



Ассоциация полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом

С.Ю. Никулина¹, А.А. Чернова^{1,2}, Ю.А. Толстокурова¹, Ю.О. Варавко³

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить роль полиморфизма A-8202G (rs11697325) гена матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) в развитии артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Обследованы 143 больных РА, среди которых выделены группа пациентов с РА без АГ ($n=50$) и группа больных с РА в ассоциации с АГ ($n=93$). Здоровых добровольцев ($n=151$) также разделили на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу и числу участников с основными группами (контрольная группа 1 – $n=54$, контрольная группа 2 – $n=97$). В работе использован спектр клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования. Также проводили молекулярно-генетическое исследование. У всех участников исследования взяты образцы крови. Выделение ДНК проводили стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование по гену *MMP-9* осуществляли методом ПЦР-ПДФ-анализа (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестриционных фрагментов). ПЦР выполняли с набором праймеров к соответствующим районам генома. Продукты ПЦР анализировали посредством электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

Результаты. В ходе молекулярно-генетического исследования наблюдали статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа AA и аллеля A полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в группе пациентов с РА как отдельно, так и в ассоциации с АГ в сравнении с данными лиц контрольных групп. Оцененный по отношению шансов (ОШ) риск развития РА у носителей генотипа AA гена *MMP-9* оказался в 1,8 раза выше (95% доверительный интервал – ДИ – 1,136–2,950; $p=0,02$), чем у носителей генотипов GG и GA; у носителей аллеля A риск развития РА – в 1,6 раза выше по сравнению с аллелем G (95% ДИ 1,119–2,578; $p=0,01$). Оцененный по ОШ риск развития РА в ассоциации с АГ у носителей генотипа AA гена *MMP-9* выше в 2,8 раза (95% ДИ 1,283–6,54; $p=0,04$) по сравнению с генотипами GA и GG, у носителей аллеля A – в 2,1 раза выше (95% ДИ 1,113–4,127; $p=0,02$) по сравнению с аллелем G.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что гомозиготный генотип AA и аллель A полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) служат предикторами развития РА как в виде отдельной нозологической единицы, так и в ассоциации с АГ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистая патология, артериальная гипертензия, молекулярно-генетическое исследование, однонуклеотидный полиморфизм, ассоциация генов

Для цитирования: Никулина С.Ю., Чернова А.А., Толстокурова Ю.А., Варавко Ю.О. Ассоциация полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. CardioСоматика. 2022;13(2):76–80.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110917>

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – воспалительное ревматическое заболевание до конца не известной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и поражением внутренних органов [1]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности гипертонической болезни, у пациентов с РА выше популяционной частоты заболевания [2]. В свою очередь, артериальная гипертензия (АГ) является фактором риска развития сердечно-сосудистого континуума при РА [3].

Углубляясь в патогенез развития АГ при РА, можно выделить как хроническое воспаление, так и аутоиммунные нарушения. Назначение соответствующей терапии РА также способствует формированию АГ [4, 5]. В последние годы большое внимание уделяют молекулярным механизмам развития такой сочетанной патологии, как РА и АГ. В доступной нам литературе имеются сведения о мультифакториальности этих коморбидных пациентов, обусловленной как суммацией, так и влиянием друг на

друга полигенной составляющей и факторов внешней среды [6]. G. Giannelli и соавт. [7] доказали ассоциацию полиморфизма гена матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) с развитием РА (эта ассоциация обнаружена на поздней стадии РА и при высокой активности заболевания). D. Ahrens и соавт. [8] установили, что интенсивность экспрессии антигена MMP-9 в синовиальных выпотах была повышена в 67 раз в образцах пациентов с РА по сравнению с образцами больных остеоартрозом. Эти данные указывают на связь между повышенной активностью MMP-9 и воспалительным артритом.

Поскольку патогенетическая ассоциация между РА и развитием АГ изучается и обсуждается, одним из приоритетных направлений дальнейшего научного поиска является исследование молекулярно-генетических основ этих коморбидных заболеваний.

Выбор полиморфизма гена в нашем исследовании строился на генно-кандидатном подходе, основанном на функции гена в патогенезе заболевания по результатам многочисленных работ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РА – ревматоидный артрит

MMP-9 – matrix metalloproteinase-9 (матриксная металлопротеиназа-9)

Associative role of polymorphism of the gene of *MMP-9* (rs11697325) in development of arterial hypertension in patients with the rheumatoid arthritis

Svetlana Yu. Nikulina¹, Anna A. Chernova^{1,2}, Yuliya A. Tolstokorova¹, Yulia O. Varavko³

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Federal Siberian Research Clinical Centre, Krasnoyarsk, Russia;

³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Aim. To study a contribution of polymorphism A-8202G (rs11697325) of a gene of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in development of arterial hypertension (AH) in patients with the rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 143 patients with RA were examined, among which a group of patients with RA without AH ($n=50$) and a group of patients with RA in association with AH ($n=93$) were identified. Healthy volunteers ($n=151$) were also divided into 2 groups comparable in age, sex and number with the main groups (control group 1 – $n=54$, control group 2 – $n=97$). The work used a range of clinical, laboratory, instrumental methods. A molecular genetic study was also performed. Blood samples were taken from all study participants. DNA isolation was carried out by the standard phenol-chloroform method. Genotyping for the *MMP-9* gene was performed by PCR-RFLP analysis (polymerase chain reaction – restriction fragment length polymorphism). PCR was carried out with a set of primers to the corresponding regions of the genome. PCR products were analyzed by electrophoresis in 4% polyacrylamide gel followed by staining with ethidium bromide.

Results. In the course of a molecular genetic study, a statistically significant predominance of the homozygous AA genotype and the A allele of the *MMP-9* (rs11697325) gene polymorphism was observed in the group of patients with RA, both separately and in association with AH, in comparison with the data of control groups. The risk of developing RA estimated by the odds ratio (OR) in carriers of the AA genotype of the *MMP-9* gene is 1.8 times higher (95% confidence interval – CI – 1.136–2.950; $p=0.02$) than in carriers of the GG and GA genotypes; in carriers of the A allele, the risk of developing RA is 1.6 times higher compared to the G allele (95% CI 1.119–2.578; $p=0.01$). The OR risk of developing RA in association with hypertension in carriers of the AA genotype of the *MMP-9* gene is 2.8 times higher (95% CI 1.283–6.54; $p=0.04$) compared to GA and GG genotypes, 2.1 times higher in carriers of the A allele (95% CI 1.113–4.127; $p=0.02$) compared to the G allele.

Conclusion. Thus, the results of the study indicate that the homozygous AA genotype and the A allele of the *MMP-9* (rs11697325) gene polymorphism are the predictors of the development of RA both as a separate nosological unit and in association with AH.

Keywords: rheumatoid arthritis, cardiovascular pathology, arterial hypertension, molecular and genetic research, one-nucleotide polymorphism, association of genes

For citation: Nikulina SYu, Chernova AA, Tolstokorova YuA, Varavko YuO. Associative role of polymorphism of the gene of *MMP-9* (rs11697325) in development of arterial hypertension in patients with the rheumatoid arthritis. *Cardiosomatics*. 2022;13(2):76–80.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110917>

Изучали ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма A-8202G (rs11697325) гена *MMP-9* в развитии РА в сочетании с АГ.

MMP-9 относится ко 2-му подсемейству цинкзависимых эндопептидаз. Субстратом для неё служит денатурированный коллаген 1-го типа, нативные коллагены типов 4, 5, энтактин (нидоген), соединяющий ламинин и коллаген 4-го типа, который является основным компонентом базальных мембран. В результате повышения активности *MMP-9* происходят массивный апоптоз и ускоренное отщепление от базальной мембраны клеток элементов соединительной ткани, что приводит к стремительному снижению её прочностных характеристик и развитию клинических проявлений, в частности РА.

Цель исследования – изучить вклад полиморфизма A-8202G (rs11697325) гена *MMP-9* в развитие АГ у больных РА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ И УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Набор пациентов в исследование осуществляли в ревматологическом отделении КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона» (Красноярск). Консультативная помощь в области ревматологии получена от доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» (Иркутск), канд. мед. наук Ю.О. Варавко.

Всего нами обследованы 143 пациента с РА, из них группа 1 – пациенты с РА без АГ ($n=50$), группа 2 – пациенты с РА и АГ ($n=93$). Контрольная группа состояла из 151 здоровых добровольцев, которых поделили на 2 подгруппы: группа контроля 1 (для РА без АГ; $n=54$) и группа контроля 2 (для РА с АГ; $n=97$). Здоровые добровольцы не имели ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний, были сопоставимы по полу и возрасту с основными группами.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Всем пациентам проведены общеклинические, лабораторные (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, уровень ревматоидного фактора, титр антител к циклическому цитруллинированному пептиду), инструментальные (рентгенологическое исследование поражённых суставов) исследования.

Молекулярно-генетическое исследование выполняли на базах российско-итальянской лаборатории медицинской генетики МАГИ ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (Красноярск) и лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). У всех обследуемых были взяты образцы венозной крови. Выделение ДНК осуществляли стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование по гену *MMP-9*

Таблица 1. Частоты распространённости генотипов и аллелей полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в группе больных РА и в контрольной группе 1

Table 1. Incidence of *MMP-9* polymorphism genotypes and alleles (rs11697325) in the rheumatoid arthritis group and in control group 1

Генотипы	Пациенты с РА, абс. (%)	Контроль 1, абс. (%)	<i>p</i>
GG	8 (16)	13 (24)	0,1
GA	25 (50)	28 (52)	0,9
AA	17 (34)	13 (24)	0,02
Итого	50 (100,0)	54 (100,0)	
Аллель G	20 (40)	26 (49)	0,2
Аллель A	30 (60)	28 (51)	0,03
Итого	50 (100,0)	54 (100,0)	
GG	8 (19,5)	13 (24,07)	0,0517
GG + GA	33 (80,5)	41 (75,93)	
Итого	41 (100,0)	54 (100,0)	
AA + GA	42 (71,19)	41 (25,93)	0,0517
AA	17 (28,81)	13 (24,07)	
Итого	59 (100)	54 (100)	
GG + AA	25 (50)	26 (48,15)	0,0517
GA	25 (50)	28 (51,85)	
Итого	50 (100,0)	54 (100,0)	

проводили методом ПЦР-ПДРФ-анализа (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестриционных фрагментов). ПЦР выполняли с набором праймеров к соответствующим районам генома. Продукты ПЦР анализировали при помощи электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistica for Windows v.10.0, IBM SPSS v.20 (США). Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена *MMP-9* между группами оценивали посредством критерия χ^2 . В случае 4-польных таблиц сопряжённости для сравнения выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск заболевания по конкретной аллели или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). ОШ указан с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При распределении генотипов полиморфизма A-8202G (rs11697325) гена *MMP-9* наблюдается статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа AA у больных с РА в сравнении с лицами контрольной группы (34 и 24% соответственно;

Таблица 2. Частоты распространённости генотипов и аллелей полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в группе больных РА и АГ и в контрольной группе 2

Table 2. Incidence of *MMP-9* polymorphism genotypes and alleles (rs11697325) in the group of patients with rheumatoid arthritis and arterial hypertension, and in control group 2

Генотипы	Пациенты с РА и АГ, абс. (%)	Контроль 2, абс. (%)	<i>p</i>
GG	16 (17)	24 (25)	0,3
GA	47 (51)	53 (55)	0,1
AA	30 (32)	20 (20)	0,01
Итого	93 (100,0)	97 (100,0)	
Аллель G	40 (43)	53 (55)	0,2
Аллель A	54 (57)	44 (45)	0,01
Итого	94 (100,0)	97 (100,0)	
GG	16 (25,4)	24 (23,8)	0,0517
GG + GA	47 (74,6)	77 (76,2)	
Итого	63 (100,0)	101 (100,0)	
AA + GA	77 (71,96)	73 (78,5)	0,0517
AA	30 (28,04)	20 (21,5)	
Итого	107 (100)	93 (100)	
GG + AA	46 (49,5)	44 (45,4)	0,0517
GA	47 (50,5)	53 (54,6)	
Итого	93 (100,0)	97 (100,0)	

табл. 1). Также установлено статистически значимое преобладание носителей аллеля A в группе больных с РА в 60% по сравнению с лицами контрольной группы (51%). Аналогичное распределение генотипов и аллелей зарегистрировано и в группе пациентов с РА в ассоциации с АГ в сравнении с группой контроля 2, то есть частота гомозиготного генотипа AA статистически значимо преобладает в группе пациентов с РА в сочетании с АГ по сравнению с лицами контрольной группы (32 и 20% соответственно; табл. 2). Частота носителей аллеля A в группе пациентов с РА и АГ составила 57% против 45% в группе контроля. Результаты сравнения статистически значимы (см. табл. 2).

Оценённый по ОШ риск развития РА у носителей генотипа AA гена *MMP-9* оказался в 1,8 раза выше (95% ДИ 1,136–2,950; $p=0,02$; табл. 3), чем у носителей генотипов GG и GA; у носителей аллеля A риск развития РА в 1,6 раза выше по сравнению с аллелем G (95% ДИ 1,119–2,578; $p=0,01$; см. табл. 3). Оценённый по ОШ риск развития РА в ассоциации с АГ у носителей генотипа AA гена *MMP-9* в 2,8 раза выше (95% ДИ 1,283–6,54; $p=0,04$) по сравнению с генотипами GA и GG, а у носителей аллеля A – в 2,1 раза выше (95% ДИ 1,113–4,127; $p=0,02$) по сравнению с аллелем G (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтвердили вклад полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в развитие РА, а также нами доказана эта ассоциация с полиморфизмом указанного гена и сочетанной патологией РА и АГ у пациентов восточно-сибирской популяции. Основной предполагаемый механизм действия полиморфизма гена *MMP-9* заключается в том, что происходят массивный апоптоз и ускоренное отщепление от базальной мембраны клеток элементов соединительной ткани, что приводит к стремительному снижению её прочностных характеристик и развитию клинической картины, в частности РА.

Таблица 3. ОШ частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в группе больных РА и АГ и в контрольных группах

Table 3. Ratio of probability of occurrence of genotypes and alleles of polymorphism of *MMP-9* gene (rs11697325) in the group of patients with rheumatoid arthritis and arterial hypertension, and in control groups

Генотипы и аллели	Пациенты с РА без АГ против контрольной группы 1, ОШ (95% ДИ)	Пациенты с РА в ассоциации с АГ против контрольной группы 2, ОШ (95% ДИ)	Пациенты с АГ без РА против контрольной группы 3, ОШ (95% ДИ)
Генотип АА	1,832 (1,136–2,950); $p=0,02$	2,864 (1,283–6,54); $p=0,04$	$p=0,5$
Аллель А	1,621 (1,119–2,578); $p=0,01$	2,127 (1,113–4,127); $p=0,02$	$p=0,6$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказано статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа АА у больных с РА в сравнении с лицами контрольной группы (34 и 24% соответственно). Также установлено статистически значимое преобладание носителей аллеля А в группе больных с РА в 60% по сравнению с лицами контрольной группы (51%). Аналогичное распределение генотипов и аллелей зарегистрировано и в группе пациентов с РА в ассоциации с АГ в сравнении с группой контроля 2. В многочисленных исследованиях доказано, что РА является мультифакториальным и генетически неоднородным заболеванием, поэтому дальнейшее изучение генов может оказаться очень актуальным с тем, чтобы оценить их влияние на возможность развития РА, варианты его клинического течения, лечение и дальнейший прогноз этого заболевания. Поскольку наличие РА повышает риск развития АГ, определение различных факторов риска, которые способствуют формированию АГ у этих больных, несомненно, представляет интерес для дальнейших исследований. Необходимо проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить особенности лечения АГ и персонализированный подход в назначении антигипертензивных препаратов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных РА.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention. All patients signed a voluntary informed consent for participation in the study.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Чернова Анна Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав. отд. науки и инноваций ФГБУ ФСНКЦ. E-mail: chernova-krsk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2977-1792

Никулина Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-6968-7627

Толстокорова Юлия Александровна – аспирант каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-2261-0868

Варавко Юлия Олеговна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ. ORCID: 0000-0002-8524-7584

✉ **Anna A. Chernova** – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Federal Siberian Scientific and Cardiological Center. E-mail: chernova-krsk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2977-1792

Svetlana Yu. Nikulina – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6968-7627

Yuliya A. Tolstokorova – Graduate Student, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-2261-0868

Yulia O. Varavko – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-8524-7584

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петрова М.М., Романова И.В. Комплексная терапия ревматоидного артрита. *Вестник Клинической больницы № 51*. 2009;3(5):8-14 [Petrova MM, Romanova IV. Kompleksnaya terapiya revmatoidnogo artrita. *Vestnik Klinicheskoi bol'nitsy N 51*. 2009;3(5):8-14 (in Russian)].
2. Мясоедова Е.Е., Шостак Н.А. Кардиоваскулярный риск у больных ревматоидным артритом. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2011;16(4):52-7 [Myasoedova EE, Shostak NA. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2011;16(4):52-7 (in Russian)].
3. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(3):52-68 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(3):52-68 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2011-574
4. Полозова Э.И., Сеськина А.А., Пузанова Е.В., и др. Коморбидные состояния у больных с артериальной гипертензией. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;4:135. Режим доступа: <https://s.science-education.ru/pdf/2019/4/28955.pdf>. Ссылка активна на 19.09.2022 [Polozova EI, Seskina AA, Puzanova EV, et al. Comorbide conditions in patients with arterial hypertension. *Modern problems of science and education*. 2019;(4):135. Available at: <https://s.science-education.ru/pdf/2019/4/28955.pdf>. Accessed: 19.09.2022 (in Russian)].
5. Panoulas VF, Metsios GS, Pape AV, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(9):1286-98. DOI:10.1093/rheumatology/ken159
6. Чернова А.А., Фок Ю.В. Гены PTPN 22 C1858T, CTLA-4 A49G, MMP-9-1562 C/T и ревматоидный артрит. *Эпоха науки*. 2015;1:2 [Chernova AA, Fok YV. Geny PTPN 22 C1858T, CTLA-4 A49G, MMP-9-1562 C/T i revmatoidnyj artrit. *Era of science*. 2015;1:2 (in Russian)].
7. Giannelli G, Erriquez R, Iannone F, et al. MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 levels in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(3):335-8.
8. Ahrens D, Koch AE, Pope RM, et al. Expression of matrix metalloproteinase 9 (96-kd gelatinase B) in human rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(9):1576-87. DOI:10.1002/art.1780390919



Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2022

Статья опубликована / Article published: 25.11.2022

OMNIDOCTOR.RU