

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-24

УДК: 616.331.1+616.127:616.12-08

МЕХАНІЗМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСУ МІОКАРДА ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Кульбачук О. С., Сідь Є. В., Соловійов О. В., Піскун А. В., Марченко-Антидзе О. О.

Державний заклад "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України" (бульвар Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69000)

Відповідальний за листування:
e-mail: olya-moa@ukr.net

Статтю отримано 08 березня 2023 р.; прийнято до друку 14 квітня 2023 р.

Анотація. Оглядова стаття присвячена центральним механізмам, що сприяють ремоделюванню екстрацелюлярного матриксу міокарда хворих на артеріальну гіпертензію. На основі наукометричних баз Web of science, Scopus, PubMed проведено ретроспективний аналіз літератури із вказаної проблематики за 2010-2022 рр. Провівши огляд анотацій статей та ознайомившись з їх повним текстом, було відібрано 30 джерел. Результати пошуку вказують на те, що у фізіологічних умовах колаген забезпечує структурну цілісність, перешкоджаючи надмірному розтягненню кардіоцитів. У ході досліджень встановлено, що збільшення фіброзу судинної стінки пов'язано з тим, що синтез колагену перевищує ступінь його деградації металопротеїназами (ММП). Вони відіграють центральну роль в обміні білків сполучної тканини. Цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін-1 β , сприяють накопиченню колагену в міжклітинному просторі, цьому ж процесу сприяє альдостерон. При гіпертонічній хворобі (ГХ) відмічається висока активність і ангіотензину-II, який регулює експресію β -трансформуючого фактора росту, що має профібротичні властивості. Біологічні молекули катехоламінів, як і молекули альдостерону, ангіотензину-II, впливають на активність ММП через зниження активності NO у стінці судин. Різні патофізіологічні механізми залучені при артеріальній гіпертензії та призводять до судинної дисфункції і ремоделювання міокарда, зміни в екстрацелюлярному матриксі міокарда можуть мати вирішальне значення та допомогти визначити критичні фармакологічні мішені. Пріоритет призначення якоїсь із груп гіпотензивних препаратів на цей час залишається відкритим, але особлива увага приділяється впливу їх на гальмування і зворотній розвиток міокардіального та судинного фіброзу. У зв'язку з цим, вивчення реакції ферментів сімейства металопротеїнази є перспективними для клінічних досліджень при артеріальній гіпертензії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, екстрацелюлярний матрикс міокарда, матриксні металопротеїнази, ремоделювання міокарда.

Вступ

На сьогодні однією з провідних причин смертності серед населення України залишаються серцево-судинні захворювання (ССЗ). За результатами як вітчизняних, так і зарубіжних досліджень основним фактором ризику, що визначає прогноз захворюваності на ССЗ, є артеріальна гіпертензія (АГ). В Україні за даними досліджень на АГ страждає близько 30% дорослого населення, і її поширеність збільшується з віком пацієнтів. Підвищений артеріальний тиск (АТ) чинить негативний вплив на органи-мішені, насамперед на серце, нирки і головний мозок, а також на структуру і функцію артерій різного типу. Розвиток серцево-судинних ускладнень серед осіб працездатного віку, пов'язаний з неконтрольованим АТ, призводить до збільшення витрат на лікування, тому за сучасними керівними принципами з діагностики й лікування АГ необхідна оцінка стану перерахованих органів-мішеней [15, 21, 24].

Морфологічні зміни при АГ супроводжуються поступовою перебудовою судин та серця пацієнтів, що призводить до патологічного "ремоделювання серцево-судинної системи", яке включає весь спектр змін, таких як розміри, форми і функціональні властивості міокарда та судин під впливом підвищеного артеріального тиску. Ремоделювання серцево-судинної системи при ГХ є багатоскладовим процесом. Формування гіпертрофії міокар-

да у хворих на АГ відбувається з активним залученням медіаторів системної запальної відповіді й характеризується обмеженістю енергетичної лабільності, що веде до мітохондріальної дисфункції кардіоцитів та зниження енергопродуктивного потенціалу, а також генерації активних форм кисню, ініціації процесів апоптозу. Також відбувається перебудова позаклітинного матриксу, що полягає в надмірному накопиченні колагену, його глікозуванні та порушенні деградації. Останнім часом науковці виявляють велику зацікавленість до процесів ремоделювання екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) міокарда при АГ [12, 19, 30].

Мета - узагальнити сучасні літературні джерела щодо механізмів ремоделювання екстрацелюлярного матриксу міокарда хворих на артеріальну гіпертензію.

Матеріали та методи

На основі наукометричних баз Web of science, Scopus, PubMed проведено ретроспективний аналіз літератури з вказаної проблематики за 2010-2022 рр. Під час пошуку інформації з вивчення механізмів ремоделювання екстрацелюлярного матриксу міокарда хворих на артеріальну гіпертензію було застосовано різні комбінації ключових слів: "hypertension", "extracellular myocardial matrix", "matrix metalloproteinases", "myocardial remodeling".

Під час опрацювання результатів пошуку обирали найбільш релевантні публікації з цієї проблематики незалежно від давності. Провівши огляд анотацій статей та ознайомившись з їх повним текстом, було відібрано 30 джерел. Нижче наведено огляд і детальний аналіз оригінальних статей щодо досліджуваної проблеми.

Дослідження є частиною науково-дослідної роботи "Особливості діагностики та лікування резистентної артеріальної гіпертензії у практиці сімейного лікаря" (номер держреєстрації 0118U004282) кафедри загальної практики-сімейної медицини та психіатрії ДЗ "ЗМАПО МОЗ України".

Результати. Обговорення

Екстрацелюлярний матрикс серцевого м'язу має складну архітектуру і упорядковану систему, яка забезпечує структурну та функціональну цілісність міокарда. До складу ЕЦМ входять структурні протеїни такі, як еластин, колаген, протеоглікан, фібронектин, а також фібробласти та макрофаги. Ферменти системи матриксних ММП являють собою сімейство цинк- і кальцій-залежних ендопептидаз, здатних гідролізувати основні компоненти ЕЦМ. На сьогодні сімейство ММП налічує 23 ізоформи, вони розщеплюють екстрацелюлярний матрикс, що характеризуються наявністю вмісту іонів металів, як правило, цинку, в активному центрі, який є інтегральною частиною структури ферменту [7, 29].

Усі вони мають подібні властивості й беруть участь у ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу, руйнуючи колаген, еластин та фібронектин. Вони секретуються як проферменти і для їх активації потрібне протеолітичне розщеплення. У фізіологічних умовах ММП синтезуються в незначній кількості, секретуються в основному під дією прозапальних цитокінів. У надмірній кількості ММП утворюються при інволюції пінистих клітин, Т-лімфоцитів і макрофагів на тлі субклінічного запалення [16, 18].

Основна функція ММП - це руйнування екстрацелюлярного матриксу. Практично всі ізоензими, крім ММП-11, секретуються в неактивній формі, функціонують при нейтральній рН і блокуються специфічним тканинним інгібітором. Решта ММП секретуються в неактивному вигляді, у позаклітинному просторі вони виявляються як проферменти і активуються каскадом певних біохімічних реакцій. Необхідно зауважити, що кінцевий результат модуляції рівня активності ММП може залежати від виду тканини і їх ізоформи [11, 25].

Матриксні металопротеїнази відіграють центральну роль в обміні білків сполучної тканини. Вони беруть участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах, таких як: ангиогенез, старіння, запалення, здатні модулювати активність факторів росту, цитокінів або їх рецепторів. Активність їх у клітині регулюється на різних рівнях, що включають генну транскрипцію, активацію білка та безпосередню взаємодію з ендогенними інгібіторами, зокрема з тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП). Безпосередню участь у регуляції ефектів ММП беруть тка-

нинні інгібітори металопротеїназ, яких на сьогодні відомо чотири основних типи. Найбільш вивченими серед них є ТІМП-1 і ТІМП-2, причому ТІМП-1 є універсальним інгібітором більшості ММП [22, 23].

На підставі даних структурної організації й субстратної специфічності в сімействі ММП виділені 4 підродини: колагенази (ММП-1, -8, -13), стромалізини (ММП-3, -7, -10, -11), желатинази (ММП-2, -9) і ММП мембранного типу, які секретуються активними та локалізуються на клітинній мембрані. Желатинази - це ферменти, що гідролізують желатини, до них відносять ММП-2 (желатиназа А) і ММП-9 (желатиназа В). Обидві ці желатинази розщеплюють колаген четвертого типу, що знаходиться у складі базальних мембран артерій, а також інші колагени і ряд білків сполучнотканинного матриксу, зокрема й еластин [1, 10].

До 90% від усіх клітин сполучнотканинної складової міокарда становлять фібробласти. Міофібробласти, що мають скорочувальну властивість, це різновид фібробластів. Перетворення фібробластів на міофібробласти відбувається під впливом β -трансформуючого фактору росту, і супроводжується стимуляцією експресії гладком'язового α -актиніну та десміну [14, 28].

Структура колагенової молекули робить її дуже стійкою до дії протеїназ за винятком міжклітинної колагенази або матриксної ММП-1. Цей фермент розщеплює колагенову молекулу на два фрагменти, які піддаються подальшому розпаду під дією желатиназ - ММП-2 і ММП-9. За фізіологічних умов колаген забезпечує структурну цілісність міокарда і перешкоджає надмірному розтягненню кардіоміоцитів. Колаген I типу, який забезпечує міцність ЕЦМ, у міокарді займає до 90% від загального об'єму. Близько 10% складає частка колагену III, який контролює розтяжність кардіоміоцитів. У фізіологічних умовах співвідношення фракцій коллагену є постійним, однак при розвитку деяких патологічних станів воно може змінюватися. Колагеновий цикл триває 80-120 діб, від синтезу до деградації [8, 27].

При патологічних умовах може порушуватися баланс між синтезом і деструкцією протеїнів. Стан позаклітинного простору регулюють головним чином ММП та їх інгібітори, що продукують фібробласти. На активність ММП та їх інгібіторів впливають такі цитокіни як фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-1 β та інші. Альдостерон сприяє надмірному накопиченню у міжклітинному просторі міокарда колагену. Деградацію колагену, опосередковано, за рахунок модуляції активності ММП, регулює ангіотензин-II, висока активність якого визначається при ГХ та порушеннях вуглеводного обміну. Він також регулює експресію β -трансформуючого фактору росту, у той час як останній сприяє активації генів колагену I та III типу, таким чином маючи профібротичні властивості. Будь-яка зміна структури ЕЦМ є по суті порушенням стійкого балансу між швидкістю синтезу білків і їх розпаду [3, 5].

Ремоделювання міокарда являє собою адаптивну відповідь серця на тривалу дію різних природних і пато-

генних факторів. Перебудова лівого шлуночка серця та формування варіантів його ремоделювання відбувається під впливом величезної кількості факторів. Водночас процеси ремоделювання в серці хворих на АГ зачіпають весь морфологічний субстрат як клітинний, так і міжклітинний. Модифікація ЕМЦ міокарда призводить до збільшення його жорсткості та зміни геометрії камер серця. Наслідком зміни жорсткості міокарда стає порушення процесів наповнення і вигнання крові з серця, що веде до діастолічної та систолічної дисфункції [2, 9, 17].

Таким чином, за результатами досліджень було показано, що у хворих на ГХ зміни в системі ММП/ТІМП призводять до збільшення фіброзу стінки судин, у зв'язку з тим, що швидкість синтезу колагену перевищує ступінь його деградації металопротеїназами. Так, у хворих на ГХ порівняно зі здоровими особами було виявлено підвищення рівня ТІМП-1 і зниження рівня ММП-1 і, відповідно, індексу ММП-1/ТІМП-1. У пацієнтів з ГХ і гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) на відміну від тих, хто не мав ГЛШ, виявлялося ще більш виражене зниження рівня комплексу ММП-1/ТІМП-1, а також підвищення рівня ТІМП-1. У хворих на ГХ процеси синтезу та утилізації колагену не збалансовані, підвищений синтез колагену при цьому веде до розвитку фіброзу серця і судин, а індекс ММП-1/ТІМП-1 можна вважати сурогатним маркером міокардіального та судинного фіброзу. Багато біологічно активних молекул, зокрема ангіотензин-II, ендотелін-1, альдостерон і катехоламіни, впливають на активність ММП, принаймні частково, через їх здатності посилювати окислювальний стрес і знижувати активність NO в судинній стінці. Нові методи лікування, спрямовані на усунення цих основних механізмів, можуть запропонувати значні переваги для запобігання процесів ремоделювання серцево-судинної системи у пацієнтів з АГ [4, 22, 26].

Незважаючи на численні дослідження й різноманітність вибору антигіпертензивних препаратів для

лікування хворих на АГ, питання про пріоритет тієї чи тієї групи лікарських засобів залишається відкритим. Особливо це стосується їхньої ефективності щодо стримування фіброзування і зменшення міокардіально-судинної жорсткості, корекції порушень метаболізму колагену в інтерстиціальному матриксі серця та судин. У зв'язку з виявленим значенням змін ЕЦМ в патогенезі ГХ зараз активно досліджують вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на процеси гальмування і зворотного розвитку міокардіального фіброзу. Також встановлено, що статини знижують вміст в крові ММП, однак для регресу ураження серця потрібен тривалий період терапії. Лікарські стратегії, що включають інгібітор АПФ, статини і, зокрема, периндоприл і аторвастатин, послідовно демонструють зниження частоти серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ та порушеннями ліпідного обміну, зміцнюючи їхні позиції як терапії першої лінії [6, 13, 20].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих на ГХ відбувається порушення екстрацелюлярного матриксу міокарда, що пов'язано з ремоделюванням міокарда.

2. Визначення типу геометрії міокарда й оцінка інтенсивності фіброзування його екстрацелюлярного матриксу необхідні для розробки індивідуальних корекційних заходів, що сприяють поліпшенню функціонування, якості життя пацієнтів.

3. Також визначення взаємозв'язку характеру ремоделювання міокарда ЛШ з враженістю змін екстрацелюлярного матриксу важливо для оцінки ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і вибору раціональної терапевтичної тактики.

У зв'язку з цим, вивчення реакції ферментів сімейства металопротеїназ є перспективними для клінічних досліджень при артеріальній гіпертензії.

Список посилань - References

- [1] Ambrosova, T. M., & Ashcheulova, T. V. (2020). Патогенетична роль міокардіального фіброзу: фокус на екстрацелюлярний матрикс [Pathogenetic role of myocardial fibrosis: focus on the extracellular matrix]. *Міжнародний медичний журнал - International Medical Journal*, 26(4), 21-24.
- [2] Androulakis, E., Tousoulis, D., Papageorgiou, N., Latsios, G., Siasos, G., & Stefanadis, C. (2012). The role of matrix metalloproteinases in essential hypertension. *Current topics in medicinal chemistry*, 12(10), 1149-1158. doi: 10.2174/1568026611208011149
- [3] Bassiouni, W., Ali, M. A., & Schulz, R. (2021). Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *The FEBS Journal*, 288(24), 7162-7182. <https://doi.org/10.1111/febs.15701>
- [4] Berk, B. C., Fujiwara, K., & Lehoux, S. (2007). ECM remodeling in hypertensive heart disease. *The Journal of clinical investigation*, 117(3), 568-575. doi: 10.1172/JCI31044
- [5] Bonnans, C., Chou, J., & Werb, Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature reviews Molecular cell biology*, 15(12), 786-801. doi: 10.1038/nrm3904
- [6] Borghi, C., & Levy, B. I. (2021). Synergistic actions between angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins in atherosclerosis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30, S0939-4753(21)00556-1. DOI:10.1016/j.numecd.2021.11.015
- [7] Cabral-Pacheco, G. A., Garza-Veloz, I., Ramirez-Acuna, J. M., Perez-Romero, B. A., Guerrero-Rodriguez, J. F., Martinez-Avila, N., & Martinez-Fierro, M. L. (2020). The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(24), 9739. DOI:10.3390/ijms21249739
- [8] Civitarese, R. A., Kapus, A., McCulloch, C. A., & Connelly, K. A. (2017). Role of integrins in mediating cardiac fibroblast-cardiomyocyte cross talk: a dynamic relationship in cardiac biology and pathophysiology. *Basic research in cardiology*, 112(1), 1-17. doi: 10.1007/s00395-016-0598-6
- [9] Fan, D., Takawale, A., Lee, J., & Kassiri, Z. (2012). Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis & tissue repair*, 5(1), 1-13. doi: 10.1186/1755-1536-5-15
- [10] Frangogiannis, N. G. (2019). Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Molecular aspects of medicine*, 65, 70-99. doi: 10.1016/j.mam.2018.07.001

- [11] French, B. A., & Holmes, J. W. (2019). Implications of scar structure and mechanics for post-infarction cardiac repair and regeneration. *Experimental cell research*, 376(1), 98-103. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.01.001
- [12] Gonzalez, A., Ravassa, S., Lopez, B., Bayes-Genis, A., & Diez, J. (2018). Myocardial remodeling in hypertension: toward a new view of hypertensive heart disease. *Hypertension*, 72(3), 549-558. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125>
- [13] Hawlitschek, C., Brendel, J., Gabriel, P., Schierle, K., Salameh, A., Zimmer, H-G., & Rassler, B. (2022). Antihypertensive and cardioprotective effects of different monotherapies and combination therapies in young spontaneously hypertensive rats - A pilot study. *Saudi journal of biological sciences*, 29(1), 339-345. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.08.093
- [14] Kong, P., Christia, P., & Frangogiannis, N. G. (2014). The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and molecular life sciences*, 71(4), 549-574. doi: 10.1007/s00018-013-1349-6
- [15] Kovalenko, V. M. (2016). *Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах [Problems of health and medical care and a model of improvement in modern conditions]*. Державна установа "Національний науковий центр "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска" - State institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after acad. M.D. Strazheska".
- [16] Laronha, H., & Caldeira, J. (2020). Structure and function of human matrix metalloproteinases. *Cells*, 9(5), 1076. DOI:10.3390/cells9051076
- [17] Li, L., Zhao, Q., & Kong, W. (2018). Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix biology*, 68-69, 490-506. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.013
- [18] Meschiarì, C. A., Ero, O.K., Pan, H., Finkel, T., & Lindsey, M. L. (2017). The impact of aging on cardiac extracellular matrix. *Geroscience*, 39(1), 7-18. doi: 10.1007/s11357-017-9959-9
- [19] Mitalova, E. G., & Alfukakha, M. M. (2021). Specifics of the state of myocardium and profibrotic factors in the development of hypertensive heart. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, 14(6), 51-57.
- [20] Park, S., Nguyen, N. B., Pezhouman, A., & Ardehali, R. (2019). Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets. *Translational Research*, 209, 121-137. doi: 10.1016/j.trsl.2019.03.001
- [21] Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., ... & Binno, S. (2016). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*, 37(29), 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [22] Prado, A. F., Batista, R. I., Tanus-Santos, J. E., & Gerlach, R. F. (2021). Matrix metalloproteinases and arterial hypertension: Role of oxidative stress and nitric oxide in vascular functional and structural alterations. *Biomolecules*, 11(4), 585. DOI:10.3390/biom11040585
- [23] Prudnykov, A. R., & Shchupakova, A. N. (2018). Матриксные металлопротеиназы: роль в развитии постинфарктного ремоделирования миокарда [Matrix metalloproteinases: role in the development of postinfarction myocardial remodeling]. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция - Regional circulation and microcirculation*, 17(1), 13-24.
- [24] Sirenko, U. M., Mishchenko, L. A., & Yena, L. M. (2018). Класифікація та стандарти надання медичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію Асоціації кардіологів України [Classification and standards of providing medical care to patients with arterial hypertension of the Association of Cardiologists of Ukraine]. *Артеріальна гіпертензія - Arterial hypertension*, 4(60), 26-47.
- [25] Sonbol, H. S. (2018). Extracellular matrix remodeling in human disease. *Journal of microscopy and ultrastructure*, 6(3), 123-128. doi: 10.4103/JMAU.JMAU_4_18
- [26] Stakos, D. A., Tziakas, D. N., Chalikias, G. K., Mitrousi, K., Tsigalou, C., Boudoulas, H. (2010). Associations between collagen synthesis and degradation and aortic function in arterial hypertension. *American journal of hypertension*, 23(5), 488-494. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.2>
- [27] Sun, B. (2021). The mechanics of fibrillar collagen extracellular matrix. *Cell Reports Physical Science*, 2(8), 100515. DOI:10.1016/j.xcrp.2021.100515
- [28] Travers, J. G., Kamal, F. A., Robbins, J., Yutzey, K. E., & Blaxall, B. C. (2016). Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. *Circulation research*, 118(6), 1021-1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565
- [29] Wang, X., & Khalil, R. A. (2018). Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Advances in pharmacology*, 81, 241-330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002
- [30] Yildiz, M., Oktay, A. A., Stewart, M. H., Milani, R. V., Ventura, H. O., & Lavie, C. J. (2020). Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(1), 10-21. doi: 10.1016/j.pcad.2019.11.009

THE MECHANISMS OF THE EXTRACELLULAR MATRIX REMODELING OF MYOCARDIUM AMONG PATIENTS WITH HYPERTENSION

Kulbachuk O. S, Sid' E. V., Soloviov O. V., Piskun A. V., Marchenko-Antudze O. O.

Annotation. The present review article highlights the central mechanisms that contribute to the extracellular matrix remodeling in the myocardium among patients with hypertension. Based on the scientometric databases Web of Science, Scopus, and PubMed, a retrospective analysis of the literature issued in 2010-2022 on this specific topic was conducted. After reviewing the article abstracts and getting acquainted with their full text, we selected 30 sources. The search results suggest that under physiological conditions, collagen ensures structural integrity by preventing excessive stretching of cardiomyocytes. It was established in the course of the research that progressive vascular fibrosis occurs due to excessive collagen synthesis relative to its degradation by metalloproteinases. Metalloproteinases play a central role in the exchange of connective tissue proteins. Cytokines such as tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 β contribute to the accumulation of collagen in the intercellular space, aldosterone being another contributor to the process. It has been noted that hypertensive disease is associated with high activity of angiotensin-II, which regulates the expression of β -transforming growth factor and has pro-fibrotic properties. Biological molecules of catecholamines, as well as molecules of aldosterone and angiotensin-II, affect the activity of MMP by suppressing NO activity in the vessel wall. An understanding of various pathophysiological mechanisms involved in hypertension leading to vascular dysfunction and myocardial remodeling as well as changes in the extracellular matrix of the myocardium can prove to be essential for identifying critical pharmacological targets. The priority of prescribing specific groups of antihypertensive drugs remains uncertain at the moment, but special attention is paid to their effect on the inhibition and reversal of the development of myocardial and vascular fibrosis. Thus, the study of the activity of enzymes of the metalloproteinase family is promising for clinical studies in hypertension.

Keywords: hypertension, extracellular myocardial matrix, matrix metalloproteinases, myocardial remodeling.