Научные результаты биомедицинских исследований, 2018, №1, С. 39-52
Опубликована: Янв. 1, 2018

Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор)

Мария Ивановна Москаленко
Кандидат биологических наук, ассистент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности и инвалидизации в России и в мире, а артериальная гипертензия считается независимым предрасполагающим фактором таких осложнений, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, хроническая почечная недостаточность, аневризма. Изучение молекулярно-генетических основ гипертензии является актуальной задачей современной медицины и определяет перспективы ее персонализации. Целью данного обзора является обобщение экспериментальных данных о генетических ассоциациях полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ (ММР) с развитием артериальной гипертензии и ее осложнений. Материалы и методы. Исследованы литературные данные об ассоциациях полиморфизмов генов ММР-1, ММР-2, ММР-3, ММР-7, ММР-8, ММР-9, ММР-12 с развитием АГ и ее осложнений. Поиск и анализ литературных данных проведен по базам PubMed-NCBI (https://preview.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed). Результаты исследования и заключение. Металлопротеиназы – группа протеолитических ферментов с широким спектром биологических функций, которые отвечают за гидролиз всех компонентов внеклеточного матрикса. В сосудистой стенке ММР оказывают влияние на миграцию, пролиферацию и апоптоз гладкомышечных, эндотелиальных и воспалительных клеток, тем самым определяя формирование интимы и артериальное ремоделирование, что подтверждается клиническими и трансгенными исследованиями. Данные о роли полиморфных маркеров ММР в развитии артериальной гипертензии и ее осложнений не всегда согласуются между собой и отличаются в разных популяциях, что может объясняться различиями в этническом составе исследуемых групп, дизайне исследования и размерах выборок.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, артериальная гипертензия, матриксные металлопротеиназы

Введение.

Артериальная гипертензия (АГ) имеет колоссальное значение среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по распространенности, влиянию на здоровье, продолжительность жизни и трудоспособность [16, 20, 39, 47]. В докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указано, что более 7,6 млн. преждевременных смертей в год (13,5% от общемирового значения) вызваны повышенным (115 мм.рт.ст. и выше) систолическим артериальным давлением (САД). Существенный вклад в показатели заболеваемости и смертности населения вносят такие осложнения АГ, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, атеросклероз, аневризма аорты и др. [39, 47]. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями доказано, что 20-55% всех случаев артериальной гипертензии обусловлены вкладом генетической детерминанты [5, 15, 25, 27, 51]. Спектр генов-кандидатов, потенциально вовлеченных в формирование АГ и ее осложнений, постоянно расширяется, на данный момент их известно более 150 [3, 6, 30]. Согласно исследованиям последних лет, несомненный вклад в формирование артериальной гипертензии вносят гены матриксных металлопротеиназ (ММР) [38, 40, 41]. Это группа ферментов с широким спектром биологических функций, которые отвечают за гидролиз всех компонентов внеклеточного матрикса и участвуют во всех патологических событиях сердечно-сосудистого континуума [10, 12, 14, 22]. Наибольший интерес, с точки зрения вовлеченности в развитие артериальной гипертензии и ее осложнений, представляют полиморфизмы генов ММР-1, ММР-2, ММР-3, ММР-7, ММР-8, ММР-9, ММР-12 [17,33, 46, 50].

Цель исследования.

Целью данного обзора является обобщение экспериментальных данных о генетических ассоциациях полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии и ее осложнений.

Материалы и методы исследования.

Исследованы литературные данные об ассоциациях полиморфизмов генов MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12 с развитием артериальной гипертензии и ее осложнений. Поиск и анализ литературных данных проведен по базам PubMed-NCBI (https://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

Результаты исследования и их обсуждение.

Среди полиморфных локусов MMP-1, вовлеченных в развитие артериальной гипертензии, наиболее изученным является генетический маркер rs1799750 [31, 37, 48, 45]. При изучении связи данного однонуклеотидного полиморфизма с атеросклерозом сонных артерий сербскими учеными установлен дозозависимый эффект: даже один аллель -1607 2G увеличивает у носителей риск возникновения атеросклеротического поражения сосудов (OR=3,49, 95% CI=1,67-7,30, p=0,0009) [37]. Эти данные не согласуются с результатами, полученными при исследовании австралийской популяции. Morris D.R. et al. изучали связь генетического маркера -1607 1G/2G MMP-1 (rs179 9750) с формированием артериальной гипертензии и атеро-склероза, работая с базами данных Medline и Embase. Проведенный мета-анализ не выявил ассоциаций rs1799750 с развитием атеросклероза и АГ у населения Австралии [48].

В исследовании Velho F.M. et al. было показано, что генетический вариант -1607 2G полиморфизма -1607 1G/2G MMP-1 вовлечен в развитие инфаркта миокарда у больных АГ в бразильской популяции (OR=0,47, 95% CI=0,27-0,82, p=0,008) [42]. Эти данные не согласуются с результатами, полученными при исследовании мексиканской когорты, где учеными не было выявлено значимых отличий в частотах аллелей и генотипов по локусу rs1799750 между группой больных с инфарктом на фоне АГ и контрольной группой (p<0,05) [45].

Таким образом, имеющиеся в печати данные свидетельствуют о вовлеченности полиморфизма -1607 1G/2G MMP-1 (rs1799750) в развитие сердечно-сосудистой патологии в сербской, китайской, бразильской популяциях. Полученные результаты могут объясняться низкой транскрипционной активностью соответствующего гена у носителей генотипа 1G/1G MMP-1 (по

сравнению с носителями генотипов 1G/2G и 2G/2G), что ведет к накоплению внеклеточного матрикса и патологическому стенозу артерий. Носительство генотипа 2G/2G, напротив, ведет к увеличению транскрипционной активности этого гена, что потенциально приводит к повышению скорости распада коллагена [31].

На данный момент активно исследуется вклад в формирование АГ и ее осложнений гена MMP-2 и его полиморфизмов rs243866, rs243865 и rs243847 [18, 24, 34, 36, 43]. При исследовании полиморфизма -1575 A/G MMP-2 (rs243866) иранскими учеными было установлено, что у носителей аллеля -1575 A наблюдаются более высокие уровни неоптерина, общего холестерина и триглицеридов и низкие уровни ЛПВП (OR=1,78, 95% CI=1,23-2,06, p=0,029). Основываясь на полученных данных, авторы делают заключение, что аллель -1575 A MMP-2 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний у его носителей [34].

Бразильскими исследователями была изучена вовлеченность полиморфизма -1306 CT MMP-2 (rs243865) в развитие артериальной гипертензии и ремоделирование сосудов левого желудочка. Metzger I.F. et al. в ходе мета-анализа не было выявлено ассоциаций между данным полиморфизмом и возникновением артериальной гипертензии [24], однако, Lacchini R. установлено, что генотип -1306 CC MMP-2 (rs243865) ассоциирован со снижением индекса массы левого желудочка (p=0,043) у бразильского населения [18]. Ученые центра генома человека (г. Токио) проанализировали вовлеченность полиморфизма MMP-2 (rs243865) в формирование внутричерепной аневризмы у пациентов с артериальной гипертензией. Показано, что вариант -1306 C MMP-2 является фактором риска (p=0,00090) развития сердечно-сосудистой патологии в японской популяции [28]. Вовлеченность данного SNP в формирование осложнений АГ не подтверждается при изучении китайской популяции. Hao Y. et al. проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, который не выявил ассоциаций между полиморфным маркером rs243865 и развитием ишемического инсульта у больных с АГ [9]. Другой группой китайских ученых установлено, что аллель -735 C MMP-2 (rs2285053) является фактором риска возникновения нестабильных атеросклеротических бляшек у индивидуумов популяции Ханьцы (OR=1,438, 95% CI=1,089-1,519, p=0,004) [26].

Представленные данные свидетельствуют, что полиморфизмы гена MMP-2 ассоциированы с возникновением дистрофии левого желудочка, аневризмы и атеросклеротического поражения сосудов.

Несколько работ зарубежных исследователей посвящено изучению вклада в развитие сердечно-сосудистой патологии полиморфизмов гена MMP-3. Наибольшее внимание уделяется rs35068180 и rs3025058 [9, 19, 23, 48]. Исследовательская группа Мельбурнского университета (Австралия) определяла риск возникновения сердечно-сосудистой патологии с учетом генотипа по локусу -1171 5A/6A MMP-3 (rs35068180). Установлено, что уровень экспрессии гена у гетерозигот 5A/6A M MP-3 оптимален для ремоделирования и поддержания эластичности сосудов, что снижает риск возникновения АГ и ее осложнений в группе носителей данного генотипа [35]. Канадскими исследователями проведено исследование, в ходе которого установлено, что больные с АГ, гомозиготные по аллелю -1171 6A MMP-3 характеризуются более быстрым прогрессированием атеросклероза коронарных сосудов по сравнению с пациентами с генотипами 5A/5A и 5A/6A [44].

Многофакторный логистический регрессионный анализ показал отсутствие корреляции между полиморфизмом -1612 5A/6A MMP-3 (rs3025058) и возникновением АГ в китайской популяции [9]. Однако в печати имеются данные об ассоциации данного SNP с рядом других сердечно-сосудистых заболеваний. Проспективное исследование связи полиморфизма MMP-3 rs3025058 с аневризмой аорты на фоне артериальной гипертензии, проведенное группой австралийских ученых, показало, что полиморфный маркер -1612 6A ассоциирован с разрывом аорты у больных с АГ (OR=1,48; 95% CI=1,23-1,78, $p=3,95\times10^{-5}$) [48]. В исследовании случай-контроль Sakowicz A. et al. установлено, что вариант -1612 6A MMP-3 коррелирует с прогрессированием сужения просвета и ассоциируется с острым инфарктом миокарда у больных с АГ в польской популяции (OR=1,568, 95% CI=1,201-2,048, p=0,008) [46]. Учеными американского общества клинической патологии было показано, что у пациентов с артериальной гипертензией с генотипом 5A/5A по локусу -1612 5A/6A MMP-3 (rs3025058) риск развития осложнений после острого инфаркта миокарда в пять раз выше, чем у носителей генотипа 6A/6A [19]. Однако, в работе Rodriguez-Perez J.M. et al. не было установлено ассоциаций полиморфизма rs3025058 MMP-

3 с развитием инфаркта миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в мексиканской популяции [45].

Зарубежными исследователями проводится анализ вовлеченности гена MMP-7 в развитие АГ, однако данные по разным популяциям не согласуются между собой [4, 13, 29]. В работе швейцарских ученых показано, что носители генотипа GG по локусу -181 A/G MMP-7 (rs11568818) и носители генотипа TT по локусу -153 C/T MMP-7 (rs11568819) предрасположены к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, к артериальной гипертензии и атеросклеротическому поражению сосудов [4]. При этом анализ ассоциаций между полиморфизмом -181 A/G MMP-7 и возникновением артериальной гипертензии, проведенный Mishra A. et al. (Индия), не выявил достоверной разницы между группой больных и контрольной группой ($p<0,05$) [13]. Исследование мексиканской популяции показало, что данный локус также не ассоциирован с генетической предрасположенностью к инфаркту миокарда у больных с АГ [49].

Представляют интерес полиморфизмы rs11225395 и rs1320632 гена MMP-8, однако исследования их вовлеченности в патогенез АГ и ее осложнений немногочисленны [7, 21, 37]. Исследование связи генетического полиморфизма rs11225395 MMP-8 с артериальной гипертензией и аневризмой аорты у пациентов с АГ в китайской популяции показало, что аллель -799 T ассоциирован с развитием данной патологии. Авторы объясняют это повышенной активностью промоторного участка, несущего мутантный аллель -799 T гена MMP-8 по сравнению с промотором, содержащим аллель дикого типа -799 C [7]. При исследовании связи данного полиморфизма с риском развития атеросклероза у больных с метаболическим синдромом, учеными Тегеранского университета было выявлено, что мутантный аллель -799T является предиктором развития сердечно-сосудистой патологии в иранской популяции [21].

Исследования группы сербских ученых показали, что полиморфизмы -381A/G и -799C/T MMP-8 являются факторами риска возникновения атеросклероза сонных артерий у больных с повышенными значениями АД. Установлено, что в сербской популяции частота аллеля -381G значительно выше в группе больных с атеросклерозом, чем в контрольной группе (OR=1,7, 95% CI=1,1-2,9, p=0,001); встречаемость аллеля -799T также достоверно выше в группе больных по сравнению с контрольной группой (OR=1,58, 95% CI=0,9-2,7, p=0,003) [37].

Несколькими исследовательскими группами изучаются ассоциации гена MMP-9 с формированием артериальной гипертензии, особое внимание уделяется вкладу полиморфных маркеров rs17576 и rs3918242 [11, 12, 24, 46].

Yang W. и Lu J. проведен мета-анализ вовлеченности полиморфизма -1562C/T MMP-9 в развитие артериальной гипертензии в китайской популяции. Установлено достоверное различие в частотах аллелей (OR=1,36, 95% CI=1,17-1,59, p=0,0001) и генотипов (OR=1,30, 95% CI=1,10-1,54, p=0,002) в группе больных и контрольной группе, что свидетельствует об ассоциации данного SNP с развитием АГ [12]. Аналогичные результаты получены при исследовании мексиканской популяции. Rodriguez-Perez J.M. et al. показано, что генетический вариант -1562 T гена MMP-9 (rs3918242) ассоциирован с формированием предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии (OR=2,88, 95% CI=1,68-3,92, p<0,01) [45].

Несколько работ посвящено оценке вклада полиморфных маркеров гена MMP-9 в развитие осложнений АГ, так в исследовании Sakowicz A. et al. показано, что аллель T по локусу -1562 C/T MMP-9 коррелирует с высоким риском развития инфаркта миокарда у польского населения. Риск инфаркта миокарда среди больных артериальной гипертензией с генотипами TT и CT почти в 1,5 раза выше, чем у индивидуумов с генотипом CC (OR=1,14, 95% CI=1,02-1,27; p=0,02) [8, 46]. Индийскими исследователями доказана вовлеченность генетического полиморфизма -1562 C/T MMP-9 (rs17576) в развитие дисфункции левого желудочка на фоне артериальной гипертензии (OR=3,82, 95% CI=2,11-4,8 p=0,009) [13]. Группой исследователей под руководством Hao Y. установлено, что данный полиморфизм ассоциирован с риском развития ишемического инсульта в китайской популяции (OR=1,54, 95% CI=1,16-2,04, p=0,005) [9].

Вероятно, наблюдаемые ассоциации объясняются более высокой активностью промоторного участка гена у носителей мутантных аллелей (-1562 T и -836 G соответственно) по сравнению с носителями диких аллелей вследствие связывания репрессора транскрипции, что ведет к избыточному накоплению ферментов и избыточной деградации внеклеточного матрикса в сосудистой стенке [24].

Работы, посвященные изучению вклада в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений полиморфизмов гена MMP-12 немногочисленны [32, 40, 48]. В работе R.M. Tanner

и его коллег показано, что полиморфный вариант -82 G MMP-12 (rs2276109) ассоциирован с высоким риском развития инфаркта миокарда у населения США (OR=1,395, 95% CI=1,049-1,956, p=0,02) [40].

Исследование риска возникновения аневризмы сосудов головного мозга у больных с высокими значениями АД, проведенное учеными Института невропатологии г. Мюнстер (Германия), показало, что в этот патологический процесс вовлечен полиморфизм гена MMP-12 (rs2276109). Зафиксированы ассоциации между носительством аллеля -82 G и восприимчивостью к аневризме (OR=1,26, 95% CI 1,07-1,89, p=0,011). Эти данные не согласуются с результатами изучения австралийской популяции – мета-анализ, проведенный учеными исследовательского центра Квинсленда, не выявил ассоциаций между полиморфизмом rs2276109 и возникновением аневризмы (p>0,05) [48].

Наблюдаемые ассоциации полиморфизмов MMP с развитием сердечно-сосудистой патологии могут объясняться тем, что изменение экспрессии соответствующего гена приводит к повреждению эндотелия сосудов, воспалительному процессу и дефектному ремоделированию сосудов, что играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии и ее осложнений [32].

Лишь единичные исследования вовлеченности генов матриксных металлопротеиназ в формирование предрасположенности к АГ и ее осложнений проведены в России [1, 2]. Учеными института биологии Карельского научного центра РАН изучена связь маркера -1612 5A/6A MMP-3 (rs30250 58) с развитием артериальной гипертензии. Показано, что частоты аллелей и генотипов по исследуемому локусу достоверно не отличаются в группе больных и контрольной группе (p>0,05), однако обнаружены ассоциации генетического варианта 5A/5A MMP-3 с высоким уровнем триглицеридов и глюкозы у карельского населения [1].

Исследователями Северо-западного федерального медицинского исследовательского центра (г. Санкт-Петербург) выявлена ассоциация генотипа CC генетического маркера MMP-2 (rs2285053) с возникновением аневризмы восходящего отдела аорты (p=0,03). Этой же исследовательской группой проанализирована вовлеченность полиморфизмов rs11697325, rs2274755, rs17577 MMP-9 в формирование аневризмы восходящей части аорты. Показано, что частота генотипа AA MM P-9 (rs11697325) в группе больных достоверно превышает

аналогичный показатель в контрольной группе (p=0,01). Для полиморфных маркеров rs2274755 и rs17577 MMP-9 ассоциаций выявлено не было (p>0,05) [2].

Сводные данные по вовлеченности полиморфных маркеров генов ММР в развитие артериальной гипертензии и ее осложнений в различных популяциях приведены в таблице.

Таблица

Результаты анализа ассоциаций генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ с формированием АГ и ее осложнений

Table

Results of the analysis of associations of genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases with the formation of hypertension and its complications

Популяция	**Объем выборки (больные/ контроль)**	**Результат/ заключение**
Россия, Санкт-Петербург Россия, Карелия	287/227 287/227 174/198	Генотип CC генетического маркера MMP-2 (rs2285053) и генотип AA MMP-9 (rs11697325) ассоциированы с возникновением аневризмы восходящего отдела аорты на фоне АГ [2] Нет ассоциаций rs2274755 и rs17577 MMP-9 с аневризмой аорты у больных с АГ [2] Генотип 5A/5A MMP-3 rs3025058 коррелирует с высоким уровнем триглицеридов и глюкозы [1]
Германия	187/212	Аллель -82 G полиморфизма MMP-12 (rs2276109) ассоциирован с возникновением церебральной аневризмы [32]
Сербия	428/274	

Популяция	Объем выборки (больные/ контроль)	Результат/ заключение
	428/274	Атеросклеротическое поражение сосудов у носителей варианта -1607 2G MMP-1 (rs1799750) [37] Варианты -381G (-381A/G) и -799T (-799C/T) MMP-8 ассоциированы с атеросклерозом сонных артерий [37]
Польша	271/141 271/141	Вариант -1612 6A MMP-3 (rs3025058) коррелирует с прогрессированием сужения просвета и ассоциируется с острым инфарктом миокарда у больных с АГ [46] Аллель T по локусу -1562 C/T MMP-9 ассоциирован с артериальной гипертензией и высоким риском развития инфаркта миокарда [46]
Швейцария	350	Генотип GG по локусу -181A/G MMP-7 (rs11568818) и генотип TT по локусу -153 C/T MMP-7 (rs11568819) ассоциированы с артериальной гипертензией и атеросклеротическим поражением сосудов [4]
США	112/140 577/600	Генотип 5A/5A по локусу -1612 5A/6A MMP-3 (rs3025058) ассоциирован с осложнениями после острого инфаркта миокарда [19] Вариант -82 G MMP-12 (rs2276109) ассоциирован с высоким риском развития инфаркта [40]
Мексика	236/285	Нет ассоциаций полиморфизмов -1607 1G/2G MMP-1 (rs1799750), rs3025058 MMP-3, -181 A/G MMP-7 (rs11568818) с инфарктом миокарда на фоне АГ [45]

Популяция	Объем выборки (больные/ контроль)	Результат/ заключение
	236/285	Генетический вариант -1562 T гена MMP-9 (rs3918242) ассоциирован с развитием инфаркта миокарда у больных с АГ [45]
Бразилия	313/367 160/123 189/190 189/190	Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда на фоне АГ у носителей варианта -1607 2G MMP-1 (rs1799750) [42] Снижение индекса массы левого желудочка на фоне АГ при генотипе CC по локусу -1306 C/T MMP-2 (rs243865) [18] Нет ассоциаций полиморфизма -1306 C/T MMP-2 (rs243865) с АГ [24] Генетические варианты 1562 T (rs3918242) и -836 G (rs17576) MMP-9 ассоциированы с АГ [24]
Иран	109/101 87/93	Повышенные значения холестерина и триглицеридов, низкий уровень ЛПВП у носителей варианта -1575 A MMP-2 (rs243866) [34] Аллель -799 T полиморфизма MMP-8 (rs11225395) ассоциирован с атеросклерозом [21]
Австралия	141-2191/ 340-2013 1258/1406	Нет ассоциаций полиморфизма -1607 1G/2G MMP-1 (rs1799750) с атеросклерозом [48] Вариант -1612 6A MMP-3 (rs3025058) ассоциирован с повышенным АД и разрывом аорты у больных с АГ [48] Нет ассоциаций генетического маркера -82 A>G MMP-12 с развитием аневризмы аорты [48]

Популяция	Объем выборки (больные/ контроль)	Результат/ заключение
	141-2191/ 340-2013	
Канада	116/121	Генотип -1171 6A/6A MMP-3 ассоциирован с прогрессированием атеросклероза коронарных сосудов [44]
Япония	2050/1835	Полиморфизмы - 998 C/T MMP-2 (rs243847) и -1306 C>T MMP-2 (rs243865) ассоциированы с внутричерепной аневризмой на фоне АГ [28]
Индия	100/150 310/230 310/230	Аллель G полиморфизма -181 A/G MMP-7 и T аллель полиморфизма -153 C/T MMP-7 коррелируют с размером коронарной артерии у пациентов с АГ [29] Нет ассоциации полиморфизма -181 A/G MMP-7 с возникновением артериальной гипертензии [13] Полиморфизм rs17576 MMP-9 ассоциирован с дисфункцией левого желудочка [13]
Китай	170/426 221/243 317/317 152/147	Патологический стеноз артерий при генотипе 1G/1G по локусу -1607 MMP-1 [31] Нестабильные атеросклеротические бляшки у носителей варианта -735 C MMP-2 (rs22850053) [26] Нет ассоциации -1612 5A/6A MMP-3 rs3025058 с развитием артериальной гипертонии [9] Аллель -799 T полиморфизма rs11225395 MMP-8 ассоциирован с

Популяция	Объем выборки (больные/ контроль)	Результат/ заключение
	2243/1359 589/494	артериальной гипертензией и аневризмой аорты [7] Полиморфизм -1562C/T MMP-9 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии [18] Полиморфизм -1562 C/T MMP-9 ассоциирован с возникновением инсульта [8]

Заключение.

Таким образом, в доступной печати достаточно работ, посвященных изучению вклада генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений. Следует отметить, что подавляющее большинство этих исследований выполнено за рубежом. При этом полученные результаты не всегда согласуются между собой и отличаются в разных популяциях, что может объясняться различиями в этническом составе исследуемых групп, дизайне исследования и размерах выборок, а также рядом других факторов [17, 33]. В России подобные исследования единичны, фрагментарны и включают анализ лишь некоторых популяций. Сложность механизмов развития гипертензии и гетерогенность изученных популяций диктуют необходимость проведения дальнейших исследований патогенетической роли локусов MMP в формировании АГ и ее осложнений. В перспективе данные о генетическом полиморфизме матриксных металлопротеиназ могут стать ценным инструментом для клинической стратификации сердечно-сосудистых больных.

Список литературы

1. Исследование полиморфных вариантов гена матриксной металлопротеиназы 3 (ММП-3) в качестве маркера риска развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у населения Республики Карелия / Коломейчук С. Н., Корнева В. А., Илюха В. В. , Кузнецова А. С., Кузнецова Т. Ю. // Журнал биомедицинских технологий. 2014. № 2. С. 10-16.

2. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты / Гаврилюк Н.Д., Иртюга О.Б., Дружкова Т.А., Успенский В.Е., Малашичева А.Б., Костарева А.А., Моисеева О.В. // Российский кардиологический журнал. 2015. № 10. С. 65-69.

3. Wang Z., Xu Y., Chen S., Wang L., Ding H., Lu G., Wang D., Zhai Z., Duan J., Zhang W. A common missense single nucleotide polymorphism in the E-selectin gene is significantly associated with essential hypertension in the Han population but only weakly associated in the Uygur population // Hypertens Research. 2012. 35(4). Pp. 413-417

4. Jormsjö S., Whatling C., Walter D. H., Zeiher A. M., Hamsten A., Eriksson P. Allele-Specific Regulation of Matrix Metalloproteinase-7 Promoter Activity Is Associated With Coronary Artery Luminal Dimensions Among Hypercholesterolemic Patients // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2011. 21. Pp. 1834-1839.

5. Anthony D., George P., Eaton C.B. Cardiac risk factors: biomarkers and genetic tests to determine cardiovascular risk // FP Essentials. 2014. 421. Pp. 11-15.

6. Guo S., Chen W., Yang Y., Yang Z., Cao M. Association between 1019C/T polymorphism in the connexin 37 gene and essential hypertension // Heart Lung Circ. 2014. 23(10). Pp. 924-929.

7. Wang X., Sun Q., Huang Y., Hu Y., Tang J., Lin Y., Niu Y., Wang X., Du B. Association between CACNB2 gene polymorphisms and essential hypertension // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2013. 30 (3). Pp. 340-344.

8. Wen D., Du X., Nie S.P., Dong J.Z., Ma C.S. Association between matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2014. 28. Pp. 1834-1839.

9. Hao Y., Tian S., Sun M., Zhu Y., Nie Z., Yang S. Association between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and development of ischemic stroke // Int J Clin Exp Pathol. 2015. 8(9). Pp. 1647-1652.

10. Saratzis A., Bown M.J., Wild B., Nightingale P., Smith J., Johnson C., Melas N., Kitas G.D. Association between seven single nucleotide polymorphisms involved in inflammation and proteolysis and abdominal aortic aneurysm // J Vasc Surg. 2015. 61(5). Pp. 1120-1128.

11. Wu H.D., Bai X., Chen D.M., Cao H.Y., Qin L. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study // Genet Test Mol Biomarkers. 2013. 17(9). Pp. 707-712.

12. Yang W., Lu J., Yang L., Zhang J. Association of Matrix Metalloproteinase-9 Gene -1562C/T Polymorphism with Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis Article // Iran J Public Health. 2015. 44(11). Pp. 1445-1452.

13. Mishra A., Srivastava A., Mittal T., Garg N., Mittal B. Association of matrix metalloproteinases (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients // Clin Chim Acta. 2012. 413(19-20). Pp. 1668-1674.

14. Bonnans C., Chou J., Werb Z. Bonnans C. Remodelling the extracellular matrix in development and disease // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2014. 15(12). Pp. 786-801.

15. Taljaard M., Tuna M., Bennett C., Perez R., Rosella L., Tu J.V., Sanmartin C., Hennessy D., Tanuseputro P., Lebenbaum M., Manuel D.G. Cardiovascular Disease Population Risk Tool (CVDPoRT): predictive algorithm for assessing CVD risk in the community setting // BMJ Open. 2014. 4(10). Pp. 213-219.

16. Chen Z.R., Huang B., Fan X.H., Lu H.S., Zhao Z.H., Hui R.T., Yang Y.M., Zhu J., Zhang S. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute aortic dissection: impact of hypertension // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2016. 44(3). Pp. 220-225.

17. Miao S., Zhou S.Y., Han C.S., Zhang L.N., Sun H.B., Yang B. Clinicopathological significance of matrix metalloproteinase-7 protein expression in esophageal cancer: a meta-analysis // Drug Des Devel Ther. 2015. 9. Pp. 3729-3740.

18. Lacchini R., Jacob-Ferreira A.L., Luizon M.R., Gasparini S., Ferreira-Sae M.C., Schreiber R., Nadruz W. Jr., Tanus-Santos J.E. Common matrix metalloproteinase 2 gene haplotypes may modulate left ventricular remodelling in hypertensive patients // J Hum Hypertens. 2012. 26(3). Pp. 171-177

19. El-Aziz T.A., Mohamed R.H. Matrix Metalloproteinase 3 Gene Polymorphism and Its Level Predict Morbidity After Acute Myocardial Infarction // Am J Clin Pathol. 2016. 145(1). Pp. 134-139.

20. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur Heart J. 2012. 33. Pp. 1635-1701.

21. Hoseini S.M., Kalantari A., Afarideh M., Noshad S., Behdadnia A., Nakhjavani M., Esteghamati A. Evaluation of plasma MMP-8, MMP-9 and TIMP-1 identifies candidate cardiometabolic risk marker in metabolic syndrome: results from double-blinded nested case-control study // Metabolism. 2015. 64(4). Pp. 527-538.

22. Fields G.B., Stawikowski M.J. Imaging Matrix Metalloproteinase Activity Implicated in Breast Cancer Progression // Methods Mol Biol. 2016. 1406. P. 303-329.

23. Qintao C., Yan L., Changhong D., Xiaoliang G., Xiaochen L. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population // Genet Test Mol Biomarkers. 2014. 18(12). Pp. 826-831.

24. Metzger I.F., Luizon M.R., Lacchini R., Tanus-Santos J.E. Genetic variants in matrix metalloproteinase-9 gene modify metalloproteinase-9 levels in black subjects // DNA Cell Biol. 2012. 31(4). Pp. 504-510.

25. Chang T.J., Wang W.C., Hsiung C.A., He C.T., Lin M.W., Sheu W.H., Chang Y.C., Quertermous T., Chen I., Rotter J., Chuang L.M. Genetic Variation in the Human SORBS1 Gene is Associated With Blood Pressure Regulation and Age at Onset of Hypertension: A SAPPHIRe Cohort Study // Medicine (Baltimore). 2016. 95(10). Pp. 2970.

26. Wang F., Jin X.P., Zhu M., Lin X.F., Hu X.F., Wang W.F., Han Z., Huang L.Z. Genotype association of C(-735)T polymorphism of the MMP-2 gene with the risk of carotid atherosclerosis-vulnerable plaque in the Han Chinese population // Vasc Med. 2011. 16(1). Pp. 13-18.

27. Hejduk P., Sakowicz A., Pietrucha T. Association between ins4436A in
11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population // Postepy Hig Med Dosw. 2015. 69.
Pp. 1245-1250.

28. Low S.K., Zembutsu H., Takahashi A., Kamatani N., Cha P.C., Hosono N., Kubo M., Matsuda K., Nakamura Y. Impact of LIMK1, MMP2 and TNF-α variations for intracranial aneurysm in Japanese population // J Hum Genet. 2011. 56(3). Pp. 211-216.

29. Sri Manjari K., Nallari P., Balakrishna N., Vidyasagar A., Prabhakar B., Jyothy A., Venkateshwari A. Influence of matrix metalloproteinase-1 gene -1607 (1G/2G) (rs1799750) promoter polymorphism on circulating levels of MMP-1 in chronic pancreatitis // Biochem Genet. 2013. 51(7-8). Pp. 644-654.

30. Liu X., Meng F., Yang P. Association study of CD36 single nucleotide polymorphisms with essential hypertension in the Northeastern Han Chinese // Gene. 2013. 527(1). Pp. 410-415.

31. Lin T.H., Yang S.F., Chiu C.C., Su H.M., Wang C.L., Voon W.C., Lai W.T., Sheu S.H. Matrix metalloproteinase-1 mitral expression and -1607 1G/2G gene promoter polymorphism in mitral chordae tendinae rupture // Transl Res. 2013. 161(5). Pp. 406-413.

32. Arning A., Jeibmann A., Köhnemann S., Brokinkel B., Ewelt C., Berger K., Wellmann J., Nowak-Göttl U., Stummer W., Stoll M., Holling M. Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) and the risk of cerebral aneurysm // J Neurosurg 2016. 8. Pp. 1-6.

33. Saeed H.M., Alanazi M.S., Parine N.R., Shaik J., Semlali A., Alharbi O., Azzam N., Aljebreen A., Almadi M., Shalaby M.A. Matrix metalloproteinase-2 (-1306 c>t) promoter polymorphism and risk of colorectal cancer in the Saudi population // Asian Pac J Cancer Prev. 2013. 14(10). Pp. 6025-6030.

34. Bahrehmand F., Vaisi-Raygani A., Kiani A., Rahimi Z., Tavilani H., Navabi S.J., Shakiba E., Hassanzadeh N., Pourmotabbed T. Matrix metalloproteinase-2 functional promoter polymorphism G1575A is associated with elevated circulatory MMP-2 levels and increased risk of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosuspatients // Lupus. 2012. 21(6). Pp. 616-624.

35. Medley T. L., Kingwell B. A., Gatzka C. D., Pillay P., Cole T. J. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression // Circ. Res. 2013. 92. Pp. 1254-1261.

36. Chen W., Hua K., Gu H., Zhang J., Wang L. Scand Methylenetetrahydrofolate reductase C667T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population // J Immunol. 2014. 80(5). Pp. 346-353.

37. Djuric T., Zivkovic M., Milosevic B., Andjelevski M., Cvetkovic M., Kostic M., Stankovic A. MMP-1 and -3 haplotype is associated

with congenital anomalies of the kidney and urinary tract // Pediatr Nephrol. 2014. 29(5). Pp. 879-884.

38. Zeng R., Zhang X., Wu K., Su Y., Wen F. MMP9 gene polymorphism is not associated with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration in a Chinese Han population // Ophthalmic Genet. 2014. 35(4). Pp. 235-240.

39. Singh M., Singh A.K., Pandey P., Chandra S., Singh K.A., Gambhir I.S. Molecular genetics of essential hypertension // Clin Exp Hypertens. 2016. 38(3). Pp. 268-277.

40. Tanner R.M., Lynch A.I., Brophy V.H., Eckfeldt J.H., Davis B.R., Ford C.E., Boerwinkle E., Arnett D.K. Pharmacogenetic associations of MMP9 and MMP12 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension // PLoS One. 2011. № 6(8). 23609 p.

41. Luizon M.R., Belo V.A., Fernandes K.S., Andrade V.L., Tanus-Santos J.E., Sandrim V.C. Plasma matrix metalloproteinase-9 levels, MMP-9 gene haplotypes, and cardiovascular risk in obese subjects // Mol Biol Rep 2016. 43(6). Pp. 463-471.

42. Velho F.M., Cohen C.R., Santos K.G., Silvello D., Martinelli N., Biolo A., Clausell N. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: role on disease susceptibility, phenotypic characteristics, and prognosis // J Card Fail. 2011. 17(2). Pp. 115-121.

43. Hua Y., Song L., Wu N., Xie G., Lu X., Fan X., Meng X., Gu D., Yang Y. Polymorphisms of MMP-2 gene are associated with systolic heart failure prognosis // Clin Chim Acta. 2009. 404(2). Pp. 119-123.

44. Richardson P. D., Davies M. J., Born G. V. R. Richardson P. D. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques // Heart. 2014. 99(10). Pp. 715-721.

45. Rodríguez-Pérez J.M., Vargas-Alarcón G., Posadas-Sánchez R., Zagal-Jiménez T.X., Ortíz-Alarcón R., Valente-Acosta B., Tovilla-Zárate C., Nostroza-Hernández C., Pérez-Méndez O., Pérez-Hernández N. rs3918242 MMP9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients // Genet Mol Res. 2016. 15(1).

46. Sakowicz A., Hejduk P., Pietrucha T. Association between ins4436A in 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population // Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015. 69. Pp. 1245-1250.

47. Seravalle G., Mancia G., Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related

cardiovascular disease // High Blood Press Cardiovasc Prev. 2014. 21(2). Pp. 89-105.

48. Morris D.R., Biros E., Cronin O., Kuivaniemi H., Golledge J. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis // Heart. 2014. 100(4). Pp. 295-302.

49. Pérez-Hernández N., Vargas-Alarcón G., Martínez-Rodríguez N., Martínez-Ríos M.A., Peña-Duque M.A., Peña-Díaz Ade L., Valente-Acosta B., Posadas-Romero C., Medina A., Rodríguez-Pérez J.M. The matrix metalloproteinase 2-1575 gene polymorphism is associated with the risk of developing myocardial infarction in Mexican patients // J Atheroscler Thromb. 2012. 19(8). Pp. 718-727.

50. Xu X., Wang L., Xu C., Zhang P., Yong F., Liu H., Wang J., Shi Y. Variations in matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 genes and the risk of acute coronary syndrome and coronary artery disease in the Chinese Han population // Coron Artery Dis. 2013. 24(4). Pp. 259-265.

51. Wang J., Wang Z., Yu C. Association of Polymorphisms in the Atrial Natriuretic Factor Gene with the Risk of Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis // Int J Environ Res Public Health. 2016. 13(5).