

Полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 и показатели аортальной жесткости у лиц молодого и среднего возрастов с артериальной гипертензией

Саковская А. В.¹, Невзорова В. А.¹, Исаева М. П.^{2,3}, Гузев К. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Владивосток; ²ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук. Владивосток; ³ФГАУ ВО Дальневосточный федеральный университет. Владивосток, Россия

Цель. Исследование показателей жесткости аорты и полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ *MMP2* (-1306) и *MMP9* (-1564) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) молодого и среднего возрастов.

Материал и методы. Обследованы 58 больных АГ 25-60 лет и 59 здоровых добровольцев. Определены скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации (артериограф TensioClinic TL1, Венгрия). Выделены образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты из лейкоцитов периферической крови, проведено генотипирование промоторных областей генов *MMP2* (-1306) и *MMP9* (-1564).

Результаты. Генотипы *MMP2* (-1306) (СТ и ТТ) встречаются у лиц с АГ и признаками метаболического синдрома (МС) в 1,72 раза чаще, чем в контроле ($p=0,23$). Генотипы *MMP9* (-1564) (СТ и ТТ) несколько чаще регистрируются в общей группе пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой (ОШ=1,4; $p=0,39$). У пациентов с АГ без признаков МС генотипы *MMP9* (-1564) (СТ и ТТ) являются преобладающими и встречаются в 2,66 раза чаще, чем у здоро-

вых ($p=0,04$). В случаях регистрации высокой СРПВ у лиц с АГ генотип *MMP9* (-1564) (СТ и ТТ) встречается почти в 1,9 раза чаще, чем в контроле и по сравнению с группой лиц с АГ и нормальной СРПВ без статистически значимого различия ($p=0,14$).

Заключение. Наличие полиморфизма *MMP9* (-1564 С/Т) у пациентов с АГ может быть использовано для прогнозирования дополнительного риска развития сердечно-сосудистых катастроф с учетом индивидуализированного мониторинга всех совокупных факторов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальная жесткость, функциональный полиморфизм, матриксная металлопротеиназа, скорость распространения пульсовой волны, метаболический синдром.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 22–27
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-22-27>

Поступила 09/03-2017

Принята к публикации 17/03-2017

Polymorphism of the matrix metalloproteases 2 and 9 and aortic stiffness in adults with arterial hypertension

Sakovskaya A. V.¹, Nevzorova V. A.¹, Isaeva M. P.^{2,3}, Guzev K. V.¹

¹FSBEI HE "Pacific Ocean State Medical University" of the Ministry of Health. Vladivostok; ²FSBSI G. B. Elyakov Pacific Ocean Institute of Bioorganic Chemistry of Far-East Department of RAS. Vladivostok; ³FSAEI HE Far-Eastern Federal University. Vladivostok, Russia

Aim. To study the parameters of aortic stiffness and polymorphisms of matrix metalloproteases genes *MMP2* (-1306) and *MMP9* (-1564) in patients with arterial hypertension (AH) of young and middle age.

Material and methods. Totally, 58 patients studied with AH, age 25-60 y.o., and 59 healthy volunteers. The pulse wave velocity (PWV) assessed, and augmentation index (arteriography on TensioClinic TL1, Hungary). The specimens of DNA extracted, from blood leucocytes, and gene typing of promotor regions of the genes *MMP2* (-1306) and *MMP9* (-1564).

Results. Genotypes *MMP2* (-1306) (CT and TT) are found in AH patients with the signs of metabolic syndrome (MS) 1,72 times more commonly than in controls ($p=0,23$). Genotypes *MMP9* (-1564) (CT and TT) are slightly more common in the general AH group comparing to controls (OR=1,4; $p=0,39$). In AH patients with no MS signs the genotypes *MMP9*

(-1564) (CT and TT) are predominant and found 2,66 times more frequently, than in the healthy ($p=0,04$). In cases of high PWV in AH, genotype *MMP9* (-1564) (CT and TT) is found 1,9 times more often than in controls with AH and normal PWV with no statistical significance ($p=0,14$).

Conclusion. The polymorphism *MMP9* (-1564 C/T) finding in AH patients can be used for prediction of additional risk for cardiovascular catastrophes with the individualized monitoring of collected factors.

Key words: arterial hypertension, arterial stiffness, functional polymorphism, matrix metalloprotease, pulse wave velocity, metabolic syndrome.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 22–27
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-22-27>

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, MMP — матриксная металлопротеиназа, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (902) 483-96-68

e-mail: sakovska86@mail.ru

[Саковская А. В. — очный аспирант института терапии и инструментальной диагностики, Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, директор института, Исаева М. П. — ²к.м.н., доцент, с.н.с. Лаборатории морской биохимии, ³зав. лабораторией "Геномная медицина" Школы биомедицины, Гузев К. В. — м.н.с. Лаборатории морской биохимии].

Введение

Непрерывный характер связи между артериальной гипертензией (АГ) и возникновением значимых сердечно-сосудистых событий заставляет вести поиск маркеров, позволяющих оптимизировать организацию профилактики угрозы развития сосудистых катастроф.

Согласно мнению экспертов [1] избыточная жесткость артерий, определяемая по показателям скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), относится к категории субклинического поражения органов-мишеней, связанных с увеличением частоты возникновения сердечно-сосудистых катастроф. Обращает внимание факт ужесточения требований к показателям СРПВ >10 м/с, по сравнению с предыдущей редакцией рекомендаций, где предлагалось использовать значение СРПВ ≥ 12 м/сек. Исходя из знания показателей ригидности артерий, можно с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятный сценарий развития и течения АГ именно у лиц молодого и среднего возрастов.

Патогенез возникновения избыточной артериальной жесткости может быть связан с дисфункцией матриксных металлопротеиназ (ММР) — цинк-содержащих ферментов, обладающих протеолитической активностью против соединительно-тканых белков и способных играть одну из ведущих ролей в сосудистом ремоделировании.

Контроль над деятельностью ММР имеет многоуровневый характер, в котором генетический уровень занимает важное место.

Особый интерес вызывает изучение роли полиморфных вариантов генов ММР у лиц с АГ и признаками метаболического синдрома (МС) в развитии сосудистой жесткости, категория которых изначально относится к более высокому сердечно-сосудистому риску.

Цель: исследование показателей жесткости аорты и полиморфизма генов *MMP2* (-1306) и *MMP9* (-1564) у пациентов с АГ <60 лет.

Материал и методы

Исследуемая группа состояла из 58 пациентов с АГ I–III степеней в возрасте 25–60 лет, наблюдавшихся на базе КГБУЗ “Владивостокская клиническая больница № 1” с декабря 2013 по ноябрь 2014гг. Диагноз АГ был выставлен в соответствии с рекомендациями по АГ [1, 2]. 35 пациентов имели признаки МС, определенные согласно критериям рекомендаций [3]. Контрольную группу составили 59 практически здоровых некурящих добровольцев соответствующего пола и возраста. Протокол исследования был одобрен независимым междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО “Тихоокеанский государственный медицинский университет” Минздрава России. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Жесткость аорты оценивали методом неинвазивной артериографии с помощью артериографа TensioClinic TL1 (“TensioMed”, Венгрия) с оценкой СРПВ и индекса аугментации (ИА).

Для генотипирования использовали образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенные из цельной венозной крови с помощью набора Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США). Идентификацию выбранных полиморфизмов осуществляли методами полимеразной цепной реакции и прямого секвенирования с использованием праймеров, описанных ранее [4]. Анализ последовательностей промоторных участков генов *MMP2* и *MMP9* проводили с помощью программы MEGA 5 (Molecular Evolutionary Genetics Analysis 5) [5].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Statistica ver 6.0 и EpiInfo ver. 7.1.3.10, использованы расчеты отношения шансов (ОШ) и критерий χ^2 . Учитывая небольшую выборку для генетических исследований, статистически значимыми считали различия при $p < 0,1$.

Результаты

Среди включенных в исследование 58 пациентов с АГ были 27 (46%) мужчин и 31 (54%) женщина, 35 (60%) пациентов имели признаки МС (АГ+МС). Клиническая и антропометрическая характеристика пациентов и лиц контрольной группы представлена в таблице 1. Группы лиц, включенных в исследование, были сравнимы по возрасту. Вес,

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных и показатели жесткости аорты

Показатели	Контроль (n=59)	Пациенты с АГ (n=25)	Пациенты с АГ+МС (n=33)
Возраст, лет	43,7 $\pm$ 6,5	47,0 $\pm$ 12,2	46,6 $\pm$ 11,1
Вес, кг	65,2 $\pm$ 7,5	66,0 $\pm$ 11,8	87,8 $\pm$ 12,5* [#]
ИМТ, кг/м ²	21,1 $\pm$ 2,6	24,6 $\pm$ 8,8	31,6 $\pm$ 4,8*
ОТ, см	72,6 $\pm$ 7,4	74,6 $\pm$ 11,0	103,0 $\pm$ 14,2* [#]
ОХС, ммоль/л	3,4 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,8	5,5 $\pm$ 1,3*
ЛНП	2,0 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,8	3,8 $\pm$ 0,3*
СРПВ, м/с	5,7 $\pm$ 1,0	9,8 $\pm$ 1,8*	9,0 $\pm$ 2,9*
ИА, %	-58,9 $\pm$ 26,5	-8,2 $\pm$ 14,7*	-10,8 $\pm$ 26,9*

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$; значимость различий: * — при $p < 0,05$ между группой пациентов и контролем, [#] — между группами пациентов.

Таблица 2

Показатели сосудистой жесткости в зависимости от генотипа *MMP2* (-1306 C/T) и *MMP9* (-1564 C/T) у лиц с АГ

	MMP2 (-1306) C/T		MMP9 (-1564) C/T	
	Вариант CC (n=28)	Вариант CT+TT (n=30)	Вариант CC (n=41)	Вариант CT+TT (n=15)
Вес	78,7±14,2	82,8±15,5	82,2±15,8	71,7±11,0
ИМТ	27,5±4,8	33,5±18,6	31,5±15,0	25,7±3,4
ОТ	89,0±19,8	96,3±19,3	93,6±19,8	84,2±14,4
СРПВ	9,2±2,9	10,5±3,2	9,0±2,9	11,1±2,3
ИА	-28,5 (-91,4; 26,8)	6,5 (-97,4; 32,5)	-12,3 (-97,5; 50,0)	12,5 (-51,7; 42,7)

Примечание: статистически значимые различия ($p < 0,1$) в группах не обнаружены.

Таблица 3

Распределение частот генотипов *MMP2* (-1306 C/T) в группе с АГ и контрольной группе

Генотип	Частоты генотипов n (%)		ОШ (95% ДИ)	p
	Исследуемая группа	Контрольная группа		
Группа с АГ				
ТТ/ТС	30 (51,7)	25 (44,6)	1,33 (0,64-2,78)	0,45
СС	28 (48,3)	31 (55,4)		
Подгруппа с АГ+МС				
ТТ/ТС	18 (58)	25 (44,6)	1,72 (0,71-4,17)	0,23
СС	13 (42)	31 (55,4)		
Подгруппа с АГ без МС				
ТТ/ТС	12 (44,4)	25 (44,6)	0,99 (0,39-2,50)	0,99
СС	15 (55,6)	31 (55,4)		

Примечание: данные, представленные в натуральных величинах (n) и в процентном соотношении.

индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и показатели общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в группе пациентов с АГ+МС превышали порог рекомендованных значений и были достоверно выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Инструментальные характеристики жесткости аорты в группе пациентов с АГ и АГ+МС были выше, чем в контроле, но находились в пределах принятых пороговых нормативных значений для СРПВ и ИА [1, 2].

При дополнительном анализе и выделении лиц с высокой СРПВ, >10 м/с, установлено, что это были 17 больных АГ и АГ+МС, у которых показатели СРПВ статистически значимо отличались от контроля — $10,3 \pm 2,6$ и $5,7 \pm 1,01$, соответственно ($p < 0,05$). В этой же группе показатели ИА также оказались статистически значимо выше — $25,7\% \pm 12,9$ ($p < 0,05$), чем в контроле ($-58,9\% \pm 26,5$) [6].

Исходя из целей исследования, были проанализированы показатели веса, ИМТ, ОТ, СРПВ, ИА у лиц с АГ, носителей гетеро- и гомозиготных вариантов *MMP2* (-1306 C/T) и *MMP9* (-1564 C/T).

Исходя из малой выборки включенных в исследование пациентов, лица, имеющие генотипы с мутантным аллелем Т (ТТ и СТ), были объединены в одну группу и рассмотрены относительно

лиц с нормальным генотипом как в отношении *MMP2* (-1306), так и *MMP9* (-1564).

Согласно результатам, представленным в таблице 2, пациенты с АГ, несущие патологичный аллель полиморфизма *MMP2* (-1306), имеют больший вес, большую ОТ и ИМТ по сравнению с гомозиготами СС. Также у них были несколько выше показатели СРПВ, ИА, однако наблюдаемые различия были статистически незначимы ($p > 0,1$).

При анализе результатов показателей артериальной ригидности в группах носителей аллеля Т было установлено, что лица с АГ и патологичным аллелем *MMP9* (-1564), имеют более высокие показатели СРПВ и ИА, без различий по отношению к гомозиготам СС ($p > 0,1$).

Распределение частот генотипов указанных полиморфизмов *MMP2* (-1306) и *MMP9* (-1564) в контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p = 0,05$).

Согласно полученным результатам, представленным в таблице 3, следует, что варианты генотипа *MMP2* (-1306) (СТ и ТТ) несколько чаще встречаются в группе пациентов с АГ по сравнению с контролем (ОШ=1,33), однако без статистического различия ($p = 0,45$). При разделении пациентов с АГ на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия признаков МС, соответственно: АГ+МС

Таблица 4

Распределение частот генотипов *MMP9* (-1564 C/T) у пациентов с АГ и в контрольной группе

Генотип	Частоты генотипов n (%)		ОШ (95% ДИ)	p
	Исследуемая группа	Контрольная группа		
		Группа с АГ		
ТТ/ТС	21 (36,2)	17 (28,8)	1,40 (0,64-3,05)	0,39
СС	37 (63,8)	42 (71,2)		
		Подгруппа с АГ+МС		
ТТ/ТС	7 (22,6)	17 (28,8)	0,72 (0,26-1,98)	0,53
СС	24 (77,4)	42 (71,2)		
		Подгруппа с АГ без МС		
ТТ/ТС	14 (51,8)	17 (28,8)	2,66 (1,04-6,82)	0,04
СС	13 (48,2)	42 (71,2)		

Примечание: данные, представленные в натуральных величинах (n) и в процентном соотношении.

Таблица 5

Соотношение распределения частот генотипов *MMP* в подгруппе с АГ+МС и с высокой СРПВ по отношению к контрольной группе и группе с нормальной СРПВ

<i>MMP2</i> -1306 C/T				
Генотип	Частоты генотипов, n (%)		OR (95% CI)	p
	АГ с высокой СРПВ	Контрольная группа		
ТТ/ТС	9 (56,25)	25 (44,6)	1,59 (0,52-4,88)	0,21
СС	7 (43,75)	31 (55,4)		
Частоты генотипов, n (%)				
Генотип	АГ с высокой СРПВ	АГ+МС с норма	OR (95% CI)	p
ТТ/ТС	9 (56,25)	21 (50%)	1,23 (0,40-4,09)	0,32
СС	7 (43,75)	21 (50%)		
<i>MMP9</i> (-1564 C/T)				
Генотип	Частоты генотипов, n (%)		OR (95% CI)	p
	АГ с высокой СРПВ	Контрольная группа		
ТТ/ТС	8 (47,1)	17 (28,8)	2,20 (0,73-6,64)	0,16
СС	9 (52,2)	42 (71,2)		
Частоты генотипов, n (%)				
Генотип	АГ с высокой СРПВ	АГ с норма СРПВ	OR (95% CI)	p
ТТ/ТС	8 (47,1)	13 (31,7%)	1,9 (0,6 -6,0)	0,14
СС	9 (52,2)	28 (68,3%)		

Примечание: данные представлены в натуральных величинах (n) и в процентном соотношении.

и АГ без МС, удалось обнаружить тенденцию к увеличению частоты СТ и ТТ генотипов в 1-й подгруппе пациентов (АГ+МС) (ОШ=1,72) по сравнению с контролем, хотя данные оказались статистически незначимыми (p=0,23).

При анализе распространения генотипов СТ и ТТ *MMP9* (-1564) в группах пациентов с АГ и контроле (таблица 4) установлено, что эти генотипы преобладают в клинической группе (ОШ=1,4, p=0,39). Вместе с тем удалось обнаружить достоверно значимое (p=0,04) увеличение частоты генотипов СТ и ТТ *MMP9* (-1564) в подгруппе пациентов с АГ без признаков МС (ОШ=2,66) по сравнению с контролем.

Одновременно установлено, что у лиц с АГ+МС при регистрации высокой СРПВ в 2 раза чаще

по сравнению с группой контроля встречаются генотипы *MMP9* (-1564) с мутантным аллелем (ОШ=2,2, p=0,16) (таблица 5). При разделении пациентов с АГ+МС на две подгруппы в зависимости от показателей СРПВ, соответственно: АГ+МС и высокая СРПВ и АГ+МС и нормальная СРПВ, установлена тенденция (p=0,14) распространенности *MMP9* (-1564) (СТ и ТТ) и более высоких показателей СРПВ у лиц с АГ+МС (ОШ=1,9). Таким образом, для пациентов с АГ+МС нетипично присутствие мутантного аллеля Т. Однако у лиц с АГ в случае регистрации высокой СРПВ и, соответственно, возрастании степени сердечно-сосудистого риска с определенной степенью вероятности прогнозируется наличие мутантного аллеля *MMP9* (-1564).

Обсуждение

Доклиническое поражение органов-мишеней при АГ находится в фокусе обсуждений специалистов в связи с возможностью при модификации указанных изменений достоверного снижения риска индексных сердечно-сосудистых событий. Частота распространения избыточной сосудистой жесткости, согласно показателям СРПВ среди лиц с АГ в возрасте 25-64 лет, в РФ встречается до 43,7% [7]. Изучение механизмов развития избыточной сосудистой жесткости, особенно актуально для лиц молодого и среднего возрастов, поскольку согласно мета-анализу (2014) [8], охватившему результаты 16 исследований, именно в этой возрастной группе более высокие значения СРПВ сопряжены с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий от 1,67; доверительный интервал (ДИ) 1,4-1,99 до 1,83; ДИ 1,33-2,52.

Согласно результатам проведенных авторами исследований, механические свойства аорты пациентов с АГ молодого и среднего возрастов характеризовались повышенной жесткостью — увеличение СРПВ, ИА, по сравнению с группой контроля.

Соединительно-тканый метаболизм имеет многоуровневую регуляцию, среди которой важное место занимает семейство ММР, представительство и активность которых, прежде всего, зависит от состояния генов их синтеза.

В 2007г было продемонстрировано, что одной из причин возникновения избыточной артериальной жесткости при АГ и ишемической болезни сердца является разрушение межклеточного матрикса, в результате влияния замены цитозина на тимин полиморфизма *MMP9* (-1564) C/T. Наличие аллеля Т напрямую связано с высокими показателями СРПВ [9].

Ряд исследований последних лет продемонстрировали яркие гендерные различия в присутствии аллеля Т и высокой СРПВ. Установлено, что у китайцев, имеющих Т-аллель, значительно выше СРПВ, и, особенно часто эта связь наблюдалась в группе пациенток в периоде менопаузы [9]. При этом не только гомозиготы ТТ, но и гетерозиготы СТ имеют более высокую СРПВ, нежели гомозиготы СС; в результате высказано предположение о дозозависимом эффекте данной мутации [10-12].

В исследованиях 2014г [13] установлено, что у лиц, имеющих признаки МС, данный полиморфизм функционально более активен (ОШ=3,7) и имеет связь с развитием острых коронарных событий.

Роль *MMP2* (-1306 C/T) в гипертрофии левого желудочка при АГ подтверждена [14], но влияние на СРПВ не изучалось.

Проверка предложенной гипотезы о связи АГ с жесткостью аорты и генетическими полиморфизмами ММР-2 и 9 показала следующие результаты.

Полиморфизм *MMP2* (-1306 C/T) обнаруживается немного чаще среди пациентов с АГ и с АГ+МС,

чем в контроле. В то же время лица, имеющие Т-аллель имеют более высокие показатели ИМТ, ОТ и СРПВ. Можно предположить возможную роль полиморфизма *MMP2* (-1306 C/T) как в развитии соединительно-тканного дисметаболизма, так и в нарушении активности висцеральной жировой ткани с последующим влиянием на развитие избыточной артериальной жесткости. Высказанное предположение требует дальнейшего подтверждения в исследованиях с большим числом пациентов.

Согласно полученным результатам полиморфизм *MMP9* (-1564 C/T) чаще встречается у лиц с АГ без МС по сравнению со здоровыми. В то время как превышение показателей СРПВ выше рекомендованных значений установлено только у пациентов с АГ+МС. В этой же группе встречается практически в 2 раза чаще аллель Т, соответственно, полученные результаты хорошо согласуются с данными других исследований, обнаруживших, что существует корреляция полиморфизма *MMP9* (-1564 C/T) с повышенной СРПВ [8-12]. Поскольку синтез ММР9 повышен при данном полиморфизме, можно предположить при его наличии избыточное расщепление внеклеточного матрикса (коллагена и эластина) и других сигнальных молекул с последующей дедифференцировкой, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток и фибробластов с развитием гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки.

По мнению предыдущих исследований и согласно обнаруженной тенденции, наличие полиморфизма *MMP9* (-1564 C/T) у пациентов с АГ может быть использовано для прогнозирования дополнительного риска развития сердечно-сосудистых катастроф с учетом индивидуализированного мониторинга всех совокупных факторов.

Заключение

Полиморфизм *MMP2* (-1306T) чаще обнаруживают у пациентов с АГ+МС, без различий со здоровыми. У лиц с АГ, имеющих Т-аллель, установлены более высокие показатели ИМТ и ОТ в совокупности с большими значениями СРПВ без статистически достоверного различия по сравнению с гомозиготами СС, что требует дальнейшего исследования на больших выборках.

Полиморфизм *MMP9* (-1564T) является преобладающим у пациентов с АГ без признаков МС, генотипы СТ и ТТ встречаются в 2,66 раза чаще, чем в группе контроля (p=0,04). В случаях регистрации высокой СРПВ у лиц с АГ+МС, генотип *MMP9* (-1564) (СТ и ТТ) регистрируются почти в 2 раза чаще по сравнению с группой контроля (p=0,16) и группой лиц с АГ и нормальной СРПВ (p=0,14).

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда № 14-33-00009.

Литература

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. The 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European heart journal* 2013; 2159-219.
2. Diagnosis and treatment of hypertension. Clinical guidelines. Moscow; 2013 Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Москва; 2013).
3. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2014; 11 (3): 133-73.
4. Panchenko EA, Nevzorova VA, Belov PS, et al. Polymorphism of matrix metalloproteinases 2 and 9 genes in patients with myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *Fundamental research* 2014; 10: 1964-70. Russian (Панченко Е. А., Невзорова В. А., Белов П. С. и др. Полиморфизм генов матричных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов при инфаркте миокарда и метаболическом синдроме. *Фундаментальные исследования* 2014; 10: 1964-70).
5. Tamura K, Dudley J, Nei M. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Molecular Biology and Evolution* 2011; 28(10): 2731-9.
6. Nevzorova V, Brodskaja T, Sakovskaia A, et al. Condition of aortic stiffness and adipokines in the blood serum of young and middle-aged patients with essential hypertension. *Pacific Medical J* 2015; 1: 43-7. Russian (Невзорова В. А., Бродская Т. А., Саковская А. В. и др. Состояние жесткости аорты и содержание адипокинов в сыворотке крови у пациентов молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2015; 1: 43-7).
7. Rogoza AN, Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, et al. The state of the vascular wall in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSAY-RF. *System Hypertension* 2014; 4: 42-9. Russian (Порожа А. Н., Кавешников В. С., Трубачева И. А. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей города Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии* 2014; 4: 42-9).
8. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *JACC* 2014; 63(7): 636-46.
9. Zhou S, Feely J, Spiers J, et al. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism contributes to blood pressure and arterial stiffness in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 861-7.
10. Li J, Lu H, Tao F, et al. Meta-analysis of MMP9-562C/T and the risk of coronary heart disease. *Cardiology* 2013; 124(1): 53-9.
11. Lin RT, Chen CH, Tsai PC, et al. Sex-specific effect of matrix Metalloproteinase-9 functional promoter polymorphism on carotid artery stiffness. *J Atherosclerosis* 2012; 416-20.
12. Huang R, Deng L, Shen AN, et al. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 Genes Polymorphism with Isolated Systolic Hypertension in Chinese Han Population. *International J Med Scie* 2013; 10(7): 840-7.
13. Yadav SS, Mandal RK, Singh MK, et al. High serum level of matrix metalloproteinase 9 and promoter polymorphism — 1562 C:T as a new risk factor for metabolic syndrome. *DNA Cell Biol* 2014; 33(11): 816-22.
14. Lacchini R, Jacob-Ferreira AL, Luizon MR, et al. Common matrix metalloproteinase 2 gene haplotypes may modulate left ventricular remodelling in hypertensive patients. *J Human Hypertension* 2012; 26: 171-7.