

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ  
С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД И  
ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ  
ФОРМОЙ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ**

Ф.М. Хежева, Г.А.Ткачев, А.И. Пшеницин, Ф.З.Бабаев, В.Е. Волков, В.П.  
Масенко, Н.А. Мазур

Российская медицинская академия последипломного образования МЗ и СР  
РФ, Москва, ректор – акад. РАМН Л.К. Мошетова

***Резюме.** В статье изложены результаты изучения взаимосвязи между сывороточными маркерами миокардиального и сосудистого фиброза (матриксная металлопротеиназа), тканевым ингибитором металлопротеиназы-1 (ММП-1) и показателями суточного мониторинга артериального давления. Дана оценка динамики этих ферментов на фоне 3-х месяцев лечения верапамилом и соталолом больных артериальной гипертензией и пароксизмальной формой мерцательной аритмии.*

***Ключевые слова:** артериальная гипертония, фибрилляция предсердий, мониторинг артериального давления, гипотензивная терапия, металлопротеиназа.*

Перспективные исследования последних лет показывают, что прогноз при гипертонической болезни (ГБ) во многом определяется степенью вовлечения в патологический процесс органов - «мишеней» и в первую очередь сердца. Изменения миокарда, вызванные гипертонией в недавнем прошлом объединяли под названием «гипертоническое сердце» [2]. Морфологически такие изменения проявляются изменением геометрии и массы миокарда, а так же увеличением содержания в миокарде коллагена и фиброзной ткани. Доказано, что у больных с гипертонической болезнью гипертрофия левого желудочка сопровождается избыточным накоплением фибриллярного коллагена в интерстиции [22]. Данные изменения получили название реактивного или

добавочного фиброза, возникающего вследствие изменения нагрузки на сердечную мышцу с увеличением силы сокращения и соответствующим уплотнением коллагеновой сети. Реактивный фиброз необходим для адекватной передачи развиваемого усилия на находящуюся в полостях сердца кровь [1]. Рост внеклеточного матрикса из фактора компенсации на начальных стадиях заболевания становится важным фактором патогенеза, играя большую роль в нарушении заполнения левого желудочка (ЛЖ) [9]. В работах V.E. Smith et al. [17] была доказана прямая связь между содержанием фибриллярного коллагена и жесткостью миокарда. Помимо гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) был обнаружен периваскулярный фиброз и утолщение среднего слоя мелких артерий, что ведет к снижению коронарного резерва [15]. В наше время эти изменения оцениваются как главная причина увеличения жесткости гипертрофированного миокарда, ведущая к развитию сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией (АГ).

Всякое изменение структуры внеклеточного матрикса означает нарушение устойчивого баланса между скоростями синтеза белков и их распада. В расщеплении коллагена основная роль принадлежит протеолитическому ферменту металлопротеиназе, относящейся к группе катепсинов, подгруппе коллагеназ. Металлопротеиназа - высокоспецифическая протеиназа, обнаруженная во многих тканях, катализирует начало распада коллагена в физиологических условиях. Высокая специфичность коллагеназы обусловлена узкой субстратной специфичностью: она гидролизует в некоторых белках строго определенные пептидные связи. Внутритканевые коллагеназы вызывают утилизацию более 40% нового коллагена в различных тканях [13]. При повреждении тканей, а так же под влиянием ряда факторов (некоторых гормонов, токсинов, иммунных комплексов и др.) происходит выход матриксных металлопротеиназ (ММП) из клеток. Это наблюдается как при физиологических, так и при патологических состояниях и в ряде случаев сопровождается локальным повышением протеолитической активности.

Выяснить роль MMP в метаболизме внеклеточного матрикса в норме и, особенно, в развитии многих патологических состояний возможно только с привлечением имеющихся сведений о свойствах тканевых ингибиторов (TIMP), регулирующих ферментативную активность MMP [14]. Необходимым условием нормального протекания физиологических процессов является поддержание равновесия между активностью MMP-1 и ее ингибитора.

Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1) – это гликопротеин с молекулярным весом 28,5 kDa, который относится к семейству цинк-зависимых энзимов, известен как металлопротеиназный ингибитор-1, ингибитор коллагеназы фибробластов.

В последнее время в немногочисленных зарубежных исследованиях изучались механизмы действия MMP-1 и TIMP-1 у больных гипертонией. Результаты этих работ свидетельствуют о том, что у больных артериальной гипертонией, по сравнению со здоровыми людьми, сывороточные уровни MMP-1 понижены, а уровни TIMP-1 повышены.

Важными представляются работы, в которых оценивалось ремоделирование сосудов при гипертонии [8, 10, 11, 15, 17]. H.D. Intengan et al. [10], изучавшие механизмы сосудистого ремоделирования, показали, что последнее крупных и мелких артерий ведет к развитию и усугублению гипертонии. В процессе развития фиброза сосудов происходит накопление коллагена, фибронектина и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки, что является решающим фактором сосудистого ремоделирования при гипертонии. Эти изменения метаболизма вызваны дисбалансом между матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами. Jackson et al. [11] показали, что MMP-1 играет значимую роль в процессе ангиогенеза как утилизатор экстрацеллюлярного матрикса. Кроме утилизации матрикса, как полагают исследователи, MMP продуцируют белковые фрагменты, тормозящие процессы ангиогенеза. R. Forough et al. [6] продемонстрировали, что ингибирование активности матриксных металлопротеиназ посредством увеличенной выработки TIMP-1 обуславливает развитие гиперплазии интимы сосудов. В

дальнейшем в работе Forough (1998) было доказано, что TIMP-1 вызывает аккумуляцию эластина за счет уменьшения его деградации, не влияя на его синтез [7]. Авторы предположили, что эластин интимы сосудов оказывает ингибирующее действие на гиперплазию интимы. Обобщив эти данные, они сделали вывод о том, что увеличение концентрации TIMP-1 вызывает снижение уровня активности MMP, в результате увеличивается аккумуляция эластина который, в свою очередь, замедляет развитие гиперплазии интимы.

При изучении влияния медикаментозного воздействия на регресс ГЛЖ крайне важно оценивать чем обусловлено уменьшение массы левого желудочка: нормализацией гистоархитектоники с уменьшением выраженности фиброзных изменений или уменьшением размеров миоцитов с увеличением относительного содержания коллагена, жесткости миокарда ведущих впоследствии к снижению сократительной функции. В связи с этим современные исследователи, изучающие регресс ГЛЖ на фоне терапии стали проводить оценку гистоархитектоники миокарда [16].

В настоящее время в проведенных исследованиях было обнаружено, что на выраженность фиброзных изменений оказывают действие ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальциевых каналов, индапамид [4, 20, 23]. Но результаты исследований, в которых изучалось влияние гипотензивной терапии на уровни MMP неоднозначны. Наряду с имеющимися данными о повышении активности MMP после лечения ИАПФ [12] в литературе встречаются сведения о снижении активности фермента под действием ИАПФ, антагонистов Ca, а так же статинов и кортикостероидов [5, 19, 21, 24, 25].

Целью данного исследования было изучение взаимосвязи между сывороточными маркерами миокардиального и сосудистого фиброза [матриксная металлопротеиназа-1 (MMP-1), тканевым ингибитором металлопротеиназы-1 (TIMP-1)] и показателями суточного мониторирования артериального давления, а так же, оценка динамики этих ферментов на фоне 3-х

месяцев лечения верапамилом и соталолом у больных артериальной гипертензией и пароксизмальной формой мерцательной аритмии.

### **Материалы и методы**

В исследование были включены 39 больных с артериальной гипертензией и пароксизмальной формой мерцательной аритмии после перерыва в лечении гипотензивными препаратами в течении 1 недели (19 мужчин и 20 женщин) со средним возрастом  $61,33 \pm 1,05$  лет (от 36 до 79 лет), средним клиническим АД  $158,3/93,9$  мм рт.ст. АГ 1 степени была 51% случаев, 2 – в 43,6%, 3 - в 5,13%. Длительность АГ составляла  $12,05 \pm 2,78$  лет (от 2 до 50 лет). Частота приступов ПМА колебалась у больных от ежедневных до 2 раз в месяц, продолжительность приступов от нескольких минут до 24 часов. Критериями исключения являлись постоянные формы нарушения ритма сердца, ИБС, пороки сердца, гипертиреозидизм, сахарный диабет, тяжелые поражения органов (в том числе хронические обструктивные бронхолегочные заболевания, заболевания печени, онкологические и ревматические болезни), а также состояния, при которых противопоказан прием антагонистов кальциевых каналов и  $\beta$ -блокаторов.

После этапа тщательного обследования назначался один из препаратов – верапамил-ретард (в суточной дозе 240-480 мг) или соталол (в суточной дозе 160-320 мг). Группу больных, принимавших верапамил, составили 19 (8 мужчин и 11 женщин) со средним клиническим АД  $161/95$  мм.рт.ст. В группу больных, получавших соталол вошли 20 (11 мужчин и 9 женщин) пациентов со средним клиническим АД  $156/93$  мм.рт.ст. Лечение этими препаратами продолжалось 3 месяца. Все больным приглашались в течении первых 5 дней ежедневно, затем 1 раз в 2 недели. На каждом визите оценивалось клиническое состояние, определялись показатели гемодинамики (АД, ЧСС), регистрировалось ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. Всем пациентам в начале исследования, а так же после 3-х месяцев лечения выполнялось суточное мониторирование АД (СМАД) и в тот же день определялись сывороточные концентрации MMP-1 и TIMP-1.

Содержание сывороточного уровня MMP-1 и TIMP-1 определялось иммуноферментными методами ELISA с моноклональными антителами к MMP-1 и TIMP-1 человека с помощью наборов “Biotrak” (фирма “Amersham Biosciences”) и “Biosource international” соответственно. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли по стандартной методике с помощью аппаратно-програмного комплекса «Союз» (фирма “ДМС-Передовые технологии”, Россия). За сутки, а также отдельно за дневной и ночной периоды исследования оценивали средние показатели систолического (САД<sub>24</sub>, САД<sub>д</sub>, САД<sub>н</sub>), диастолического (ДАД<sub>24</sub>, ДАД<sub>д</sub>, ДАД<sub>н</sub>), пульсового (ПАД<sub>24</sub>, ПАД<sub>д</sub>, ПАД<sub>н</sub>) артериального давления и частоты пульса (ЧСС<sub>24</sub>, ЧСС<sub>д</sub>, ЧСС<sub>н</sub>), показатели среднего давления (СрАД<sub>24</sub>, СрАД<sub>д</sub>, СрАД<sub>н</sub>), индексы измерений, времени, площади нагрузки повышенным систолическим и диастолическим давлением (ИИСАД, ИИДАД, ИВСАД, ИВДАД, ИПСАД, ИПДАД) и вариабельность АД (ВАР САД, ВАР ДАД), степень ночного снижения САД и ДАД (СНС САД, СНС ДАД), утреннюю динамику АД по величине утреннего подъема (УП САД, УП ДАД) и скорости утреннего подъема (СУП САД, СУП ДАД). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ STATISTICA (6.0). Корреляционный анализ производился непараметрическим методом по Спирману, динамика ферментов на фоне лечения оценивалась критерием Вилкоксона для парных сравнений.

### **Результаты и обсуждение**

Изначально было обследовано 42 больных. Однако после получения значений концентраций ферментов было решено не включать в результаты исследования значения уровней ферментов 3-х больных. У этих последних показатели MMP-1 были в 3 раза выше средних значений и не коррелировали с уровнем TIMP-1. Динамика их на фоне лечения отличалась от динамики ферментов других пациентов, что, вероятно, было обусловлено наличием не

диагностированных заболеваний, которые вызывали резкое повышение активности ММР-1.

При исследовании связей между уровнями ферментов и такими клиническими показателями как возраст, значения клинического САД и ДАД, длительность АГ, тяжесть мерцательной аритмии, индекс массы тела, тазобедренный индекс не было выявлено корреляционных зависимостей.

Между концентрациями ММР-1, ТИМР-1 и показателями СМАД были найдены следующие корреляционные зависимости: прямые корреляционные связи между уровнями содержания ингибиторов ММР-1 с суточным пульсовым давлением (ПАД24), его вариабельностью (ВАРПАД24), степенью ночного снижения ЧСС (СНСЧСС). Также отмечена обратная корреляционная зависимость ТИМР-1 со средненочным уровнем ЧСС (ЧССн). То есть чем выше были показатели ингибитора металлопротеиназы-1, тем больше были значения ряда показателей СМАД. В то же время уровень содержания металлопротеиназы-1 обратно коррелировал с показателями нагрузки диастолическим давлением индексами нагрузки (индексом измерений-ИИ, индексом времени-ИВ, индексом площади – ИП). Следовательно, чем ниже были сывороточные уровни ММР-1, тем выше оказались индексы нагрузки давлением. Кроме того, установлено, что чем выше уровень содержания ТИМР-1, тем ниже была ЧСС в ночное время и выше степень ее ночного снижения (табл. 1).

После получения этих результатов вся группа больных была разделена на 2 подгруппы в зависимости от средних уровней САД и ДАД ночью и днем в соответствии с классификацией по программе Dabl [25]. В первую подгруппу вошли 19 больных с мягкой формой АД (САДд=141-156, ДАДд=91-100, САДн=126-135, ДАДн=76-85 мм.рт.ст.). Вторую – составили 23 больных с умеренной и тяжелой степенью АГ (САДд $\geq$ 156, ДАДд $\geq$ 101, САДн $\geq$ 136, ДАДн $\geq$ 86 мм.рт.ст.). Затем в этих подгруппах так же были проанализированы связи между показателями СМАД и значениями содержания фермента и его ингибитора. В 1 подгруппе была найдена лишь обратная связь между уровнями

ММР-1 и ЧСС днем ( $r=-0,426$ ,  $p=0,042$ ). Во 2 – были обнаружены положительные связи ТМР-1 со значениями пульсового АД за 24 часа (рис.1), пульсового АД в ночные часы, вариабельностью пульсового АД за 24 часа.

Найденные корреляционные связи были сильнее аналогичных связей в общей группе, но разница между коэффициентами корреляций была не достоверной (табл.2). В то же время была найдена обратная связь между уровнями ММР-1 и значениями ДАД в ночные часы (табл.2). С высокой степенью достоверности ( $p<0,01$ ) были отмечены прямые связи концентраций ММР-1 со степенью ночного снижения САД (СНС САД) и ДАД (СНС ДАД) (рис. 2 и 3).

В этой подгруппе, так же как и в общей группе имелась обратная связь между содержанием ММР-1 и индексами нагрузки (индексом измерений, индексом времени), которая оказалась более сильной, чем в общей группе, но различия между этими коэффициентами корреляции были статистически незначимы.

Содержание сывороточных концентраций ММР-1 и ее ингибитора до и после лечения в группах верапамила и соталола не претерпело каких-либо существенных и достоверных изменений. Анализ всех данных двух групп так же не выявил значимых динамических изменений в их содержании (табл. 3).

Как уже отмечалось, повышение уровней ТМР-1 опосредовано (ингибируя активность ММР-1 ведет к снижению утилизации коллагена сосудистой стенки, увеличению ее ригидности, уменьшению эластичных свойств сосудов. В данном исследовании эти изменения сопровождалось увеличением пульсового АД, его вариабельности, степени ночного снижения ЧСС и уменьшением ЧСС в ночные часы. Индексы нагрузки давлением, отражающие стабильность повышенных его цифр имели более тесную связь с уровнем самой ММР-1. При этом, чем выше были индексы нагрузки давлением, тем ниже оказалась активность ММР-1. С повышением степени АГ эта обратная связь становилась сильнее.

У больных с умеренной и тяжелой степенью АГ повышение ММР активности с высокой достоверностью сопровождалось увеличением степени ночного снижения САД и ДАД, то есть чем больше снижались цифры АД в ночное время, тем выше была активность ММР-1.

После 3-х месяцев лечения верапамилом и соталолом ни в одной из групп значимой динамики ферментов выявлено не было. Следует отметить, что в исследовании С.Laviades [21], продемонстрировавшем наличие положительной динамики ферментов (повышение активности ММР-1 и снижение уровней TIMP-1) при использовании ИАПФ (лизиноприл), продолжительность лечения составила 1 год.

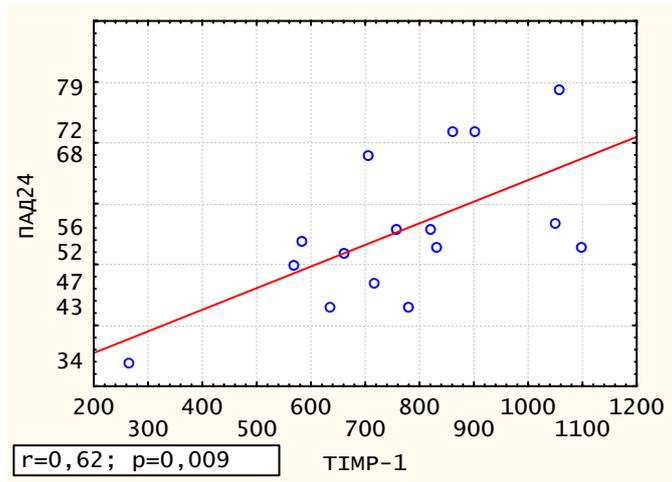
Таким образом, возможно более адекватная оценка изменений ферментов на фоне приема антигипертензивных препаратов может быть выполнена при продолжительности лечения не менее 6-12 месяцев. Для выяснения причин полученных нами противоречивых результатов необходимо проведение в дальнейшем дополнительных комплексных исследований.

Таблица 1

**Результаты корреляционного анализа ряда показателей СМАД с сывороточными маркерами миокардиального и сосудистого фиброза (n=39)**

Показатели СМАД (M±m)	MMP-1(ng/ml) (M±m=9,33±1,52)	TIMP-1(ng/ml) (M±m=757,44±6,63)
ПАД24 (53,38±1,73)	r = 0,271 p > 0,05	r = 0,352 p = 0,041
ВАРПАД24 (10,57±0,69)	r = -0,105 p > 0,05	r = 0,331 p = 0,034
СНС ЧСС (18,9±2,08)	r = 0,072 p > 0,05	r = 0,329 p = 0,043
ЧССн (59,74±1,09)	r = -0,232 p > 0,05	r = -0,412 p = 0,009
ИИДАДн (53,64±3,96)	r = -0,331 p = 0,036	r = -0,166 p > 0,05
ИВДАДн (58,12±4,12)	r = -0,345 p = 0,031	r = -0,138 p > 0,05
ИПДАДн (118,97±9,8)	r = -0,314 p = 0,049	r = -0,222 p > 0,05

Примечание: r - коэффициент корреляции; p – достоверность различий



*Рис.1 Корреляционная зависимость уровней TIMP-1 и PAD24 у больных с умеренной и тяжелой степенью артериальной гипертензии (n=16).*

**Результаты корреляционного анализа ряда показателей СМАД с сывороточными маркерами миокардиального и сосудистого фиброза у больных с умеренной и тяжелой степенью артериальной гипертензии (n=16)**

Показатели СМАД (M±m)	MMP-1(ng/ml) (M±m=11,2±1,07)	TIMP-1(ng/ml) (M±m=803,5±5,67)
ПАД <sub>24</sub> (64,71±2,82)	r = 0,362 p > 0,05	r = 0,621 p = 0,009
ВАРПАД <sub>24</sub> (10,97±0,78)	r = -0,201 p > 0,05	r = 0,519 p = 0,039
ПАД <sub>н</sub> (55,83±1,95)	r = 0,293 p > 0,05	r = 0,677 p = 0,005
ДАД <sub>н</sub> (78,33±1,07)	r = -0,536 p = 0,039	r = 0,321 p > 0,05
СНС САД (13±0,9)	r = 0,682 p = 0,003	r = 0,017 p > 0,05
СНС ДАД (17,93±0,71)	r = 0,681 p = 0,003	r = 0,139 p > 0,05
ИИДАД <sub>н</sub> (7±4,7)	r = -0,576 p = 0,0193	r = -0,23 p > 0,05

ИВДАДн (64,39±5,15)	r = -0,576 p = 0,0193	r = -0,23 p > 0,05
------------------------	--------------------------	-----------------------

Примечание: r - коэффициент корреляции; p – достоверность различий

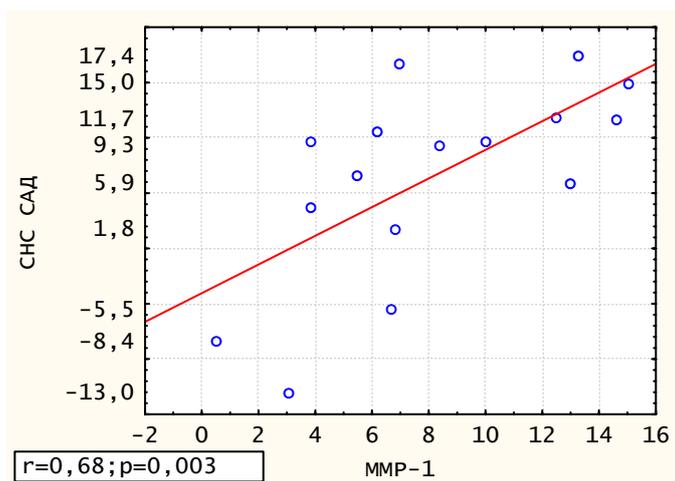


Рис.2 Корреляционная зависимость уровней MMP-1 и СНС САД у больных с умеренной и тяжелой степенью артериальной гипертензии (n=16).

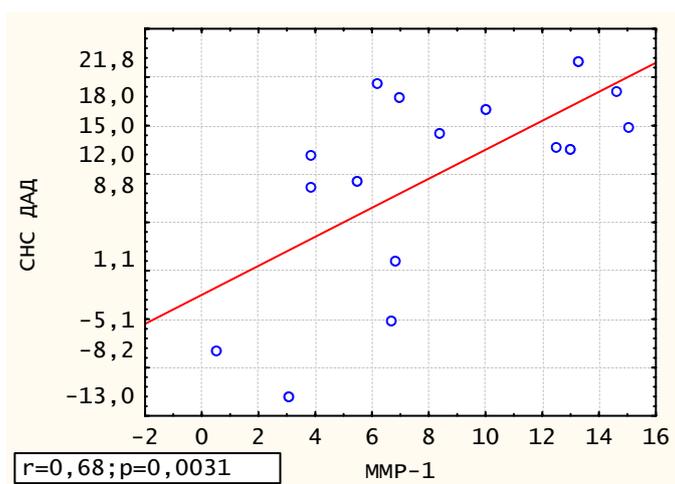


Рис.3 Корреляционная зависимость уровней MMP-1 и СНС ДАД у больных с умеренной и тяжелой степенью артериальной гипертензии (n=16).

Таблица 3

**Динамика MMP-1 и TIMP-1 на фоне 3-х месяцев лечения гипотензивной терапией у больных артериальной гипертонией и пароксизмальной мерцательной аритмией**

Группы	MMP-1(ng/ml)(M±m)			TIMP-1(ng/ml)(M±m)		
	до	После лечения	p	до	после	p
Верапамил (n=19)	9,82±1,41	9,11±1,45	0,472	797,62±6,67	815,88±5,24	0,687
Соталол (n=20)	8,87±1,65	9,77±1,41	0,41	719,26±6,43	760,59±6,73	0,52
Общая группа (n=39)	9,33±1,52	9,45±1,41	0,86	757,44±6,63	787,52±6,03	0,47

Примечание: p – достоверность изменений в динамике лечения (при p>0,05 различие групп в динамике отсутствует).

# **INTERRELATION OF METALLOPROTEINASE BLOOD ACTIVITY WITH INDICES OF DAILY MONITORING AND INFLUENCE OF HYPOTENSIVE THERAPY ON ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND WITH PAROXYSMAL FORM OF FIBRILLATION**

G.A. Hezheva, G.A. Tkachev, A.I. Pshenitsin, F.Z. Babaev, V.E. Volkov, V.P.  
Masenko, N.A. Mazur

Russian medical academy of postgraduate education

The results of interrelation between serum markers of myocardial and vascular fibrosis (matrix metalloproteinase), tissue inhibitors of metalloproteinase – 1 and daily monitoring signs are presented in this article. The evaluation of these ferments against a background of 3 months treatment by verapamil and sotalol in patients with arterial hypertension and with paroxysmal form of fibrillation was given.

## **Литература**

1. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца // Кардиология. – 2000. – №9. – С.78-90.
2. Мазур Н.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией. – Москва: медпрактика, 2003. – С.13-16.
3. Чазов Е.И., Чазова И.Е. Руководство по артериальной гипертонии. – М.: медиа медика, 2005. – С. 324-341.
4. Briest W., Holzl A., Rassel B., et al. Cardiac remodeling after long term norepinephrine treatment in rats // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 52. – P. 265-273.
5. Brilla G. Regression of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: diverse effects of various antihypertensive drugs // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol. 46, № 2. – P.324-331.

6. Forough R., Koyama N., Hasenstab D. et al. Overexpression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 inhibits vascular smooth muscle cell functions in vitro and vivo // *Circ. Res.* – 1996. – Vol. 79. – P. 812-820.
7. Forough R., Lea H., Starcher B. et al. Metalloproteinase Blockade by Local Overexpression of TIMP-1 increases Elastin Accumulation in Rat Carotid Artery Intima // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* – 1998. – P. 803-807.
8. Forough R., Nikkari S.T., Hasenstab D. et al. Cloning and characterization of a cDNA encoding the balloon tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) // *Gene.* – 1995. – Vol. 163. – P. 267-271.
9. Hess O.M., Muracami T., Krayenbuel H.P. Does verapamil improve left ventricular relaxation in patients with myocardial hypertrophy? // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74. – P. 530-543.
10. Intengan H.D., Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation and fibrosis. USA // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. – P. 581-587.
11. Jackson C. Matrix metalloproteinases and angiogenesis // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2002. – Vol. 11. – P. 295-299.
12. Laurent G. J. Dynamic state of collagen: pathways of collagen degradation in vivo and their possible role in regulation of collagen mass // *Am. J. Physiol.* – 1987. – Vol. 252. – P. 1-9.
13. Laviades C., Varo N., Fernandez J. et al. Abnormalities of the Extracellular Degradation of Collagen Type 1 in Essential Hypertension // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 535-540.
14. Li-Saw-Hee F.L., Edmunds E., Blann A.D. et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension. Relationship to left ventricular mass and antihypertensive therapy // *Int. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 75. – P. 43-47.
15. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases // *Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 378. – P. 151-160.

16. Schwartzkopff B., Brehm M., Mundhenke M. et al. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease // *Hypertension*. – 2000. Vol. 36. – P. 220-225.
17. Schwartzkopff B., Frenzel H., Dieckerhoffl. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valular aortic stenosis // *Eur. Heart J.* – 1992. – Vol. 13. – P. 17-23.
18. Senior R. M., Griffin G. L., Fliszar C. J. et al. Human 92- and 72-kilodalton type 4-collagenases are elastases // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266. – P. 7870-7875.
19. Smith V.E. Shulman P., Karimedдини M.K. Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy // *IFCC*. – 1985. – Vol. 5. – P. 869-878.
20. Tamargo J. Treatment of the cardiovascular remodeling in hypertensive patients // *Ars. Pharm.* – 1995. – Vol. 36, №4. – P. 527-546.
21. Wada Y., Kato S., Okamoto V. et al. Diltiazem a calcium antagonist inhibits matrix metalloproteinase-1 (tissue collagenase) production and collagenolytic activity in human vascular smooth muscle cells // *Int. Mol. Med.* – 2001. – Vol. 8. – P. 561-566.
22. Weber K.T., Ialil J.E., Janicki J.S. Myocardial collagen remodeling in pressure overload, hypertrophy: A case for interstitial heart disease // *Am. J. Hypertens.* – 1989. – Vol. 2. – P. 931-937.
23. Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E. et al. Myocardial fibrosis: role of angiotensin 2 and aldosterone // *Basic. Res. Cardiol.* – 1993. – Vol. 88. – P.107-124.
24. Wilson S.H., Herrmann J., Lerman L.O. et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 415-418.
25. Wong H., Lumma W.C., Smith A.M. et al. Statins suppress THP-1 cell migration and secretion of matrix metalloproteinase-9 by inhibiting gelatinolysis // *J. Leukoc. Biol.* – 2001. – Vol. 69. – P. 959-962.