

УДК: 616.13-004.6: 616.72-018.3-002

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

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ -3 И -13 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования. Изучить содержание матриксных металлопротеиназ (ММП) -3 и -13 в сыворотке крови у больных первичным остеоартрозом (ОА) в сочетании с коронарным атеросклерозом.

Материалы и методы. В исследовании представлены результаты обследования 92 пациентов с диагнозом первичный ОА. Больные были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия коронарного атеросклероза; по остальным параметрам группы были сопоставимы. У всех пациентов исследовался сывороточный уровень матриксных металлопротеиназ -3 и -13 (методом ИФА). Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью пакета Statistica 10.0. Сравнение двух независимых групп проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни, χ^2 Пирсона. Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При исследовании сывороточных концентраций ММП выявлено их повышение в группе пациентов с коронарным атеросклерозом на фоне ОА для ММП-3 в 2,7 раза ($p < 0,05$) и в 1,7 раз соответственно для ММП-13 ($p < 0,05$) по сравнению с больными ОА без коронарного атеросклероза.

Заключение. Таким образом, более высокие показатели сывороточной концентрации ММП-3 и ММП-13 у пациентов с ОА и верифицированным коронарным атеросклерозом свидетельствуют о взаимоотношающемся течении этих заболеваний. Всех больных первичным полиостеоартрозом со 2-3 рентгенологической стадией, наличием в анамнезе синовита, отсутствием терапии хондропротекторами следует рассматривать как группу риска по развитию значимого коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: первичный остеоартроз, коронарный атеросклероз, матриксные металлопротеиназы.

Portyannikova O.O., Romanova E.N., Tsvinger S.M., Govorin A.V.

CHARACTERISTICS OF SERUM MATRIX METALLOPROTEINASES MMP-3 AND MMP-13 LEVELS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia 39A, Gorky str., 672000

Aim. To compare the serum matrix metalloproteinases (MMPs)-3 and -13 levels in patients with primary osteoarthritis and coronary atherosclerosis and without atherosclerotic damage.

Materials and methods. In this research were included 92 patients with diagnosed primary osteoarthritis (OA). These patients were divided into two groups according to presence of coronary atherosclerosis. Serum matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-13 levels were investigated in each group (enzyme immunoassay method). Statistical processing of the data obtained was performed using the Statistica 10.0 package. Comparison of two independent groups was carried out using the Mann-Whitney U-test, Pearson χ^2 . Differences between the studied parameters were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion. It was found out that serum levels of MMPs were higher into the group of patients with coronary atherosclerosis in 2,7 times for MMP-3 ($p < 0,05$) and 1,7 times for MMP-13 ($p < 0,05$)

Conclusion. Accordingly to these results higher serum matrix MMP-3 and MMP-13 levels in patients with OA and coronary atherosclerosis testifies to the mutual course of these diseases. All patients with primary osteoarthritis with 2 or 3 x-ray stages, synovitis in the anamnesis, and lack of chondroprotector therapy should be considered as a risk group for the development of significant coronary atherosclerosis.

Keywords: primary osteoarthritis, atherosclerosis, matrix metalloproteinases.

Остеоартроз – самое частое заболевание суставов, которым страдает более 10% населения земного шара [1–4]. Согласно современным представлениям, ОА характеризуется

клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. В ряде исследований продемонстрировано частое сочетание ОА и сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из путей взаимоотношения является каскад неспецифического воспаления, включающий в себя эндопептидазный компонент. Неспецифический субклинический воспалительный процесс при ОА, протекающий при участии провоспалительных цитокинов и ММП, имеет общие патофизиологические механизмы с атеросклерозом. В литературе последних лет обсуждается два основных аспекта взаимосвязи: наличие изменений в сосудах субхондральной кости и неспецифическое субклиническое воспаление. [5-8]

Цель исследования: изучить содержание матриксных металлопротеиназ (ММП) -3 и -13 в сыворотке крови у больных первичным остеоартрозом (ОА) в сочетании с коронарным атеросклерозом.

Материалы и методы. Клинические наблюдения проводились на базе ГУЗ «Краевая клиническая больница», ГУЗ «Клинический медицинский центр» ПП№ 1, г. Читы, в период с 2017 г. по 2020 г. Лабораторные исследования проводились в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». В работе представлены результаты обследования 92 пациентов с диагнозом первичный ОА.

Критерии включения в исследование: 1. Первичный полиостеоартроз с поражением трех и более групп суставов. Верификация диагноза осуществлялась на основании классификационных критериев ACR с учетом рентгенологических критериев Келгрена-Лоуренса. 2. Возраст исследуемых от 35 до 55 лет. 3. Индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м². 4. Нормальный уровень артериального давления (АД) или не выше 2 степени, контролирующийся приемом антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, диуретики).

Критерии исключения: 1. Отказ пациента от участия в исследовании. 2. Вторичный остеоартроз. 3. Системные заболевания соединительной ткани. 4. Онкологические заболевания (любой локализации). 5. Болезни крови (острые и хронические). 6. Эндокринные заболевания. 6. Беременность и лактация. 7. Женщины с менопаузой (в том числе - хирургической).

Больные были разделены на две группы. Первую группу (n=44) составили пациенты с первичным ОА и ИБС, стабильной стенокардией I-III функционального класса, подтвержденной нагрузочными пробами, по данным медицинской документации, а также гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом (более 50% просвета сосуда) по данными коронароангиографии (далее именуемые как пациенты со «значимым коронарным атеросклерозом»). Во вторую группу (n=48) включены пациенты с первичным ОА и отсутствием атеросклеротически измененных сосудов, по данным УЗДГ брахиоцефальных артерий, УЗИ сосудов нижних конечностей, коронароангиографического исследования.

Взятие крови проводилось по стандартной методике, в спокойном состоянии пациента, в одно и то же время в интервале между 7:30 и 9:30 при помощи вакутейнеров с консервантом. Определение концентрации ММП-3 и ММП-13 производилось с помощью планшета, сорбированного антителами, специфичными к данным типам ММП. Для промывания образцов использовался вошер «Atlantis 4» производства Великобритании, дальнейшее исследование проводилось на ИФА ридере «Эксперт 96» производства Великобритании.

Этическая экспертиза. Лица, включенные в исследование, дали согласие на проведение манипуляций. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Этический комитет ФГБОУ ВО «Читинской государственной медицинской академии» одобрил протокол исследования № 86 от 1 ноября 2017 года.

Методы статистического анализа. Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью пакета Statistica 10.0. При нормальном распределении признака вычислялось среднее значение и среднее квадратическое отклонение ($M \pm SD$). Сравнение двух независимых групп проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни, χ^2 Пирсона. Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты обследуемых групп были сопоставимы по возрасту и полу, в исследование включены 23 женщины и 69 мужчин, средний возраст составил $46,8 \pm 5,5$ лет. У обследуемых больных преобладал полиостеоартроз с преимущественным поражением коленных (41%), тазобедренных (17%) и мелких суставов кисти (12%), рентгенологически 2-3 стадии у 93% пациентов. Средняя длительность течения ОА в 1 и 2 группе значимо не отличалась и составляла 6 [4;8] и 8,5 [5;9] лет соответственно ($p > 0,05$). При анализе количества пораженных суставов выяснено, что в группе пациентов без клинико-инструментальных признаков атеросклероза среднее значение показателя в 1,5 раза выше, чем среди больных I группы ($p < 0,05$). В тоже время наблюдается значимое преобладание более тяжелых рентгенологических стадий поражения суставов у пациентов с верифицированным атеросклеротическим поражением коронарных артерии по сравнению с группой больных без атеросклероза ($p = 0,0019$). Процент курящих был сопоставим в группах больных ОА с коронарным атеросклерозом и без такового. В группе пациентов с коронарным атеросклерозом артериальная гипертензия (АГ) встречалась в 86,4% случаев, в группе без атеросклероза в 68,7% случаев ($p > 0,05$). Следует отметить, что у всех пациентов с АГ повышение АД в анамнезе не превышало 2 степени, и были достигнуты целевые значения АД при назначении антигипертензивных препаратов: ингибиторов АПФ (56%), блокаторов рецепторов к ангиотензину (48%) и диуретиков (38%). Потребность в НПВС в связи с артралгиями в обследуемых группах не различалась. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных в группах на момент включения

Характеристики	I группа (n=44)	II группа (n=48)	p
Возраст, лет	48,79±5,01	46,28±6,28	0,16
Жен, n/%	7/16,9	16/33,3	0,092
Муж, n/%	37/83,1	32/66,7	0,092
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	25,48±1,35	24,89±2,49	0,622
Курение n/%	24/54,5	22/45,8	0,53
АГ n/%	38/86,4	33/68,75	0,08
Количество пораженных суставов, Me [25-й; 75-й пер-ли]	4 [3;6]	6 [5;9]	0,017
Длительность заболевания, лет, Me [25-й; 75-й пер-ли]	6 [4;8]	8,5 [5;9]	0,17
Рентгенологическая стадия, Me [25-й; 75-й пер-ли]	I	0	0,04
	II	26/59	36/75
	III	18/41	6/12,5
Возраст дебюта ОА, Me [25-й; 75-й пер-ли]	34 [30;42]	36 [31;48]	0,061
Терапия хондропротекторами, n/%	8/18,18	25/52,1	0,0015
Терапия НПВС, n/%	25/56,8	30/62,5	0,58

Примечание. Статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Пациенты I группы направлялись в стационар со следующими диагнозами: инфаркт миокарда с зубцом Q в 45,4% (20 человек) случаев, острый коронарный синдром с подъемом

сегмента ST – 20,4% (9 человек), прогрессирующая стенокардия – 34,2% (15 человек). После уточнения состояния (проведения тропонинового теста, ЭКГ в динамике, ЭХОКГ, коронароангиографического исследования), был выставлен заключительный диагноз: ИМ с зубцом Q – 84% (37 человек), ИМ без зубца Q – 9,2% (4 человека), прогрессирующая стенокардия – 6,8% (3 человека).

После проведения коронароангиографического исследования для изучения объема поражения коронарного русла используется шкала SYNTAX (syntaxscore.com), которая разрабатывалась на основании данных одноименного крупномасштабного исследования, в котором проводилось сравнение эффективности и безопасности хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у больных с трехсосудистым поражением и поражением ствола ЛКА. При расчете данные интерпретируются следующим образом: SYNTAX \leq 22 баллов – предпочтительнее ЧКВ SYNTAX 23-32 баллов – предпочтительнее АКШ, однако в некоторых случаях может рассматриваться ЧКВ. SYNTAX \geq 33 баллов – рассматривается только АКШ. По результатам коронароангиографического исследования, а также дополнительных расчетов по шкале SYNTAX 18,2% (8 человек) пациентов набрали \geq 33 баллов и им было рекомендовано проведение аорто-коронарного шунтирования, остальным проведено ЧКВ со стентированием.

При исследовании сывороточных концентраций ММП выявлено их повышение в группе пациентов с коронарным атеросклерозом на фоне ОА для ММП-3 в 2,7 раза ($p < 0,05$) и в 1,7 раза соответственно для ММП-13 ($p < 0,05$) по сравнению с больными ОА без коронарного атеросклероза (табл. 2). Максимальная концентрация ММП-3 в группе больных ОА в сочетании со значимым коронарным атеросклерозом составила 188000 пг/мл и ММП-13 – 520,4 пг/мл.

Таблица 2

Сывороточная концентрация ММП-3 и -13 у больных с первичным ОА

Сывороточная концентрация	I группа (n=44)	II группа (n=48)	p
ММП-3, пг/мл	85900 [49900;114700]	31290 [3542,5;91650]	0,045
ММП-13, пг/мл	182,10 [101,15;300,9]	108,28 [48,49;169,2]	0,03

Примечание. Данные представлены в виде медианы с вычислением 25 и 75 перцентиля.

Таким образом, пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, терапии НПВС, курению, АГ, длительности течения ОА. В группе больных, страдающих ОА в сочетании с коронарным атеросклерозом, преобладали пациенты с синовитом в анамнезе, 2-3 рентгенологической стадией поражения суставов, более высокими сывороточными концентрациями металлопротеиназ, отсутствием терапии хондропротекторами. У пациентов с первичным остеоартрозом и значимым коронарным атеросклерозом выявлено увеличение сывороточной концентрации ММП-3, -13, что, возможно, объясняется взаимоотношением двух коморбидных заболеваний, приводящих к интенсификации процессов субклинического воспаления.

Обсуждение. Известно, что пациенты, страдающие ОА, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Рядом авторов установлено, что наличие двух и более припухших суставов является предиктором сердечно-сосудистой смертности, независимо от других факторов риска [9].

Согласно результатам исследований последних лет, большое значение имеют два основных аспекта взаимосвязи: наличие изменений в сосудах субхондральной кости и неспецифическое воспаление [5, 6, 9]. P. Conaghan и соавт. предполагают, что ОА и его последующая прогрессия могут быть следствием атероматозной болезни сосудов субхондральной кости [10]. Кроме того, неспецифический субклинический воспалительный процесс при ОА, протекающий при участии провоспалительных цитокинов и ММП, имеет общие патофизиологические механизмы с атеросклерозом, в том числе вследствие развития эндотелиальной дисфункции.

На сегодняшний день достоверно установлено присутствие ММП в активных атеросклеротических бляшках [11, 12]. Исследование образцов коронарного атеросклероза у человека демонстрируют совместную локализацию ММП-9 и ММП-3 в краях атеросклеротических бляшек [13]. Локализация ММП указывает на слабые участки в бляшке, где наиболее часто происходят разрывы. Кроме того, преобладание активности ММП над ТИМП способствует сосудистому ремоделированию и повышенному атерогенезу [8].

В ряде исследований показано увеличение уровня экспрессии ММП при атеросклеротических повреждениях и их особый вклад в ослабление стенки сосудов и деградации экстрацеллюлярного матрикса. Работы демонстрируют, что имеется тенденция к повышению уровней транскрипции ММП-1, ММП-3, ММП-7, ММП-9, ММП-12 в атеросклеротических бляшках [11, 14]. Кроме того, ММП-3 активирует другие ММП, включая ММП-1, -7, -8, -9 и -13, которые также играют важную роль в атерогенезе [13]. Найденные ММП часто связаны с воспалительными клетками, такими как макрофаги или Т-лимфоциты. Макрофаги в составе бляшки вследствие воздействия патологических факторов (артериальная гипертензия и т. д.) могут высвобождать ряд эндопептидаз, в том числе исследованные нами ММП-3 и ММП-13 [11]. Данные компоненты воспаления способны разрушать волокна коллагена, приводя к возникновению дефектов покрышки атеросклеротической бляшки, увеличивая концентрацию ММП в сыворотке крови. Эндопептидазы внутри пораженных суставов высвобождаются хондроцитами, поддерживая каскад неспецифического низкоинтенсивного воспаления и определенные уровни ММП в синовиальной жидкости [15-17]. Подавление процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов на фоне применения хондропротекторов, а также ферментативного поддержания деструкции суставного хряща осуществляется при подавлении синтеза ИЛ-10, СРБ, а также ИЛ-1 β , который экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует выработку ММП [18]. Вышеизложенное объясняет более высокие концентрации в сыворотке ММП-3 и ММП-13 у пациентов с ОА в сочетании с коронарным атеросклерозом в сравнении с группой ОА без атеросклеротических изменений сосудов.

Заключение. Таким образом, более высокие показатели сывороточной концентрации ММП-3 и ММП-13 у пациентов с ОА и верифицированным коронарным атеросклерозом свидетельствуют о взаимоотношающемся течении этих заболеваний. Всех больных первичным полиостеоартрозом со 2-3 рентгенологической стадией, наличием в анамнезе синовита, отсутствием терапии хондропротекторами необходимо рассматривать как группу риска по развитию значимого коронарного атеросклероза.

Список литературы:

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б. и соавт. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018. 56 (1). – 15-21. DOI 10.14412/1995-4484-2018-15-21.
2. Лапшина С.А., Мухина Р.Г., Мясоутова Л.И. Остеоартроз: современные проблемы терапии. РМЖ. Ревматология. 2016. 2. 101.
3. Branco J.C., Rodrigues A.M., Gouveia N., et al. Prevalence of rheumatic and musculo-skeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from Epi Reuma Pt – a national health survey. RMD Open. 2016. 19. 2 (1): e000166. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000166.
4. Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. Современная ревматология. 2019. 13 (2). 105-111. DOI 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111.
5. Лучихина Л.В., Мендель О.И., Мендель В., Голухов Т.Н. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания. Современная ревматология. 2017. 1. 4-11. DOI 10.14412/1996-7012-2017-1-4-11.

6. Головач И.Ю., Заирный И.М., Семенов И.П. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания. Травма. 2016. 17 (1). 99–105.
7. Цвингер С.М., Говорин А.В., Портянникова О.О., Романова Е.Н. Патогенетические взаимосвязи остеоартроза и атеросклероза. Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. 2017. 4. 164-173. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 23.03.2019).
8. Романова Е.Н., Цвингер С.М., Портянникова О.О. Матриксные металлопротеиназы как триггер системного воспалительного ответа при остеоартрозе и атеросклерозе. VI Съезд терапевтов Забайкальского края : сборник / под редакцией Н.В. Ларёвой. Чита, 2018. 58–61.
9. Мендель О.И., Наумов А.В., Верткин А.Л. и соавт. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинические и патогенетические взаимосвязи. Успехи геронтологии. 2010. 23 (2). 304-311.
10. Conaghan P. G., Vanharanta H., Dieppe P. A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? Ann.Rheum. Dis. 2005. 64. 1539–1541.
11. Иванощук Д.Е., Рагино Ю.И., Шахтштейнер Е.В. и соавт. Анализ дифференциальной экспрессии матриксных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом полногеномного секвенирования РНК: пилотное исследование. Российский кардиологический журнал. 2018. 8. 52–58. DOI 10.15829/1560-4071-2018-8-52-58.
12. Степанов В.А., Артеменко Н.А., Степанова Т.И. и соавт. Анализ факторов кардиоваскулярного риска у больных остеоартрозом. Главный врач Юга России. 2017. 2 (54). 6-11.
13. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Матриксные металлопротеиназы в кардиологической практике. Сердечная недостаточность. 2014. 15 (6). 397-404.
14. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В. и соавт. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. Атеросклероз и дислипидемии. 2011. 1. 23-27.
15. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). Научно-практическая ревматология. 2014. 52 (1). 79-84. DOI 10.14412/1995-4484-2014-79-84.
16. Зимица Ю.А., Срослова Г.А., Постнова М.В., Новочадов В.В. Липидный метаболизм в клетках хрящевой ткани. Вестник Волгоградского государственного университета. 2017. 7(4). 17-24. DOI 10.15688/jvolsu11. 2017. 4. 3.
17. Наумов А.В. Современные возможности коррекции резорбции субхондральной кости как главного патогенетического фактора прогрессирования остеоартроза. Терапевтический архив. 2014. 86 (1). 60-65.
18. Алексенко Е.Ю. Первичный остеоартроз: клинико-патогенетическая взаимосвязь с артериальной гипертензией и прогнозирование сердечно-сосудистых нарушений : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Алексенко Елена Юрьевна ; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2011. – 276 с.

References

1. Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B. et al. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation for 2015-2016. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018. 56(1). 15-21. DOI 10.14412/1995-4484-2018-15-21. in Russian.
2. Lapshina S.A., Mukhina R.G., Myasoutova L.I. Osteoarthritis: modern problems of therapy. RMZh. Revmatologiya. 2016. 2. 101. in Russian.
3. Branco J.C., Rodrigues A.M., Gouveia N., et al. Prevalence of rheumatic and muscu-loskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in

- Portugal: results fromEpiReumaPt – a national health survey. RMD Open. 2016. 19. 2(1):e000166. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000166.
4. Portyannikova O.O., Tsvinger S.M., Govorin A.V., Romanova E.N. Analysis of the prevalence and risk factors for osteoarthritis in the population. 2019. 13(2). 105-111. DOI 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111. in Russian.
 5. Luchikhina L.V., Mendel' O.I., Mendel' V., Golukhov T.N. Osteoarthritis and age. The role of aging in the etiology and pathogenesis of the disease. Sovremennaya revmatologiya. 2017. 1. 4-11. DOI 10.14412/1996-7012-2017-1-4-11. in Russian.
 6. Golovach I.Yu., Zazirnyy I.M., Semeniv I.P. post-Traumatic osteoarthritis: inflammatory, cellular and biomechanical mechanisms of disease progression. Travma. 2016. 17 (1). 99-105. in Russian.
 7. Tsvinger S.M., Govorin A.V., Portyannikova O.O., Romanova E.N. Pathogenetic relationships of osteoarthritis and atherosclerosis. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik : elektronnoe nauchnoe izdanie. 2017. 4. 164-173. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (data obrashcheniya: 23.03.2019). in Russian.
 8. Romanova E.N., Tsvinger S.M., Portyannikova O.O. Matrix metalloproteinases as a trigger of systemic inflammatory response in osteoarthritis and atherosclerosis. VI S"ezd terapevtov Zabaykal'skogo kraya : sbornik / ed. N.V. Lareva. Chita, 2018. 58-61. in Russian.
 9. Mendel' O.I., Naumov A.V., Vertkin A.L. i soavt. Osteoarthritis and cardiovascular diseases in the elderly: clinical and pathogenetic relationships. Uspekhi gerontologii. 2010. 23 (2). 304-311. in Russian.
 10. Conaghan P. G., Vanharanta H., Dieppe P. A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? Ann.Rheum. Dis. 2005. 64. P. 1539-1541.
 11. Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Shakhtshneyder E.V. et al. Analysis of differential expression of matrix metalloproteinases in stable and unstable atherosclerotic plaques by full-genome RNA sequencing: a pilot study. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2018. 8. 52-58. DOI 10.15829/1560-4071-2018-8-52-58. in Russian.
 12. Stepanov V.A., Artemenko N.A., Stepanova T.I. et al. Analysis of cardiovascular risk factors in patients with osteoarthritis. Glavnyy vrach Yuga Rossii. 2017. 2 (54). 6–11. in Russian.
 13. Drapkina O.M., Gegenava B.B. Matrix metalloproteinases in cardiological practice. 2014. 15 (6). 397-404. in Russian.
 14. Ragino Yu.I., Chernyavskiy A.M., Polonskaya Ya.V. et al. Levels of proinflammatory cytokines, chemoattractants and destructive metalloproteinases in different types of unstable atherosclerotic plaques.. Ateroskleroz i dislipidemii. 2011. 1. 23-27. in Russian.
 15. Avdeeva A.S., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L. Clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis (literature review and own data). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2014. 52 (1). 79–84. DOI 10.14412/1995-4484-2014-79-84. in Russian.
 16. Zimina Yu.A., Sroslova G.A., Postnova M.V., Novochadov V.V. Lipid metabolism in cartilage cells. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. 2017. 7 (4). 17-24. DOI 10.15688/jvolsu11.2017.4.3. in Russian.
 17. Naumov A.V Modern possibilities of correction of subchondral bone resorption as the main pathogenetic factor of osteoarthritis progression. Terapevticheskiy arkhiv. 2014. 86 (1). 60-65. in Russian.
 18. Aleksenko E.Yu Primary osteoarthritis: clinical and pathogenetic relationship with arterial hypertension and prediction of cardiovascular disorders: specialty 14.01.04 «Internal diseases»: dissertation for the degree of doctor of medical Sciences / Aleksenko Elena Yur'evna ; Chitinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya. Chita, 2011. 276 p. in Russian.