

Зюбанова И. В., Фальковская А. Ю., Манукян М. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Гусакова А. М., Пекарский С. Е., Мордовин В. Ф.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И РЕГРЕССА ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

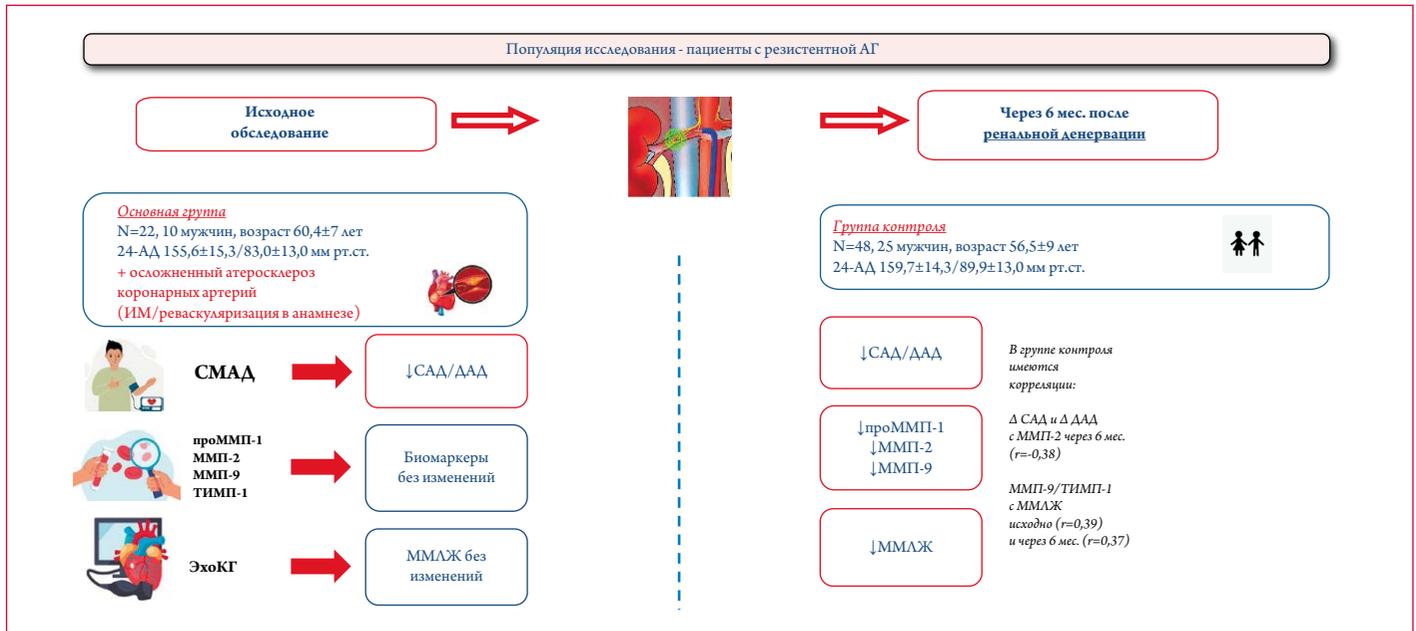
Цель	Изучить особенности изменений сывороточных концентраций матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевого ингибитора (ТИМП) при сопоставлении с динамикой артериального давления (АД) и параметрами гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) через полгода после ренальной денервации (РД) у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ) с осложненным течением атеросклероза коронарных артерий.
Материал и методы	У 22 больных РАГ с осложненным атеросклерозом коронарных артерий (реваскуляризацией и /или инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе) исходно и через полгода после РД выполнены суточное мониторирование АД, эхокардиография и определение ММП и ТИМП крови. Группу сравнения составили 48 больных РАГ без анамнеза перенесенной коронарной реваскуляризации или ИМ.
Результаты	Через полгода после РДАД сопоставимо снижалось в обеих группах. В группе осложненного атеросклероза значимой динамики профибротических маркеров, а также параметров ГЛЖ не было. Так, исходно и через полгода уровни изучаемых показателей составили: масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) $233,1 \pm 48,1$ и $243,0 \pm 52,0$ г, индекс ММЛЖ $60,6 \pm 14,5$ и $62,8 \pm 10,9$ г/м ^{2,7} , проММП-1 $4,9 [2,1; 7,7]$ и $3,6 [2,0; 9,4]$ нг/мл, ММП-2 $290,4 [233,1; 352,5]$ и $352,2 [277,4; 402,9]$ нг/мл, ММП-9 $220,6 [126,9; 476,7]$ и $263,5 [82,9; 726,2]$ нг/мл, ТИМП-1 $395,7 [124,7; 591,4]$ и $424,2 [118,2; 572,0]$ нг/мл, соответственно. В группе сравнения, напротив, наблюдалось значимое снижение ММЛЖ с $273,6 \pm 83,3$ г до $254,1 \pm 70,4$ г, индекса ММЛЖ с $67,1 \pm 12,3$ до $64,0 \pm 14,4$ г/м ^{2,7} , проММП-1 с $7,2 [3,6; 11,7]$ до $5,9 [3,5; 10,9]$ нг/мл, ММП-2 с $328,9 [257,1; 378,1]$ до $272,8 [230,2; 343,2]$ нг/мл, ММП-9 с $277,9 [137,0; 524,0]$ до $85,5 [34,2; 225,9]$ нг/мл, а также отношения ММП-9/ТИМП-1 с $0,80 [0,31; 1,30]$ до $0,24 [0,07; 0,76]$. Динамика АД в этой группе была обратно взаимосвязана с ММП-2 через полгода ($r = -0,38$), а отношение ММП-9/ТИМП-1 коррелировало с ММЛЖ и индексом ММЛЖ исходно ($r = 0,39$ и $r = 0,39$) и через полгода ($r = 0,37$ и $r = 0,32$). Динамика ТИМП-1 с $543,9 [277,5; 674,1]$ до $469,8 [289,7; 643,6]$ нг/мл не была значимой ($p = 0,060$).
Заключение	У пациентов с РАГ и осложненным течением коронарного атеросклероза динамика профибротических биомаркеров и параметров ГЛЖ после РД отсутствует, несмотря на выраженный антигипертензивный эффект, вероятно, ввиду низкой обратимости процессов сердечно-сосудистого ремоделирования либо более сложных механизмов регуляции системы ММП.
Ключевые слова	Резистентная артериальная гипертензия; ренальная денервация; матриксные металлопротеиназы
Для цитирования	Zyubanova I.V., Falkovskaya A.Yu., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A. et al. Features of The Dynamics of Profibrotic Markers and Regression of Left Ventricular Hypertrophy After Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension and Stenosing Atherosclerosis of the Coronary Arteries. <i>Kardiologiia</i> . 2024;64(4):45–53. [Russian: Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Манукян М.А., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунхинова С.А. и др. Особенности динамики профибротических маркеров и регресса гипертрофии левого желудочка после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией с осложненным течением коронарного атеросклероза. <i>Кардиология</i> . 2024;64(4):45–53].
Автор для переписки	Зюбанова Ирина Владимировна. E-mail: zyubanovaiv@mail.ru

Введение

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. ММП играют важную роль в ремоделировании тканей, ангио-

генезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей и др. [1]. В настоящее время широко изучается значимость семейства ММП и их ингибиторов в отношении определения прогноза, а также в качестве новых терапевтических ми-

Центральная иллюстрация. Особенности динамики профибротических маркеров и регресса гипертрофии левого желудочка после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией с осложненным течением коронарного атеросклероза



АД – артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ММП – матриксная металлопротеиназа; ТИМП – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; САМД – суточное мониторирование артериального давления; ЭхоКГ – эхокардиография; Δ – дельта.

шеней у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2–4]. В литературе имеется большое количество противоречивых данных, касающихся изменений концентраций этих биомаркеров в зависимости от нозологии и лекарственной терапии [5].

ММП-1 регулирует 1-ю стадию деградации коллагена с образованием двух пептидов: один небольшой С-концевой телопептид (СITP) и один большой телопептид, который позже расщепляется другими ММП, в том числе ММП-2 и ММП-9 [6]. Тканевой ингибитор ММП первого типа (ТИМП-1) образует комплекс с большинством активных ММП, включая ММП-1 и 2, а также с предшественником ММП-9, блокируя ее активацию стромелизинами. Большое значение имеет баланс между ММП и их ингибиторами, нарушение которого может приводить к развитию ряда заболеваний [7].

Со стороны сердечно-сосудистой патологии предполагается, что при участии семейства ММП, в частности, ММП-2 и ММП-9, протекает постинфарктное ремоделирование левого желудочка, сопровождающееся дилатацией его полости с развитием сердечной недостаточности. Экспериментально показано, что направленное снижение концентраций указанных ферментов у мышей после инфаркта миокарда (ИМ) приводило к значительному уменьшению интенсивности этих процессов [8].

При уменьшении отношения СITP/ММП-1 возрастает риск госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) [9], а более

высокие уровни ММП-2, 9 и ТИМП-1 ассоциируются с большим риском смертности от всех причин у пациентов с ХСН [10].

Данные литературы о концентрациях ММП у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) значительно разнятся. В более ранних исследованиях показано снижение концентраций ММП-1, 2 и 9, а также повышение уровня ТИМП-1 у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), а также ассоциация повышенных уровней ТИМП-1 с развитием диастолической дисфункции у таких больных [9]. В выполненной нами ранее работе было показано, что повышение уровня ММП-9 и уменьшение соотношения ТИМП-1/ММП-9 у больных резистентной АГ (РАГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа ассоциировалось с улучшением внутрисердечного кровотока и фильтрационной функции почек [11]. В то же время Stakos D. A. и соавт. продемонстрировали более высокие соотношения проММП-1/ТИМП-1 у пациентов с АГ, а также ассоциацию этого соотношения с каротидно-фemorальной скоростью пульсовой волны [12], отражающую повышение сосудистой жесткости у пациентов с АГ на фоне дисрегуляции обмена коллагена.

Принимая участие в разрушении коллагена, семейство ММП способствует развитию и прогрессированию атеросклероза, в том числе коронарных артерий [13]. Показано, что эти ферменты приводят к атерогенезу, вызы-

вая снижение эластичности сосудистой стенки, посредством разрушения эластина и кальцификации стенок артерий [14]. Считается, что ММП-2 и 9, помимо деградации компонентов внеклеточного матрикса и ремоделирования сосудистой стенки, ответственны за воспаление и разрыв атеросклеротической бляшки [15]. Уровни ММП-9 и ТИМП-1 связывают с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [16].

Радиочастотная абляция почечных артерий, или ренальная денервация (РД), признана эффективным и безопасным способом лечения АГ [17–21]. Помимо антигипертензивного, метод обладает целым рядом плейотропных эффектов [22, 23], механизмы развития которых продолжают активно изучаться. Гипотеза данного исследования состояла в том, что под влиянием симпатолитического эффекта РД происходит модуляция активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), приводящая к изменениям ряда биохимических показателей, включая маркеры фиброза и коллагенообразования, которые могут быть ассоциированы с антигипертензивным и органопротективным эффектами процедуры. Данные об изменениях концентраций ММП и их ингибиторов после РД остаются немногочисленными и крайне противоречивыми [24, 25], а сопоставления динамики маркеров фиброза с динамикой АД и ГЛЖ после РД у пациентов с осложненным коронарным атеросклерозом ранее не проводилось.

Цель исследования

Изучить особенности изменений сывороточных концентраций ММП и ТИМП при сопоставлении с динамикой АД и параметрами ГЛЖ через полгода после РД у больных РАГ с осложненным течением атеросклероза коронарных артерий.

Материал и методы

В простое сравнительное проспективное исследование включены 70 пациентов, наблюдавшихся в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в рамках научной темы «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском осложнений» (№ госрегистрации: АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017), прошедшие полугодовой этап наблюдения, с доступными результатами оценки сывороточных концентраций ММП и ТИМП. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номерами NCT02667912 и NCT01499810, одобрено локальным этическим комитетом. Перед включением в исследование каждый пациент подписал форму информированного согласия.

Критерии включения в исследование:

- Мужчины и женщины в возрасте до 80 лет с эссенциальной АГ.
- Резистентный характер АГ (согласно национальным рекомендациям) [26].
- Приемлемая для вмешательства анатомия почечных артерий.

Критерии исключения:

- Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м².
- Анафилактические реакции на рентген-контрастные препараты в анамнезе.
- Тяжелые сопутствующие заболевания или состояния, приводящие к высокому риску вмешательства.

Основную группу (группа 1) составили 22 пациента с осложненным течением коронарного атеросклероза (перенесенной реваскуляризацией и/или ИМ в анамнезе); группу контроля (группа 2) составили 48 больных без перенесенных коронарных событий.

Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве трех и более в максимально переносимых дозах, в 100% случаев включавшую диуретик. Приверженность к лечению оценивалась со слов пациента.

Основные параметры клинической характеристики пациентов представлены в табл. 1.

РД выполнялась в рентгенооперационной НИИ кардиологии (г. Томск) тремя видами катетеров: эндокардиальным MarinR 5F (n=6), системой Symplicity Flex 4F (n=42) либо Spyril (Medtronic) (n=22).

Клинико-лабораторное обследование проводилось исходно и через 6 месяцев после оперативного лечения. Суточное мониторирование АД (СМАД) с определением среднесуточных систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового (ПАД) АД выполнялось системой автоматического измерения АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе. Эхокардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковой системе экспертного класса в соответствии со стандартным протоколом из парастернального и апикального доступов. Для диагностики изменений левого желудочка использовались эхокардиографические критерии согласно рекомендациям для пациентов с АГ [26]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался по формуле для пациентов с избыточной массой тела и ожирением: ММЛЖ/рост (м)^{2,7}; размер полости левого желудочка (ЛЖ) – по формуле: конечный диастолический размер ЛЖ (см)/рост (м).

Забор крови для определения биохимических маркеров осуществлялся утром натощак. Уровни про-ММП-1 и ММП-2 определяли с использованием наборов

для иммуноферментного анализа R&D Systems (США), ММП-9 и ТИМП-1 – системами Bender MedSystems (Австрия).

Всем пациентам до вмешательства была проведена оценка атеросклеротического поражения коронарных артерий при помощи инвазивной коронарографии, либо мультиспиральной компьютерной ангиографии ко-

ронарных артерий для выявления возможных показаний для реваскуляризации, также учитывались данные анамнеза в отношении перенесенных коронарных событий (ИМ, реваскуляризация). Среди группы обследуемых больных клинически значимого периферического атеросклероза по данным ультразвуковых методов исследования (УЗИ сонных, бедренных, почечных артерий) обнаружено не было.

Статистическая обработка производилась в программе STATISTICA 10,0. Гипотеза о гауссовом распределении проверялась критерием Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения выборки данные представлялись в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением ($M \pm SD$), а сравнение данных в таких выборках – с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии согласия с нормальным законом распределения данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [LQ; UQ]$), для определения статистической значимости межгрупповых различий использовался тест Манна-Уитни, для оценки динамики показателей – тест Уилкоксона. Оценка корреляционных связей осуществлялась с использованием непараметрического коэффициента Спирмена. При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности (хи-квадрат Пирсона). Различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$. Анализ данных проводился «по протоколу». Дельта (Δ) параметра рассчитывалась, как разность исходного значения и значения, полученного в динамике.

Первичной конечной точкой оценки эффективности РД являлось снижение уровня среднесуточного САД; в качестве вторичных конечных точек учитывались снижение ДАД и ПАД, регресс ГЛЖ, изменения лабораторных показателей.

Результаты

В группе осложненного атеросклероза коронарных артерий (группа 1) уровень исходного ДАД был ниже ($p=0,044$). При этом группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, продолжительности ГБ, распространенности СД 2 типа и ХБП 3-й стадии, уровню исходного САД и ПАД, а также количеству постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов. Несмотря на сопоставимый процент больных с ГЛЖ, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оказалась выше в группе контроля (группа 2) ($p=0,006$), преимущественно за счет мужчин. Относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка превышала нормальные значения в обеих группах, что указывает на высокую частоту развития концентрического ремоделирования миокарда у пациентов с РАГ. Очевидно, что более выраженная ГЛЖ в контрольной группе сопровождалась

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=48)	P
Мужской пол, n (%)	10 (45)	25 (52)	0,765
Возраст, лет	60,4±7,0	56,5±9,1	0,067
Продолжительность АГ, лет	21,5±12,8	20,6±10,3	0,781
Количество антигипертензивных препаратов	4,0±1,0	4,3±1,0	0,260
Прием статинов, n (%)	22 (100)	39 (81)	0,575
Индекс массы тела, г/м ²	34,2±4,9	34,3±5,3	0,934
Ожирение, n (%)	20 (91)	42 (88)	0,919
ГЛЖ, n (%)	18 (82)	44 (92)	0,765
ММЛЖ, г	233,1±48,1	273,6±83,3	0,006
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	56,5 [46,3; 60,6] у мужчин,	68,6 [60,0; 77,6] у мужчин,	0,023
	68,6 [53,0; 74,5] у женщин	63,3 [56,2; 72,0] у женщин	
ОТС	0,51±0,08	0,56±0,10	0,034
Размер полости ЛЖ, см/м	2,91±0,22	2,97±0,50	0,591
Сахарный диабет 2 типа, n(%)	17 (77)	23 (48)	0,243
ИБС, n(%)	22 (100)	22 (46)	0,047
ПИКС, n(%)	8 (36)	0	0,000
ОНМК в анамнезе, n(%)	3 (14)	5 (10)	0,727
Креатинин, мкмоль/л	96,0±28,3	90,0±25,2	0,366
pСКФ, мл/мин/1,73м ²	68,8±21,0	73,6±18,6	0,324
ХБП С3, n(%)	8 (36)	13 (27)	0,569
САД-24, мм рт. ст.	155,6±15,3	159,7±14,3	0,271
ДАД-24, мм рт. ст.	83,0±13,0	89,9±13,0	0,044
ПАД-24, мм рт. ст.	72,6±14,6	69,8±14,2	0,454

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – $M \pm SD$, медианы и межквартильного размаха ($Me [LQ; UQ]$), числа пациентов – n (%); АГ – артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенок, ЛЖ – левый желудочек, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), ХБП – хроническая болезнь почек, САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление, ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление, ПАД-24 – среднесуточное пульсовое артериальное давление.

Таблица 2. Динамика АД и эхокардиографических данных через 6 мес. после РА

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=48)	p*
САД исходно, мм рт. ст.	155,6±15,3	159,7±14,3	0,271
САД 6 мес., мм рт. ст.	147,3±17,7	147,0±15,7	0,952
Δ САД 6 мес., мм рт. ст.	14 [-5; 21], p=0,042	11 [1; 23], p=0,000	0,574
ДАД исходно, мм рт. ст.	83,0±13,0	89,9±13,0	0,044
ДАД 6 мес., мм рт. ст.	76,3±13,7	82,3±13,2	0,107
Δ ДАД 6 мес., мм рт. ст.	6 [-2; 11], p=0,068	6 [-1; 13], p=0,000	0,702
ПАД исходно, мм рт. ст.	72,6±14,6	69,8±14,2	0,454
ПАД 6 мес., мм рт. ст.	70,8±15,2	64,7±14,6	0,132
Δ ПАД 6 мес., мм рт. ст.	5 [-4; 14], p=0,131	5 [-1; 11], p=0,001	0,908
ММЛЖ исходно, г	233,1±48,1	273,6±83,3	0,006
ММЛЖ 6 мес., г	243,0±52,0, p=0,143	254,1±70,4, p=0,009	0,161
ИММЛЖ исходно, г/м ^{2,7}	56,5 [46,3; 60,6] у мужчин 68,6 [53,0; 74,5] у женщин	68,6 [60,0; 77,6] у мужчин 63,3 [56,2; 72,0] у женщин	0,023 0,872
ИММЛЖ 6 мес., г/м ^{2,7}	58,5 [48,9; 69,6] у мужчин, p=0,053, 68,3 [57,6; 72,6] у женщин, p=1,0	64,0 [50,6; 80,6] у мужчин, p=0,180, 60,1 [55,0; 69,8] у женщин, p=0,548	0,296 0,427
ОТС исходно	0,51±0,08	0,56±0,10	0,034
ОТС 6 мес.	0,53±0,07, p=0,072	0,56±0,08, p=0,680	0,103
Размер полости ЛЖ исходно, см/м	2,91±0,22	2,97±0,50	0,591
Размер полости ЛЖ 6 мес., см/м	2,90±0,21, p=0,859	2,87±0,20, p=0,246	0,550

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – M±SD, медианы и межквартильного размаха (Me [LQ; UQ]); САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление, ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление, ПАД-24 – среднесуточное пульсовое артериальное давление, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенок, ЛЖ – левый желудочек, p – уровень статистической значимости для оценки динамики показателя, p* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.

также и большей ОТС у этих пациентов (p=0,034). Дилатации полости ЛЖ у обследованных пациентов не документировано.

Через 6 мес. после РА в обеих группах наблюдалось сопоставимое снижение САД, ДАД и ПАД. Целевых уровней АД достигли в 1-й группе 5 человек (22,7%), во 2-й группе 12 человек (25%). ММЛЖ снижалась только

в группе 2 (табл. 2), Другие показатели эхокардиографии оставались без динамики в обеих группах.

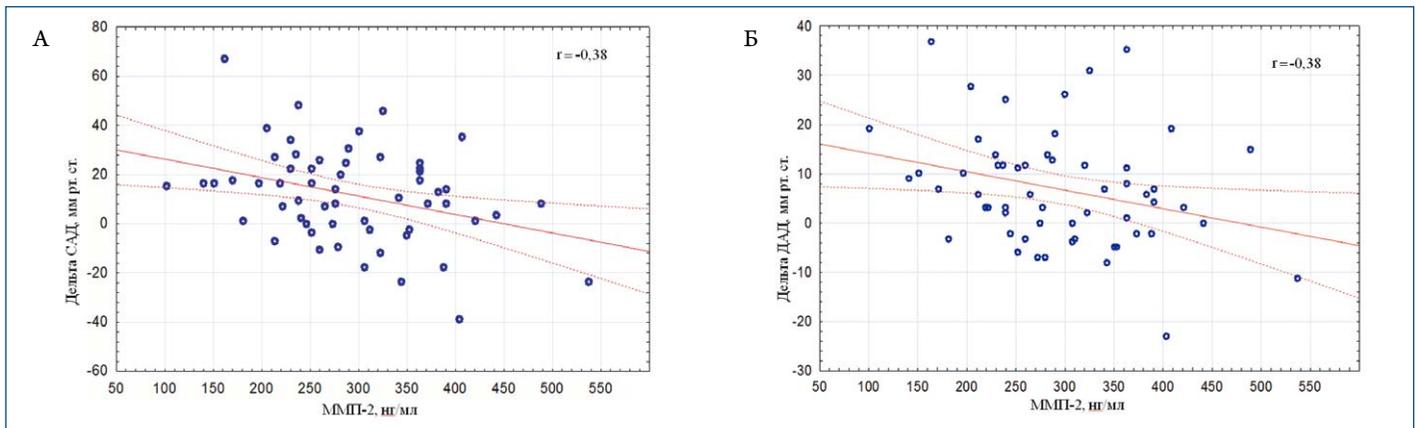
В динамике маркеров фиброза между группами наблюдались существенные различия (табл.3). В группе РАГ с осложненным коронарным атеросклерозом изменений не было, тогда как в группе контроля наблюдалась значимая положительная динамика в виде сни-

Таблица 3. Динамика профибротических маркеров через 6 мес. после РА

Показатель, (нг/мл)	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=48)	p*
проММП-1 исходно	4,9 [2,1; 7,7]	7,2 [3,6; 11,7]	0,067
про ММП-1 6 мес.	3,6 [2,0; 9,4]	5,9 [3,5; 10,9]	0,127
Δ проММП-1	2,2 [-0,2; 5,7], p=0,831	0,5 [-0,5; 5,2], p=0,006	0,756
ММП-2 исходно	290,4 [233,1; 352,5]	328,9 [257,1; 378,1]	0,571
ММП-2 6 мес.	352,2 [277,4; 402,9]	272,8 [230,2; 343,2]	0,024
Δ ММП-2 6 мес.	-18,8 [-87,5; 20,2] p=0,112	38,7 [-12,6; 107,3] p=0,017	0,007
ММП-9 исходно	220,6 [126,9; 476,7]	277,9 [137,0; 524,0]	0,693
ММП-9 6 мес.	263,5 [82,9; 726,2]	85,5 [34,2; 225,9]	0,024
Δ ММП-9 6 мес.	80,3 [-509,5; 242,3] p=0,983	85,5 [34,2; 225,9] p=0,002	0,293
ТИМП-1 исходно	395,7 [124,7; 591,4]	543,9 [277,5; 674,1]	0,508
ТИМП-1 6 мес.	424,2 [118,2; 572,0]	469,8 [289,7; 634,6]	0,817
Δ ТИМП-1 6 мес.	2,1 [-132,8; 69,3] p=0,758	19,3 [-31,1; 232,9] p=0,060	0,193
проММП-1/ТИМП-1 исходно	0,011 [0,003; 0,015]	0,016 [0,008; 0,021]	0,105
проММП-1/ТИМП-1 6 мес.	0,010 [0,007; 0,017]	0,014 [0,008; 0,023]	0,405
Δ проММП-1/ТИМП-1 6 мес.	-0,001 [-0,005; 0,001] p=0,374	0,001 [-0,003; 0,002] p=0,664	0,382
ММП-9/ТИМП-1 исходно	0,64 [0,32; 1,75]	0,80 [0,31; 1,30]	0,619
ММП-9/ТИМП-1 6 мес.	1,01 [0,19; 1,44]	0,24 [0,07; 0,76]	0,022
Δ ММП-9/ТИМП-1 6 мес.	0,035 [-0,542; 0,683] p=0,733	0,328 [0,062; 0,798] p=0,002	0,586

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [LQ; UQ]); ММП – матриксная металлопротеиназа, ТИМП – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, p – уровень статистической значимости для оценки динамики показателя, p* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.

Рисунок 1. Точечные диаграммы корреляций Δ САД (А) и Δ ДАД (Б) с уровнем ММП-2 через 6 мес. ($r=-0,38$)



жения уровней проММП-1, ММП-2 и -9, а также отношения ММП-9/ТИМП-1. Сывороточная концентрация ТИМП-1 и отношение проММП-1/ТИМП-1 остались без изменений в обеих группах.

В контрольной группе также были выявлены взаимосвязи динамики САД и ДАД с уровнем ММП-2 через 6 мес. ($r=-0,38, p<0,05$) (рис. 1).

Кроме того, в этой группе отношение ММП-9/ТИМП-1 было взаимосвязано с ММЛЖ: исходно $r=0,39$ и через 6 мес. $r=0,37$ (рис. 2) и с ИММЛЖ: $r=0,39$ и $r=0,32$, соответственно ($p<0,05$), тогда как у пациентов с осложненным атеросклерозом подобных связей не наблюдалось.

Обсуждение

ММП принимают участие в процессах деградации коллагена и эластина – основных компонентов соединительной ткани человеческого тела. Отсюда высокая вариабельность уровней этих ферментов – на их содержание в крови может оказывать влияние множество факторов.

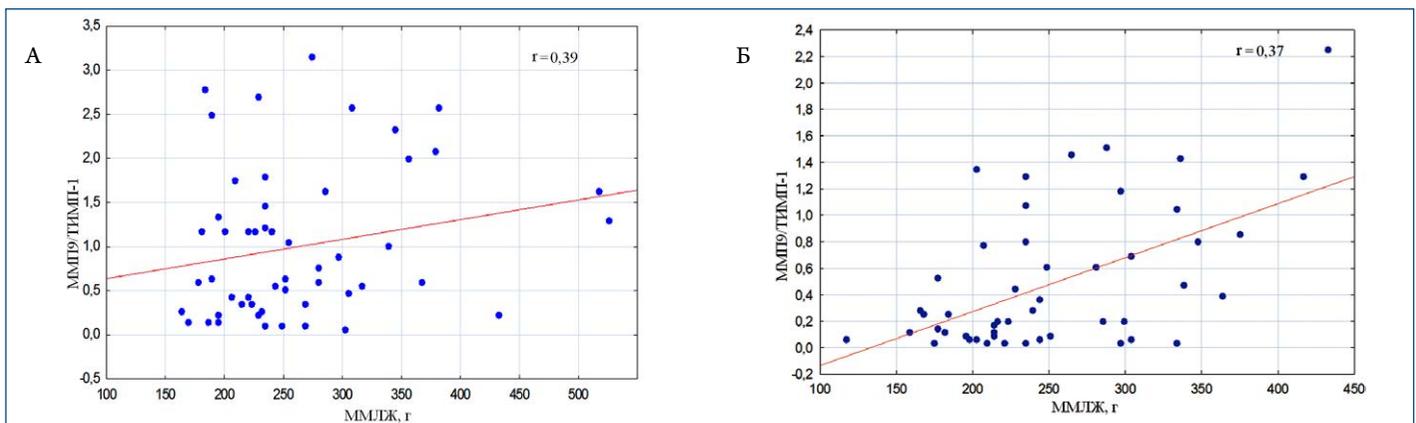
Последние исследования говорят об участии ММП во внутриклеточных процессах в кардиомиоцитах, а также о присутствии этих ферментов в эн-

дотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и в фибробластах [27].

Разрушая белки экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), ММП играют важную роль в процессах атерогенеза, т.к. коллаген и эластин обеспечивают не только эластичность сосудистой стенки, но и субэндотелиальный барьер, замедляющий миграцию и последующую инфильтрацию ее лейкоцитами и гладкомышечными клетками [28].

В отношении влияния РД на прогрессирование атеросклероза, в литературе имеется небольшое количество крайне противоречивых данных. Так, Wang H. и соавт. показали замедление процессов атерогенеза после РД на модели мышей с дефицитом аполипопротеина Е независимо от снижения АД [29]. В то же время Wang Y. и соавт., используя в своей работе мышей с дефицитом аполипопротеина Е совместно с подкожной инфузией ангиотензина II, отметили увеличение атеромы после РД, коррелировавшее со снижением норэпинефрина. Авторы данной работы предположили, что механизм такого эффекта заключается в повышении экспрессии ММП-2, которое они также наблюдали в группе РД по сравнению с sham-контролем. Тем не менее авторы не исключают возможные влияния внешних неучтенных факторов [30].

Рисунок 2. Точечные диаграммы корреляций ММП-9/ТИМП-1 с ММЛЖ исходно ($r=0,39$) (А) и через 6 мес. ($r=0,37$) (Б)



В нашем случае у пациентов с осложненным атеросклерозом и без него исходно не наблюдалось различий со стороны концентраций ММП и ТИМП. Однако после вмешательства значимое снижение ММП-2 и 9, а также отношения ММП-9/ТИМП-1 у пациентов контрольной группы привело к появлению различий по этим показателям на полугодовой точке наблюдения. Оценить влияние вмешательства на прогрессирование атеросклероза не представлялось возможным и не входило в задачи данного раздела исследования.

Изменение концентраций ММП после РД происходит, вероятно, под влиянием сложных механизмов с вовлечением РААС. Активация РААС приводит к повышению экспрессии ММП и нарушению баланса между ММП и их ингибиторами посредством целого ряда процессов [31]. РД, уменьшая эффекты ангиотензина II, препятствует ремоделированию сосудистой стенки, снижая сократимость гладкой мускулатуры, уменьшая миграцию гладких миоцитов, а также синтез и высвобождение белков ЭЦМ, а вместе с этим и интенсивность фиброза. Кроме того, повышение активности ММП при сосудистом ремоделировании на фоне АГ может иметь адаптивное значение, направленное на улучшение микрососудистой циркуляции. Поэтому снижение гемодинамической нагрузки после РД уже не требует высокой активности протеолитических ферментов для улучшения тканевой перфузии. Данную концепцию подтверждает более выраженное снижение уровня ММП-2 у пациентов с более низкими значениями АД после вмешательства. Отсутствие значимой динамики ММП после РД у пациентов с РАГ и осложненным атеросклерозом может объясняться и низкой обратимостью фибротических процессов у таких больных.

Интересным является факт выявленных взаимосвязей отношения ММП-9/ТИМП-1 с ММЛЖ и ИММЛЖ. Миокардиальная гипертрофия – многофакторный процесс, протекающий не только на фоне нагрузки повышенным давлением. Процесс сопровождается как увеличением кардиомиоцитов, так и изменением компонентов экстрацеллюлярного пространства [32]. Как и в других органах, в миокарде процессы образования и деградации коллагена в норме находятся в равновесии. Воздействие гемодинамических, а также ряда гуморальных факторов (гормоны, факторы роста, цитокины и др.) при АГ приводит к нарушению этого равновесия и развитию фиброза [33].

Показано, что ММП вовлечены в процессы деградации ЭЦМ при гипертрофии и ремоделировании миокарда. Однако, как и все, что касается ММП и их ингибиторов, данные литературы по этому вопросу значительно разнятся. Так, группа ученых под руководством Euler G. на основании проведенного ими исследования сдела-

ла вывод о том, что ММП кардиомиоцитов могут препятствовать миокардиальной гипертрофии, т.к. ингибирование ММП способствует гипертрофическому росту [4]. В связи с этим стоит отметить ранее выполненную работу, в которой у больных РАГ в сочетании с СД 2 типа была документирована прямая связь ММЛЖ с уровнем ТИМП-1 и соотношением ТИМП-1/ММП-2 [34]. Вполне вероятно, что подавление активности ММП с накоплением внеклеточного матрикса у больных АГ направлено на укрепление каркаса сердечной мышцы в условиях повышенной гемодинамической нагрузки. С другой стороны, повышенная активация ММП-2 наблюдалась одновременно с развитием гипертензии, гипертрофии и фиброза миокарда у мышей на фоне инфузии ангиотензина II в исследовании Odenbach J. и соавт. [35] и длительной перегрузки объемом в исследовании Matsusaka H. и соавт. [36]. Таким образом, можно сказать, что наблюдавшийся в нашем исследовании регресс ГЛЖ и снижение уровней ММП в группе 2 являются взаимосвязанными процессами, что подтверждается наличием корреляций между ММЛЖ и ИММЛЖ и отношением ММП-9/ТИМП-1, а также отсутствием динамики тех и других показателей в группе 1. Возможно, что наличие стенозирующего коронарного атеросклероза, как отражения системного атеросклеротического процесса, изменяет патофизиологию увеличения ММЛЖ у больных РАГ, ограничивая возможности регресса ГЛЖ и уменьшения продукции ММП даже при снижении гемодинамической нагрузки. Ранее в собственных исследованиях нами уже были отмечены гуморальные механизмы регресса ГЛЖ после РД [37]. С учетом вновь обнаруженных взаимосвязей можно говорить о вовлечении в эти процессы также и семейства ММП. Для более подробного понимания данных механизмов, несомненно, требуется дальнейшее изучение. Отсутствие изменений архитектуры ЛЖ в динамике (уменьшения ОТС и размеров полости ЛЖ) в первую очередь объясняется небольшим сроком наблюдения. Несмотря на значимый антигипертензивный эффект вмешательства, большинство больных по-прежнему не достигли целевых уровней АД, что едва ли позволяет ожидать обратного развития концентрического ремоделирования ЛЖ. Следует, однако, отметить тенденцию к снижению данного показателя в контрольной группе. При этом закономерным представляется отсутствие динамики размеров полости ЛЖ, учитывая исходно нормальные ее значения.

Принимая во внимание данные о взаимосвязи повышенных уровней ММП с кардиоваскулярными осложнениями, можно говорить о возможном улучшении прогноза у пациентов без коронарного атеросклероза после выполненной РД и в перспективе – более эффективном использовании данного метода лечения.

Заключение

Таким образом, у пациентов с РАГ и осложненным атеросклерозом коронарных артерий после РД динамики матричных металлопротеиназ и их ингибитора, как и регресса ГЛЖ, не наблюдается, что может свидетельствовать о низкой обратимости процессов сердечно-сосудистого ремоделирования у этих больных в краткосрочном периоде наблюдения, либо о более сложных механизмах регуляции системы ММП. При этом у пациентов с исходно менее выраженными изменениями сосудистой стенки (без осложненного атеросклероза) после РД наблюдается положительная динамика в виде снижения концентраций профибротических маркеров, ассоциированная со снижением АД и регрессом ГЛЖ. Вместе с тем РД обладает

антигипертензивным эффектом вне зависимости от наличия и степени выраженности коронарного атеросклероза.

К ограничениям исследования можно отнести небольшую численность пациентов основной группы, относительно короткий период наблюдения и оценку приверженности к лечению по данным опроса. Изучение динамики ММП в более отдаленном периоде может стать предметом дальнейших исследований, как и сравнение изменения ММП после стандартной и дистальной методики РД, учитывая более выраженное кардиопротективное влияние дистальной РД [38].

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 23.01.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bassiouni W, Ali MAM, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *The FEBS Journal*. 2021;288(24):7162–82. DOI: 10.1111/febs.15701
- Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(7–8):656–62. DOI: 10.1016/j.cca.2011.12.021
- Patrichi G, Patrichi A, Satala C-B, Sin AI. Matrix Metalloproteinases and Heart Transplantation—A Pathophysiological and Clinical View. *Medicina*. 2023;59(7):1295. DOI: 10.3390/medicina59071295
- Euler G, Locquet F, Kociszewska J, Osyugus Y, Heger J, Schreckenberg R et al. Matrix Metalloproteinases Repress Hypertrophic Growth in Cardiac Myocytes. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2021;35(2):353–65. DOI: 10.1007/s10557-020-07138-y
- Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;147:1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
- Ricard-Blum S. The Collagen Family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2011;3(1):a004978. DOI: 10.1101/cshperspect.a004978
- Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in Pharmacology*. 2018;81:241–330. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.002
- Hayashidani S, Tsutsui H, Ikeuchi M, Shiomi T, Matsusaka H, Kubota T et al. Targeted deletion of MMP-2 attenuates early LV rupture and late remodeling after experimental myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;285(3):H1229–35. DOI: 10.1152/ajpheart.00207.2003
- López B, Ravassa S, González A, Zubillaga E, Bonavilla C, Bergés M et al. Myocardial Collagen Cross-Linking Is Associated With Heart Failure Hospitalization in Patients With Hypertensive Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(3):251–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.063
- Gao Y, Bai X, Lu J, Zhang L, Yan X, Huang X et al. Prognostic Value of Multiple Circulating Biomarkers for 2-Year Death in Acute Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:779282. DOI: 10.3389/fcvm.2021.779282
- Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Zyubanova I.V., Sitkova E.S. et al. Matrix metalloproteinases in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: relation with renal blood flow and kidney function. *Arterial Hypertension*. 2019;25(1):34–45. [Russian: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Зюбанова И.В., Ситкова Е.С. и др. Система матричных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):34–45]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45
- Stakos DA, Tziakas DN, Chalikias GK, Mitrousi K, Tsigalou C, Boudoulas H. Associations Between Collagen Synthesis and Degradation and Aortic Function in Arterial Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2010;23(5):488–94. DOI: 10.1038/ajh.2010.2
- Vacek T, Rahman S, Yu S, Neamtu D, Givimani S, Tyagi S. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms. *Vascular Health and Risk Management*. 2015;11:173–83. DOI: 10.2147/VHRM.S68415
- Lee JS, Basalyga DM, Simionescu A, Isenburg JC, Simionescu DT, Vyavahare NR. Elastin Calcification in the Rat Subdermal Model Is Accompanied by Up-Regulation of Degradative and Osteogenic Cellular Responses. *The American Journal of Pathology*. 2006;168(2):490–8. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050338
- Hopps E, Caimi G. Matrix metalloproteinases as a pharmacological target in cardiovascular diseases. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015;19(14):2583–9. PMID: 26221886
- Hansson J, Vasan RS, Ärnlöv J, Ingelsson E, Lind L, Larsson A et al. Biomarkers of Extracellular Matrix Metabolism (MMP-9 and TIMP-1) and Risk of Stroke, Myocardial Infarction, and Cause-Specific Mortality: Cohort Study. *PLoS ONE*. 2011;6(1):e16185. DOI: 10.1371/journal.pone.0016185
- Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Azizi M, Böhm M, Dimitriadis K et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *Journal of Hypertension*. 2021;39(9):1733–41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002933
- Ionov M.V., Emelyanov I.V., Yudina Yu.S., Panarina S.A., Zverev D.A., Avdonina N.G. et al. Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up. *Arterial Hypertension*. 2021;27(3):318–32. [Russian: Ионов М.В., Емельянов И.В., Юдина Ю.С., Панарина С.А., Зверев Д.А., Авдонина Н.Г. и др. Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):318–32]. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332
- Glybochko P.V., Svetankova A.A., Rodionov A.V., Maltseva A.S., Sulimov V.A., Fomin V.V. Renal denervation with a resistant arterial hypertension: the results of a five-year follow-up. *Therapeutic Archive*. 2018;90(9):88–91. [Russian: Глыбочко П.В., Светанкова А.А., Родионов А.В., Мальцева А.С., Сулимов В.А., Фомин В.В. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии: результаты 5-летнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):88–91]. DOI: 10.26442/terarkh201890988-91
- Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Romanova M.P., Khomenko E.A. Renal denervation: a new life of the technology. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(4):117–25. [Russian:

- Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Романова М.П., Хоменко Е.А. Ренальная денервация: новая жизнь технологии. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(4):117-25]. DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-117-125
21. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Falkovskaja A.Yu., Pekarsky S.E. Changes in ambulatory blood pressure monitoring data after renal denervation: 12-month follow-up. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2015;30(3):41-4. [Russian: Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е. Изменения показателей суточного мониторинга артериального давления под влиянием ренальной денервации в течение 12-месячного наблюдения. *Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск)*. 2015;30(3):41-4]
 22. Gapon L.I., Mikova E.V., Krinochkin D.V., Savelyeva N.Yu., Zherzhova A.Yu., Aleksandrovich E.L. Renal artery denervation in patients with resistant arterial hypertension: clinical and organ-protective effect. *Systemic Hypertension*. 2021;18(3):153-60. [Russian: Гапон Л.И., Микова Е.В., Криночкин Д.В. Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Александрович Е.Л. Ренальная денервация почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии: клинический и органопротективный эффект. *Системные гипертензии*. 2021;18(3):153-60]. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201090
 23. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Lichikaki V.A. et al. Renal denervation as a new nephro-protective strategy in diabetic patients with resistant hypertension. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2020;35(1):80-92. [Russian: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А. и др. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск)*. 2020;35(1):80-92]. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92
 24. Dörr O, Liebetau C, Möllmann H, Mahfoud F, Ewen S, Gaede L et al. Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(2):175-84. DOI: 10.1007/s00392-014-0773-4
 25. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Falkovskaya A.Yu., Pekarsky S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A. et al. The effects of renal denervation on dynamics of biochemical indicators of vascular fibrosis in patients with resistant hypertension. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2016;31(2):18-22. [Russian: Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А. и др. Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией. *Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск)*. 2016;31(2):18-22]
 26. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149-218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020*. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149-218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 27. Schulz R. Intracellular Targets of Matrix Metalloproteinase-2 in Cardiac Disease: Rationale and Therapeutic Approaches. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2007;47(1):211-42. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105230
 28. Fletcher EK, Wang Y, Flynn LK, Turner SE, Rade JJ, Kimmelstiel CD et al. Deficiency of MMP1a (Matrix Metalloprotease 1a) Collagenase Suppresses Development of Atherosclerosis in Mice: Translational Implications for Human Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021;41(5):e265-79. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315837
 29. Wang H, Wang J, Guo C, Luo W, Kleiman K, Eitzman DT. Renal Denervation Attenuates Progression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice Independent of Blood Pressure Lowering. *Hypertension*. 2015;65(4):758-65. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04648
 30. Wang Y, Dinh TN, Nield A, Krishna SM, Denton K, Gollidge J. Renal Denervation Promotes Atherosclerosis in Hypertensive Apolipoprotein E-Deficient Mice Infused with Angiotensin II. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:215. DOI: 10.3389/fphys.2017.00215
 31. Su Y, Li H, Yan Z, Li M, Wei J, Zheng W et al. Renin-angiotensin system activation and imbalance of matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in cold-induced stroke. *Life Sciences*. 2019;231:116563. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116563
 32. Koike H, Katsuno M. Ultrastructure in Transthyretin Amyloidosis: From Pathophysiology to Therapeutic Insights. *Biomedicines*. 2019;7(1):11. DOI: 10.3390/biomedicines7010011
 33. Lopez B, Gonzalez A, Diez J. Role of matrix metalloproteinases in hypertension-associated cardiac fibrosis: Current Opinion in *Nephrology and Hypertension*. 2004;13(2):197-204. DOI: 10.1097/00041552-200403000-00008
 34. Mordovin V, Falkovskaya A, Pekarskiy S, Semke G, Ripp T, Zyubanova I et al. Relationship between matrix metalloproteinases with cardiac structural and functional impairments in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Hypertension*. 2016;34(Suppl 1):e117. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500175.00199.a8
 35. Odenbach J, Wang X, Cooper S, Chow FL, Oka T, Lopaschuk G et al. MMP-2 Mediates Angiotensin II-Induced Hypertension Under the Transcriptional Control of MMP-7 and TACE. *Hypertension*. 2011;57(1):123-30. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.159525
 36. Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, Ikeuchi M, Kubota T, Sunagawa K et al. Targeted Deletion of Matrix Metalloproteinase 2 Ameliorates Myocardial Remodeling in Mice With Chronic Pressure Overload. *Hypertension*. 2006;47(4):711-7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000208840.30778.00
 37. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A. et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. *Arterial Hypertension*. 2019;25(4):423-32. [Russian: Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(4):423-32]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432
 38. Ripp T.M., Pekarskiy S.E., Baev A.E., Ryabova T.R., Yaroslavskaya E.I., Falkovskaya A.Yu. et al. Comparative analysis of cardioprotective effects of two renal denervation techniques. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):103-10. [Russian: Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Рябова Т.Р., Ярославская Е.И., Фальковская А.Ю. и др. Сравнительное исследование кардиопротективных эффектов двух способов ренальной денервации. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):103-10]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3994