. 2007; 87: 1285–1342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007.
 16. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. Hypertension. 2002; 40: 136–141.
 17. Zervoudaki AJ, et al. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment. Hum Hypertens. 2003; 17: 119–124. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001518.

REFERENCES

1. World Health Organization. The World Health Report: Reducing Risk, Promoting Healthy Life. Geneva. 2002; 236 p.
2. Castro MM, et al. Imbalance between matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinases in

18. Li YY, et al. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. *Cardiovascular Research*. 2000; 46: 214–224. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00003-1.
19. López B, et al. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 89–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.077.
20. Hezheva FM, et al. Strukturno-funkcional'nye izmeneniya serdca i arterij i ih svyaz' s metalloproteinaznoj aktivnost'yu v krvi u bol'nyh arterial'noj gipertenziej [Structural and functional changes in the heart and arteries and their relationship with metalloproteinase activity in the blood in patients with arterial hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*. 2010; 16 (2): 202-207.
21. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008; 214 (2): 199–210. DOI: 10.1002/path.2277.
22. Voronina LP, et al. Analiz urovnya transformiruyushchego faktora rosta $\beta 1$ pri hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Analysis of the level of transforming growth factor $\beta 1$ in chronic heart failure]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal [Astrakhan medical journal]*. 2018; 3 (13): 9–15. DOI 10.17021/2018.13.3.9.15
23. Ackermann MA, et al. TGF- $\beta 1$ affects cell-cell adhesion in the heart in an NCAM1-dependent mechanism. *J Mol Cell Cardiol*. 2017; 112: 49-57. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.08.015.
24. Klinicheskie rekomendacii [Clinical guidelines]. *Arterial'naya gipertenziya u vzroslyh [Arterial hypertension in adults]*. Moskva [Moscow]. 2020; 136 p. https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
25. Devereux RB, et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll*. 1984; 4 (6): 1222–1230. DOI: 10.1016/s0735-1097(84)80141-2.
26. Shirani J, Pick R, Quo Y. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1992; 69: 1502. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90914-k.
27. Kwong RY, Pfeffer MA. Infarct haemorrhage detected by cardiac magnetic resonance imaging: are we seeing the latest culprit in adverse left ventricular remodeling. *Eur Heart J*. 2009; 12 (30): 1431–1433. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp193.
28. Koenig GC. MT1-MMP-dependent remodeling of cardiac extracellular matrix structure and function following myocardial infarction. *Am J Pathol*. 2012; 180 (5): 1863-1878. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.01.022.
29. Protasov KV, Sinkevich DA, Fedorishina OV. Sosudistyy vozrast i serdechno-sosudistoe remodelirovanie pri arterial'noj gipertenzii [Vascular age and cardiovascular remodeling in arterial hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*. 2011; 17 (5): 448-453. DOI: 10.18705/1607-419X-2011-17-5-448-453.
30. Kryukov NN, Gubareva IV. Osobennosti vzaimosvyazi mezhdru N terminal'nym promozgovym natrijoreticheskim peptidom i pokazatelyami sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya u muzhchin srednego vozrasta s arterial'noj gipertenziej i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Peculiarities of the relationship between the N-terminal promoter natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in middle-aged men with arterial hypertension and chronic heart failure]. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*. 2016; 22 (3): 263–273. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-263-273.
31. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008; 26 (8): 1505-1526. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328308da66.
32. Kostoeva AU, et al. Ocenka vzaimosvyazi mozgovogo natrijoreticheskogo peptida i pokazatelej sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya u bol'nyh gipertonicheskoy bolezn'yu [Assessment of the relationship between brain natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in hypertensive patients]. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*. 2010; 3 (16): 311-315. DOI: 10.18705/1607-419X-2010-16-3-311-315.
33. Sundstrom J, et al. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study. *Eur Heart J*. 2004; 17 (25): 1509–1516. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.05.029.
34. Androulakis E, et al. The Role of Matrix Metalloproteinases in Essential Hypertension. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2012; 12 (10): 1149–1158. DOI: 10.2174/1568026611208011149.
35. Fan D, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012; 5: 15. DOI: 10.1186/1755-1536-5-15.
36. Tush EV, et al. Markery sostoyaniya ekstracelulyarnogo matriksa i metody ih issledovaniya [Markers of the state of the extracellular matrix and methods of their research]. *Sovremennyye tekhnologii v medicine [Modern technologies in medicine]*. 2019; 11 (2): 133–149. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.20.
37. Castro MM, et al. Imbalance between matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling. *Matrix Biol*. 2010; 29 (3): 194–201. DOI: 10.1016/j.matbio.2009.11.005.
38. Kelly D, et al. Usefulness of plasma tissue inhibitor of metalloproteinases as markers of prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010; 106 (4): 477–482. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.060.
39. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K. Transforming growth factor- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulat*. 2002; 106 (1): 130-138. DOI: 10.1161/01.cir.0000020689.12472.e0.
40. Laviades C, Varo N, Fernandez J. Abnormalities of the Extracellular Degradation of Collagen Type I in Essential Hypertension. *Circulat*. 1998; 98: 535-540. DOI: 10.1161/01.cir.98.6.535