

О.О. Портянникова\*, Е.Н. Романова,  
А.В. Говорин, С.М. Цвингер

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,  
кафедра поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, Чита, Россия

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗ — 2, -3 И -13 В РАЗВИТИИ КРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ПОЛИОСТЕОАРТРОЗОМ

О.О. Portyannikova\*, E.N. Romanova,  
A.V. Govorin, S.M. Tsvinger

Chita State Medical Academy, the department of polyclinic therapy  
with course of medical rehabilitation, Chita, Russia

## Role of Gene Polymorphisms of Matrix Metalloproteinases-2, -3 and -13 in the Development of Coronary Artery Atherosclerosis in Patients with Primary Polyosteoarthrosis

### Резюме

**Обоснование.** Остеоартроз — хроническое неинфекционное заболевание, наблюдающееся более чем у 10–20% населения мира, и занимающее лидирующие позиции по частоте инвалидизации пациентов. В последние годы при прогрессирующем остеoarтрозе часто регистрируется развитие артериальной гипертензии, атеросклеротического поражения, а также сердечно-сосудистых осложнений. Роль матриксных металлопротеиназ в течение атеросклероза у пациентов с остеoarтрозом недостаточно изучена. **Цель.** Определить влияние генетического полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ (ММП) — 2 (*rs2285053*), — 3 (*rs3025058*) и — 13 (*rs2252070*) на развитие коронарного атеросклероза у больных первичным полиостеоартрозом. **Методы.** Определены полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ — 2 (*rs2285053*), -3 (*rs3025058*) и -13 (*rs2252070*) и их связь с развитием атеросклероза у пациентов с остеoarтрозом. **Результаты.** При изучении полиморфизма (*rs2252070 T/C*) гена ММП — 13 выявлено, что носительство гомозиготного аллеля *T* полиморфизма гена ММП — 13 выше в группе пациентов без верифицированного коронарного атеросклероза в 1,76 раза при сравнении с группой пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом что позиционирует данный генотипический вариант в качестве протективного по отношению к развитию атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Гетерозиготный вариант генотипа *T/C* чаще встречался в группе пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом — 59,1%. Расчет отношения шансов показывает, что возможность развития коронарного атеросклероза у пациентов с данным генотипом в 2,7 раза выше, чем у больных с гомозиготным генотипическим вариантом. **Заключение.** Учитывая полученные результаты, гетерозиготный вариант *rs2252070 T/C* матриксной металлопротеиназы 13кратно увеличивает шанс развития коронарного атеросклероза у больных остеoarтрозом.

**Ключевые слова:** матриксная металлопротеиназа — 2, матриксная металлопротеиназа — 3, матриксная металлопротеиназа — 13, остеoarтроз, коронарный атеросклероз

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

\*Контакты: Олеся Олеговна Портянникова, e-mail: Olesya13@bk.ru

\*Contacts: Olesya O. Portyannikova, e-mail: Olesya13@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-3839>

## Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 14.01.2020 г.

Принята к публикации 18.03.2020 г.

**Для цитирования:** Портянникова О.О., Романова Е.Н., Говорин А.В. и др. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗ — 2, -3 И -13 В РАЗВИТИИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ПОЛИОСТЕОАРТРОЗОМ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 155-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-155-160

## Abstract

**The aim of the research.** To assess the influence of polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes — 2 (*rs2285053*), — 3 (*rs3025058*), and — 13 (*rs2252070*) on the development of coronary atherosclerosis in patients with primary osteoarthritis. **Materials and methods.** The polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes — 2 (*rs2285053*), — 3 (*rs3025058*), and — 13 (*rs2252070*) and their connection with development of atherosclerosis in patients with osteoarthritis were determined. **Results.** In the process of studying the polymorphism (*rs2252070 T/C*) of the *MMP-13* gene, it was revealed that the carriage of the homozygous *T* allele of the *MMP-13* gene polymorphism is 1,8 times higher in the group of patients without verified coronary atherosclerosis in comparison with a group of patients with verified coronary atherosclerosis. This fact shows that this genotypic variant is protective in relation to the development of atherosclerotic lesions of the coronary vessels. The heterozygous variant of the *T/C* genotype was more common in the group of patients with verified coronary atherosclerosis — 59%. The calculation of the odds ratio shows that the possibility of developing coronary atherosclerosis in patients with this genotype is 2,7 times higher than in patients with a homozygous genotypic variant. **Conclusion.** It is shown that the heterozygous variant of *rs2252070 T/C* matrix metalloproteinase 13 increases the chance of developing coronary atherosclerosis in patients with osteoarthritis.

**Key words:** matrix metalloproteinase — 2, matrix metalloproteinase — 3, matrix metalloproteinase — 13, osteoarthritis, coronary atherosclerosis

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 14.01.2020

Accepted for publication on 18.03.2020

**For citation:** Portyannikova O.O., Romanova E.N., Govorin A.V. et al. Role of Gene Polymorphisms of Matrix Metalloproteinases-2, -3 and -13 in the Development of Coronary Artery Atherosclerosis in Patients with Primary Polyosteoarthrosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 155-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-155-160

**Введение:** В нозологической структуре ревматических заболеваний за 2018 год первое место принадлежало остеоартрозу коленных и/или тазобедренных суставов, распространенность в пересчете на всех жителей России 18 лет и старше составила 13% [1], ОА занимает лидирующие позиции среди заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации пациентов. В настоящее время при прогрессирующем остеоартрозе отмечается частое развитие артериальной гипертензии [2], атеросклеротического поражения, а также сердечно-сосудистых осложнений. Генетическая предрасположенность и эпигенетические варианты при взаимном их влиянии могут провоцировать развитие ОА [3] и сердечно-сосудистых заболеваний [4], которые часто являются взаимоотягощающими и выступают в качестве коморбидной патологии. Этот факт является определяющим для более тяжелого течения патологических процессов [5]. Семейные случаи развития ОА могут быть результатом патологической структуры хряща вследствие мутации гена коллагена II типа *COL2A1* (локализован на хромосоме 12), эта мутация может приводить к развитию дисплазии хряща и более тяжелых вариантов ОА [6]. Исследований, посвященных изучению полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ в развитии ОА в современной

литературе недостаточно. В случае с полиморфизмом *1171 5A/6A MMP-3*, аллель *6A* по литературным данным может провоцировать пониженный синтез фермента, таким образом при наличии варианта *5A* образуется большее количество *MMP-3*, что может стать провоцирующим агентом для разрыва атеросклеротической бляшки [7, 8]. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии и прогрессировании атеросклероза у пациентов с остеоартрозом является актуальной проблемой, но на данный момент изучена недостаточно.

**Цель:** определить влияние генетического полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ — 2 (*rs2285053*), — 3 (*rs3025058*) и — 13 (*rs2252070*) на развитие коронарного атеросклероза у больных первичным полиостеоартрозом.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования:

В исследование включено 90 пациентов с диагнозом первичный полиостеоартроз (ОА). Пациенты проходили лечение в ГУЗ «Краевая клиническая больница» и ГУЗ «Клинический медицинский центр», г. Читы,

с ноября 2017 — по октябрь 2019 г. В лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» проводились лабораторные исследования.

#### Критерии соответствия:

1. Наличие первичного полиостеоартроза с поражением трех и более групп суставов. Верификация диагноза осуществлялась на основании клинических классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) с учетом рентгенологических критериев Келгрена-Лоуренса [9].
2. Возраст исследуемых от 35 до 55 лет.
3. Индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м<sup>2</sup>.
4. Уровень артериального давления (АД) не выше 179/109 мм рт.ст. в анамнезе с достигнутым целевым уровнем АД, контролирующимся приемом антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, бета-блокаторы).

Критериями исключения из исследования были:

1. Отказ пациента от участия в исследовании
2. Вторичный остеоартроз
3. Системные заболевания соединительной ткани
4. Онкологическая патология
5. Хронические и острые заболевания крови
6. Эндокринные заболевания
7. Беременность и лактация
8. Женщины с менопаузой (в том числе — хирургической)

#### Описание медицинского вмешательства:

Молекулярно-генетический анализ проводился с помощью образцов ДНК, выделенные из лейкоцитов цельной крови. Выделение проводилось с помощью набора реагентов для генотипирования полиморфных маркеров методом ПЦР-РВ (ООО Тест-ген, Россия) согласно инструкции производителя. Для определения соответствия закону равновесия Харди — Вайнберга производился расчет ожидаемых и наблюдаемых исследований частот генотипов. Дальнейший анализ включал изучение ассоциации факторов риска, анамнестических данных, эхокардиографии (ЭХО-КГ), коронарной анатомии (по данным коронароангиографии), липидного профиля, характеристик ОА с отдельными полиморфизмами генов. Затем анализировались межгенные взаимодействия.

#### Анализ в подгруппах:

Больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 44 пациента (средний возраст 48,79±5,01 лет) с первичным ОА и верифицированным коронарным атеросклерозом (КА), подтвержденным данными коронароангиографического исследования. Вторая группа представлена 46 пациентами (средний возраст 44,32±5,4 лет) с первичным

ОА и отсутствием атеросклеротически измененных сосудов по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) брахиоцефальных артерий, сосудов нижних конечностей, отсутствия клинической и анамнестической картины ишемической болезни сердца (ИБС).

Всем пациентам, включенным в исследование, определялись генотипы ММП — 2, ММП — 3, ММП — 13 (таблица 1).

#### Этическая экспертиза:

Всеми пациентами подписано информированное согласие на проведение исследований.

Данное исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинской государственной медицинской академии» Минздрава РФ (№ 86 от 1 ноября 2017 года).

#### Статистический анализ данных:

Microsoft Excel 2016, Statistica, версия 10.0 (StatSoft) использовались для статистической обработки данных. Критерий с-квадрат (с<sup>2</sup>) Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность использовался для сравнения дискретных величин, а также для вычисления соответствия наблюдаемых распределений частот генотипов, теоретически ожидаемых по закону Харди-Вайнберга. Учитывая ненормальное распределение признаков, применялись методы непараметрической статистики. Для сопоставления двух групп использовался U-критерий Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ . Оценка ассоциаций рассчитывалась в значениях показателей ОШ (отношение шансов) и ОР (относительный риск) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ).

## Результаты

Выяснено, что распределение частоты генотипов в группах пациентов соответствовало континууму Харди-Вайнберга.

**Таблица 1.** Перечень проанализированных полиморфных генетических вариантов у исследуемых пациентов

**Table 1.** List of analyzed polymorphic genetic variants in the studied patients

Ген/ Gene	Локализация в хромосоме/ Localisation in the chromosome	Однонуклеотид- ный полиморфизм (SNP-ID)
ММП — 2	Chr16:55478465 <u>GRCh38</u> 38.1/141	rs2285053
ММП — 3	Chr14: 1022845217 <u>GRCh38</u> 38.1/141	rs3025058
ММП — 13	Chr11:10295580 <u>GRCh38</u> 38.1/142	rs2252070

Генетическое исследование показало, что носительство гомозиготного аллеля *C* полиморфизма (*rs2285053 C/T*) гена *ММП – 2* в группах пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом встречалось в 77,27% (таблица 2). При анализе исходных данных в исследуемых группах, не было выявлено различия между генотипами. Гомозиготный вариант *T/T* гена *ММП – 2* не встречался.

Сравнительное исследование частот генотипов полиморфных локусов *ММП – 3* продемонстрировало, что носительство гомозиготного аллеля *T* полиморфизма (*rs3025058 T/C*) гена *ММП – 3* и гетерозиготного варианта генотипа *T/C* практически равно распределилось в группах пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом и без него (таблица 3). Гомозиготный вариант *C/C* гена *ММП – 3* не встречался ни в одной из исследуемых групп. При анализе исходных данных в исследуемых группах, не

было выявлено различия между генотипами. Статистически значимых различий распространенности аллелей и генотипов среди исследуемых групп также не наблюдалось.

При изучении полиморфизма (*rs2252070 T/C*) гена *ММП – 13* выявлено, что носительство гомозиготного варианта *T* полиморфизма гена *ММП – 13* выше у больных без верифицированного коронарного атеросклероза в 1,9 раз по сравнению с группой пациентов с выраженным КА, где распространенность данного генотипа составила лишь 31,8% ( $p=0,031$ ) (таблица 4). Гетерозиготный вариант генотипа *T/C* чаще встречался у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом — 59,1%, что в 1,7 раз чаще, чем в группе без коронарного атеросклероза ( $p=0,036$ ). Расчет отношения шансов для генотипа *ММП – 13* показал, что носительство генотипа *ММП – 13 TC* в 2,7 (ДИ 95% 1,15-6,36) раза повышает риск развития КА.

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма генов ММП 2 rs2285053 C/T у пациентов с ОА

Table 2. Frequency distribution of alleles and genotypes of MMP 2 rs2285053 C/T polymorphism in patients with osteoarthritis

Группы пациентов/ Groups of patients	Генотипы, n (%), ОР (ДИ 95%)/ Genotypes, n (%), OR, HR (95% CI)			$\chi^2/p$	Аллели/ Alleles		$\chi^2/p$
	CC	CT	TT		C	T	
I группа/ I group (n=44)	34 (77,27) ОР/ HR =1,23 (0,58-3,82) ОШ/ OR =1,49	10 (22,72)	0	$p_{1-11}$ 0,56	78 (88,6)	10 (11,4)	$p_{1-11}$ 0,58
II группа/ II group (n=46)	32 (69,56)	14 (30,43)	0		78 (84,8)	14 (15,2)	

Примечание: статистически достоверные различия при  $p < 0.05$ .  
ОР — риск развития коронарного атеросклероза при наличии исследуемого генетического маркера по сравнению с группой без коронарного атеросклероза; ДИ 95% — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов того, что обнаружении данного генетического маркера разовьется коронарный атеросклероз, к шансам того, что поражение коронарных артерий не разовьется  
Note: P-value for the difference is  $< 0.05$ , OR — odds ratio, HR — hazard ratio, CI — confident interval

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма генов ММП – 3rs3025058 T/C у пациентов с ОА

Table 3. Frequency distribution of alleles and genotypes of MMP 3rs3025058 T/C polymorphism in patients with osteoarthritis

Группы пациентов/ Groups of patients	Генотипы, n (%) ОР (ДИ 95%)/ Genotypes, n (%), OR, HR (95% CI)			$\chi^2 / p$	Аллели/ Alleles		$\chi^2 / p$
	TT	TC	CC		T	C	
I группа/ I group (n=44)	26 (59) ОР/ HR =1 (0,44-2,36) ОШ/ OR =1,02	18 (41)	0	$p_{1-11}$ 0,87	70 (79,54)	18 (20,46)	$p_{1-11}$ 0,87
II группа/ II group (n=46)	27 (58,69) HR=0,99 OR=0,98	19 (41,31)	0		73 (79,34)	19 (20,66)	

Примечание: статистически достоверные различия при  $p < 0.05$ .  
ОР — риск развития коронарного атеросклероза при наличии исследуемого генетического маркера по сравнению с группой без коронарного атеросклероза; ДИ 95% — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов того, что обнаружении данного генетического маркера разовьется коронарный атеросклероз, к шансам того, что поражение коронарных артерий не разовьется  
Note: P-value for the difference is  $< 0.05$ , OR — odds ratio, HR — hazard ratio, CI — confident interval

**Таблица 4.** Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма генов ММП – 13 rs2252070 T/C у пациентов с ОА  
**Table 4.** Frequency distribution of alleles and genotypes of MMP – 13 rs2252070 T/C gene polymorphism in patients with osteoarthritis

Группы/ Groups of patients			
Генотипы и аллели, n (%), ОР (ДИ 95%)/ Genotypes and alleles, n (%), OR, HR (95% CI)	I группа/ I group (n=44)	II группа/ II group (n=46)	$\chi^2$ / $P_{I-II}$
	14 (31,81)		
TT	ОР/ HR =0,58 (0,15-0,85) ОШ/ OR =0,36	26 (56,52)	0,031
	26 (59,4)		
TC	ОР/ HR =1,65 (1,29-7,42) ОШ/ OR =2,7	16 (34,78)	0,036
	4 (9,09)		
CC	ОР/ HR =1,02 (0,26-4,48) ОШ/ OR =1,05	4 (8,7)	0,76
T	54 (61,36)	68 (73,9)	0,1
C	34 (38,64)	24 (26,1)	

**Примечание:** Статистически достоверные различия при  $p<0.05$ . ОР — риск развития коронарного атеросклероза при наличии исследуемого генетического маркера по сравнению с группой без коронарного атеросклероза; ДИ 95% — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов того, что обнаружении данного генетического маркера разовьется коронарный атеросклероз, к шансам того, что поражение коронарных артерий не разовьется  
**Note:** P-value for the difference is  $<0.05$ , OR — odds ratio, HR — hazard ratio, CI — confident interval

Обсуждение

Проводившиеся исследования доказали большую роль металлопротеиназного компонента в деградации внеклеточного матрикса и, как следствие, в патогенезе различных ССЗ (атеросклероз, рестеноз, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, аневризма аорты) [4, 7]. Выяснено, что интенсивность иммунной реактивности организма является компонентом, закрепленным генетически, а однонуклеотидные замены (SNP) в смысловых частях генов, отвечающие за синтезирование интерлейкинового компонента воспаления и ММП, часто влияют на следующие особенности: стабильность третичной белковой структур, варианты связывания белковых компонентов с субстратом. В соответствии с произошедшими изменениями функциональная активность синтезируемых белков становится нестабильной. Генетический полиморфизм может оказывать нейтральный эффект, а также может серьезно нарушать функциональных особенности синтезированного белкового продукта.

Этот факт означает, что генетические полиморфизмы при определенных условиях предрасполагают, либо препятствуют возникновению ряда патологий [7]. В настоящее время продолжается исследование генетических полиморфизмов, предрасполагающих к возникновению различных заболеваний. Учеными доказано, что ММП, экспрессирующиеся в миокарде могут принимать участие в деградации внеклеточного матрикса сердца, что становится важным фактором в процессах ремоделирования миокарда [7]. Выяснено, что ММП в тканях сердца синтезируются фибробластоподобными клетками и кардиомиоцитами преимущественно в неактивном состоянии, их экспрессия и степень активности увеличиваются во время течения патологических процессов, протекающих в миокарде [10]. Большое количество ММП (в том числе -2, -3, -13) при отсутствии патологических процессов синтезируются в ткани сустава в небольших количествах, в тоже самое время уровень ММП компонента интенсивно возрастает во время течения воспалительных процессов. В патогенезе течения ОА провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ) могут связываться с комплементарными рецепторами на хондроцитах, провоцировать активацию сигнальных путей, после чего происходит гиперактивация экспрессии матриксных металлопротеиназ [3]. Самый интенсивный синтез ММП – 13 происходит в хондроцитах. ММП – 13 принимает основную роль в деградации хрящевой ткани, так как большое количество каталитических реакций повышает ее активность. Кроме того, исследование атеросклеротических бляшек позволило более подробно изучить два полиморфных варианта в промоторе гена, кодирующего данный субстрат. К данным полиморфизмам относится инсерция дополнительного аденинового остатка -291 (11A/12A), а также транзигция -77G/A в регуляторном элементе промотора (rs17860523). Согласно данным исследователей [3] наличие эстрогеновых рецепторов определенного типа повышало экспрессию всех перечисленных полиморфных вариантов ММП-13, что может иметь отношение к нарушению функций сустава, приводящему к развитию ОА у женщин менопаузального периода. В нашем исследовании при анализе исходных данных в изучаемых группах статистически значимых различий распространенности аллелей и генотипов для ММП – 2 (rs2285053 C/T), а также ММП – 3 (rs3025058 T/C) не наблюдалось. В тоже время выявлено значимое увеличение носительства гомозиготного варианта по аллелю T полиморфизма ММП – 13 (rs2252070 T/C) в группе пациентов с первичным ОА без верифицированного атеросклеротического поражения, тогда как носителей гетерозиготного варианта изучаемого полиморфизма ММП – 13 было значимо больше в группе больных первичным ОА с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.



## Выводы

Таким образом, у больных первичным остеоартрозом в сочетании с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом носительство гомозиготного полиморфизма *T* гена *ММП – 13 (rs2252070)*, вероятнее всего, носит протективный характер, тогда как гетерозиготный вариант полиморфизма *ММП – 13 (rs2252070 T/C)* в 2,7 раза повышает риск развития гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с остеоартрозом. Эти данные могут послужить достижению более полной согласованности взглядов в дообследовании больных первичным полиостеоартрозом на наличие гемодинамически значимого коронарного атеросклероза, что очень важно в достижении успеха терапии данной категории пациентов.

### Вклад авторов:

**Портянникова О.О.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-3839>): автором проведен отбор пациентов для проведения исследования, в котором учитывались клинические и анамнестические особенности заболеваний

**Романова Е.Н.:** автором разработан дизайн исследования: идеи, цели и задачи, проанализирована отечественная и зарубежная литература

**Говорин А.В.:** автором подробно поведен статистический анализ данных

**Цвингер С.М.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8030-7659>): автором самостоятельно проведен забор крови и проведение ряда лабораторных методов исследования

### Author Contribution:

**Portyannikova O.O.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-3839>): the author selected patients for the study, which took into account the clinical and anamnestic features of diseases

**Romanova E.N.:** the author developed the design of the study: ideas, goals and objectives, analyzed domestic and foreign literature

**Govorin A.V.:** the author conducted a detailed statistical analysis of the data.

**Tsvinger S.M.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8030-7659>): the author independently carried out blood sampling and a number of laboratory research methods.

### Список литературы / References:

1. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018, 46(1): 32–39. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39  
Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2018, 46(1): 32–39 [In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
2. Алексенко Е.Ю., Цвингер С.М. Уровень провоспалительных цитокинов и состояние эндотелиальной функции у больных остеоартрозом в зависимости от интенсивности боли. Медицинская иммунология. 2017, 19(3): 307–312. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-307-312  
Aleksenko E.Yu., Tsvinger S.M. The level of proinflammatory cytokines and the state of endothelial function in patients with osteoarthritis, depending on the intensity of pain. Meditsinskaya immunologiya. 2017, 19(3): 307–312. [In Russian]. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-307-312
3. Панина С.Б. Полиморфизмы генов как фактор риска развития остеоартроза. Медицинский вестник Юга России. 2014;(2):13–20. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2014-2-13-20>  
Panina S.B. Genetic polymorphisms as the risk factor in the development of osteoarthritis. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2014;(2):13–20. [In Russian]. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2014-2-13-20>
4. Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска развития атеросклероза. Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 53–57. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-53-057>  
Kokh N.V., Lifshits G.I., Voronina E.N. The analysis of polymorphism of genes of lipid metabolism to identify risk factors for the development of atherosclerosis. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal 2014, 10 (114): 53–57. [In Russian]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-53-057>
5. Цвингер С.М., Говорин А.В., Портянникова О.О., Романова Е.Н. Патогенетические взаимосвязи остеоартроза и атеросклероза. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2017; (4): 164–173. Tsvinger S.M., Govorin A.V., Portyannikova O.O., Romanova E.N. Pathogenetic connections between osteoarthritis and atherosclerosis. ENI Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2017; (4): 164–173. [In Russian].
6. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. Россия: ЭЛБИ — СПб. 2009; 704 с.  
Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. A guide for physicians. Rossiya: ELBI — SPb. 2009; 704 p. [In Russian].
7. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. и др. Оценка роли полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы — 3 в развитии хронической сердечной недостаточности. Тер. Архив. 2015. 87(4): 8–12. doi: 10.17116/terarkh20158748-12.  
Teplakov A.T., Berezikova E.N., Shilov S.N. et al. Assessment of the role of matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism in the development of chronic heart failure Ter Arkh. 2015;87(4):8–12. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh20158748-12.
8. Mittal B., Mishra A., Srivastava A., Kumar S., Garg N. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease. Adv Clin Chem 2014; 64: 1–72
9. Arden N., Blanco F.J., Bruyere O. et al. Atlas of osteoarthritis. Second edition. European Society for clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). ISBN 978-1-910315-68-2 (Print), 2018; 19–21.
10. Джазаева М.Б., Гладких Н.Н., Решетников В.А., Ягода А.В. Матриксные металлопротеиназы: значение в ремоделировании сердца у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13(4): 576–580. doi.org/10.14300/mnnc.2018.13108.  
Dzhazaeva M.B., Gladikh N.N., Reshetnikov V.A., Yagoda A.V. Matrix metalloproteinases: significance in heart remodeling in patients with connective tissue dysplasia. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2018; 13(4): 576–580. [In Russian]. doi.org/10.14300/mnnc.2018.13108.