

УДК 616-02

DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69

Москаленко М.И.

**ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ФОРМИРОВАНИЕ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕЕ
ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР)**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия
E-mail: mariam31011989@yandex.ru

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности и инвалидизации в России и в мире, а артериальная гипертензия считается независимым предрасполагающим фактором таких осложнений, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, хроническая почечная недостаточность, аневризма. Изучение молекулярно-генетических основ гипертензии является актуальной задачей современной медицины и определяет перспективы ее персонализации. *Целью* данного обзора является обобщение экспериментальных данных о генетических ассоциациях полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ (ММП) с развитием артериальной гипертензии и ее осложнений. *Материалы и методы.* Исследованы литературные данные об ассоциациях полиморфизмов генов *MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12* с развитием АГ и ее осложнений. Поиск и анализ литературных данных проведен по базам PubMed-NCBI (<https://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). *Результаты исследования и заключение.* Металлопротеиназы – группа протеолитических ферментов с широким спектром биологических функций, которые отвечают за гидролиз всех компонентов внеклеточного матрикса. В сосудистой стенке ММП оказывают влияние на миграцию, пролиферацию и апоптоз гладкомышечных, эндотелиальных и воспалительных клеток, тем самым определяя формирование интимы и артериальное ремоделирование, что подтверждается клиническими и трансгенными исследованиями. Данные о роли полиморфных маркеров *MMP* в развитии артериальной гипертензии и ее осложнений не всегда согласуются между собой и отличаются в разных популяциях, что может объясняться различиями в этническом составе исследуемых групп, дизайне исследования и размерах выборок.
Ключевые слова: артериальная гипертензия; однонуклеотидный полиморфизм; матриксные металлопротеиназы.

M.I. Moskalenko

THE INVOLVEMENT OF GENES OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE DEVELOPMENT OF ARTEIAL HYPERTENSION AND ITS COMPLICATION (REVIEW)

Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: mariam31011989@yandex.ru

Abstract. Cardiovascular diseases are the leading cause of death and disability in Russia and in the world, and hypertension is considered to be an independent predisposing factor in such complications as myocardial infarction, cerebral stroke, chronic renal failure and aneurysm. The study of the molecular genetic basis of hypertension is an important task of modern medicine and determines the prospects for its personalization. *The aim of this review is to generalize the experimental data on genetic associations of matrix metalloproteinases (MMP) gene polymorphisms with the development of arterial hypertension and its complications. Materials and methods.* The paper reviews the data on associations of polymorphisms of *MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12* with development of hypertension and its complications. The search and analysis of the literature data was carried out using the PubMed-NCBI databases (<https://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). *Results of the study and conclusion.* According to the latest data, the genes of matrix metalloproteinases (MMP) are involved in the etiopathogenesis of hypertension. This group of proteolytic enzymes with a wide range of biological functions, which are responsible for the hydrolysis of all components of the extracellular matrix. In the vascular wall, MMPs affect the migration, proliferation and apoptosis of smooth muscle, endothelial and inflammatory cells, thereby determining the formation of intima and arterial remodeling, as evidenced by clinical and transgenic studies. The facts about the role of MMP polymorphic markers in the development of arterial hypertension do not always agree with each other and differ in different populations, which can be explained by differences in the ethnic composition and size of the study groups and the design of the study.

Key words: arterial hypertension; single nucleotide polymorphism (SNP); matrix metalloproteinases.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) имеет колоссальное значение среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по распространенности, влиянию на здоровье, продолжительность жизни и трудоспособность [16, 20, 39, 47]. В

докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указано, что более 7,6 млн. преждевременных смертей в год (13,5% от общемирового значения) вызваны повышенным (115 мм.рт.ст. и выше) систолическим

артериальным давлением (САД). Существенный вклад в показатели заболеваемости и смертности населения вносят такие осложнения АГ, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, атеросклероз, аневризма аорты и др. [39, 47]. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями доказано, что 20-55% всех случаев артериальной гипертензии обусловлены вкладом генетической детерминанты [5, 15, 25, 27, 51]. Спектр генов-кандидатов, потенциально вовлеченных в формирование АГ и ее осложнений, постоянно расширяется, на данный момент их известно более 150 [3, 6, 30]. Согласно исследованиям последних лет, несомненный вклад в формирование артериальной гипертензии вносят гены матриксных металлопротеиназ (ММП) [38, 40, 41]. Это группа ферментов с широким спектром биологических функций, которые отвечают за гидролиз всех компонентов внеклеточного матрикса и участвуют во всех патологических событиях сердечно-сосудистого континуума [10, 12, 14, 22]. Наибольший интерес, с точки зрения вовлеченности в развитие артериальной гипертензии и ее осложнений, представляют полиморфизмы генов *MMP-1*, *MMP-2*, *MMP-3*, *MMP-7*, *MMP-8*, *MMP-9*, *MMP-12* [17,33, 46, 50].

Цель исследования. Целью данного обзора является обобщение экспериментальных данных о генетических ассоциациях полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии и ее осложнений.

Материалы и методы исследования. Исследованы литературные данные об ассоциациях полиморфизмов генов *MMP-1*, *MMP-2*, *MMP-3*, *MMP-7*,

MMP-8, *MMP-9*, *MMP-12* с развитием артериальной гипертензии и ее осложнений. Поиск и анализ литературных данных проведен по базам PubMed-NCBI

(<https://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Результаты исследования и их обсуждение. Среди полиморфных локусов *MMP-1*, вовлеченных в развитие артериальной гипертензии, наиболее изученным является генетический маркер rs1799750 [31, 37, 48, 45]. При изучении связи данного однонуклеотидного полиморфизма с атеросклерозом сонных артерий сербскими учеными установлен дозозависимый эффект: даже один аллель -1607 2G увеличивает у носителей риск возникновения атеросклеротического поражения сосудов (OR=3,49, 95% CI=1,67-7,30, p=0,0009) [37]. Эти данные не согласуются с результатами, полученными при исследовании австралийской популяции. Morris D.R. et al. изучали связь генетического маркера -1607 1G/2G *MMP-1* (rs1799750) с формированием артериальной гипертензии и атеросклероза, работая с базами данных Medline и Embase. Проведенный мета-анализ не выявил ассоциаций rs1799750 с развитием атеросклероза и АГ у населения Австралии [48].

В исследовании Velho F.M. et al. было показано, что генетический вариант -1607 2G полиморфизма -1607 1G/2G *MMP-1* вовлечен в развитие инфаркта миокарда у больных АГ в бразильской популяции (OR=0,47, 95% CI=0,27-0,82, p=0,008) [42]. Эти данные не согласуются с результатами, полученными при исследовании мексиканской когорты, где учеными не было выявлено значимых отличий в частотах аллелей и генотипов по локусу rs1799750 между

группой больных с инфарктом на фоне АГ и контрольной группой ($p < 0,05$) [45].

Таким образом, имеющиеся в печати данные свидетельствуют о вовлеченности полиморфизма -1607 1G/2G *MMP-1* (rs1799750) в развитие сердечно-сосудистой патологии в сербской, китайской, бразильской популяциях. Полученные результаты могут объясняться низкой транскрипционной активностью соответствующего гена у носителей генотипа 1G/1G *MMP-1* (по сравнению с носителями генотипов 1G/2G и 2G/2G), что ведет к накоплению внеклеточного матрикса и патологическому стенозу артерий. Носительство генотипа 2G/2G, напротив, ведет к увеличению транскрипционной активности этого гена, что потенциально приводит к повышению скорости распада коллагена [31].

На данный момент активно исследуется вклад в формирование АГ и ее осложнений гена *MMP-2* и его полиморфизмов rs243866, rs243865 и rs243847 [18, 24, 34, 36, 43]. При исследовании полиморфизма -1575 A/G *MMP-2* (rs243866) иранскими учеными было установлено, что у носителей аллеля -1575 А наблюдаются более высокие уровни неоптерина, общего холестерина и триглицеридов и низкие уровни ЛПВП (OR=1,78, 95% CI=1,23-2,06, $p=0,029$). Основываясь на полученных данных, авторы делают заключение, что аллель -1575 А *MMP-2* ассоциирован с развитием артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний у его носителей [34].

Бразильскими исследователями была изучена вовлеченность полиморфизма -1306 СТ *MMP-2* (rs243865) в развитие артериальной гипертензии и ремодели-

рование сосудов левого желудочка. Metzger I.F. et al. в ходе мета-анализа не было выявлено ассоциаций между данным полиморфизмом и возникновением артериальной гипертензии [24], однако, Lacchini R. установлено, что генотип -1306 СС *MMP-2* (rs243865) ассоциирован со снижением индекса массы левого желудочка ($p=0,043$) у бразильского населения [18]. Ученые центра генома человека (г. Токио) проанализировали вовлеченность полиморфизма *MMP-2* (rs243865) в формирование внутричерепной аневризмы у пациентов с артериальной гипертензией. Показано, что вариант -1306 С *MMP-2* является фактором риска ($p=0,00090$) развития сердечно-сосудистой патологии в японской популяции [28]. Вовлеченность данного SNP в формирование осложнений АГ не подтверждается при изучении китайской популяции. Нао Y. et al. проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, который не выявил ассоциаций между полиморфным маркером rs243865 и развитием ишемического инсульта у больных с АГ [9]. Другой группой китайских ученых установлено, что аллель -735 С *MMP-2* (rs2285053) является фактором риска возникновения нестабильных атеросклеротических бляшек у индивидуумов популяции Ханьцы (OR=1,438, 95% CI=1,089-1,519, $p=0,004$) [26].

Представленные данные свидетельствуют, что полиморфизмы гена *MMP-2* ассоциированы с возникновением дистрофии левого желудочка, аневризмы и атеросклеротического поражения сосудов.

Несколько работ зарубежных исследователей посвящено изучению вклада в развитие сердечно-сосудистой патоло-

гии полиморфизмов гена *MMP-3*. Наибольшее внимание уделяется rs35068180 и rs3025058 [9, 19, 23, 48]. Исследовательская группа Мельбурнского университета (Австралия) определяла риск возникновения сердечно-сосудистой патологии с учетом генотипа по локусу -1171 5A/6A *MMP-3* (rs35068180). Установлено, что уровень экспрессии гена у гетерозигот 5A/6A *MMP-3* оптимален для ремоделирования и поддержания эластичности сосудов, что снижает риск возникновения АГ и ее осложнений в группе носителей данного генотипа [35]. Канадскими исследователями проведено исследование, в ходе которого установлено, что больные с АГ, гомозиготные по аллелю -1171 6A *MMP-3* характеризуются более быстрым прогрессированием атеросклероза коронарных сосудов по сравнению с пациентами с генотипами 5A/5A и 5A/6A [44].

Многофакторный логистический регрессионный анализ показал отсутствие корреляции между полиморфизмом -1612 5A/6A *MMP-3* (rs3025058) и возникновением АГ в китайской популяции [9]. Однако в печати имеются данные об ассоциации данного SNP с рядом других сердечно-сосудистых заболеваний. Проспективное исследование связи полиморфизма *MMP-3* rs3025058 с аневризмой аорты на фоне артериальной гипертензии, проведенное группой австралийских ученых, показало, что полиморфный маркер -1612 6A ассоциирован с разрывом аорты у больных с АГ (OR=1,48; 95% CI=1,23-1,78, $p=3,95 \times 10^{-5}$) [48]. В исследовании случай-контроль Sakowicz A. et al. установлено, что вариант -1612 6A *MMP-3* коррелирует с прогрессированием сужения просвета и

ассоциируется с острым инфарктом миокарда у больных с АГ в польской популяции (OR=1,568, 95% CI=1,201-2,048, $p=0,008$) [46]. Учеными американского общества клинической патологии было показано, что у пациентов с артериальной гипертензией с генотипом 5A/5A по локусу -1612 5A/6A *MMP-3* (rs3025058) риск развития осложнений после острого инфаркта миокарда в пять раз выше, чем у носителей генотипа 6A/6A [19]. Однако, в работе Rodriguez-Perez J.M. et al. не было установлено ассоциаций полиморфизма rs3025058 *MMP-3* с развитием инфаркта миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в мексиканской популяции [45].

Зарубежными исследователями проводится анализ вовлеченности гена *MMP-7* в развитие АГ, однако данные по разным популяциям не согласуются между собой [4, 13, 29]. В работе швейцарских ученых показано, что носители генотипа GG по локусу -181 A/G *MMP-7* (rs11568818) и носители генотипа TT по локусу -153 C/T *MMP-7* (rs11568819) предрасположены к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, к артериальной гипертензии и атеросклеротическому поражению сосудов [4]. При этом анализ ассоциаций между полиморфизмом -181 A/G *MMP-7* и возникновением артериальной гипертензии, проведенный Mishra A. et al. (Индия), не выявил достоверной разницы между группой больных и контрольной группой ($p<0,05$) [13]. Исследование мексиканской популяции показало, что данный локус также не ассоциирован с генетической предрасположенностью к инфаркту миокарда у больных с АГ [49].

Представляют интерес полиморфизмы rs11225395 и rs1320632 гена *MMP-8*, однако исследования их вовлеченности в патогенез АГ и ее осложнений немногочисленны [7, 21, 37]. Исследование связи генетического полиморфизма rs11225395 *MMP-8* с артериальной гипертензией и аневризмой аорты у пациентов с АГ в китайской популяции показало, что аллель -799 Т ассоциирован с развитием данной патологии. Авторы объясняют это повышенной активностью промоторного участка, несущего мутантный аллель -799 Т гена *MMP-8* по сравнению с промотором, содержащим аллель дикого типа -799 С [7]. При исследовании связи данного полиморфизма с риском развития атеросклероза у больных с метаболическим синдромом, учеными Тегеранского университета было выявлено, что мутантный аллель -799Т является предиктором развития сердечно-сосудистой патологии в иранской популяции [21].

Исследования группы сербских ученых показали, что полиморфизмы -381A/G и -799C/T *MMP-8* являются факторами риска возникновения атеросклероза сонных артерий у больных с повышенными значениями АД. Установлено, что в сербской популяции частота аллеля -381G значительно выше в группе больных с атеросклерозом, чем в контрольной группе (OR=1,7, 95% CI=1,1-2,9, p=0,001); встречаемость аллеля -799Т также достоверно выше в группе больных по сравнению с контрольной группой (OR=1,58, 95% CI=0,9-2,7, p=0,003) [37].

Несколькими исследовательскими группами изучаются ассоциации гена *MMP-9* с формированием артериальной

гипертензии, особое внимание уделяется вкладу полиморфных маркеров rs17576 и rs3918242 [11, 12, 24, 46].

Yang W. и Lu J. проведен мета-анализ вовлеченности полиморфизма -1562C/T *MMP-9* в развитие артериальной гипертензии в китайской популяции. Установлено достоверное различие в частотах аллелей (OR=1,36, 95% CI=1,17-1,59, p=0,0001) и генотипов (OR=1,30, 95% CI=1,10-1,54, p=0,002) в группе больных и контрольной группе, что свидетельствует об ассоциации данного SNP с развитием АГ [12]. Аналогичные результаты получены при исследовании мексиканской популяции. Rodriguez-Perez J.M. et al. показано, что генетический вариант -1562 Т гена *MMP-9* (rs3918242) ассоциирован с формированием предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии (OR=2,88, 95% CI=1,68-3,92, p<0,01) [45].

Несколько работ посвящено оценке вклада полиморфных маркеров гена *MMP-9* в развитие осложнений АГ, так в исследовании Sakowicz A. et al. показано, что аллель Т по локусу -1562 C/T *MMP-9* коррелирует с высоким риском развития инфаркта миокарда у польского населения. Риск инфаркта миокарда среди больных артериальной гипертензией с генотипами ТТ и СТ почти в 1,5 раза выше, чем у индивидуумов с генотипом СС (OR=1,14, 95% CI=1,02-1,27; p=0,02) [8, 46]. Индийскими исследователями доказана вовлеченность генетического полиморфизма -1562 C/T *MMP-9* (rs17576) в развитие дисфункции левого желудочка на фоне артериальной гипертензии (OR=3,82, 95% CI=2,11-4,8 p=0,009) [13]. Группой исследователей под руководством Нао Y. установлено, что данный полиморфизм ассоциирован

с риском развития ишемического инсульта в китайской популяции (OR=1,54, 95% CI=1,16-2,04, p=0,005) [9].

Вероятно, наблюдаемые ассоциации объясняются более высокой активностью промоторного участка гена у носителей мутантных аллелей (-1562 T и -836 G соответственно) по сравнению с носителями диких аллелей вследствие связывания репрессора транскрипции, что ведет к избыточному накоплению ферментов и избыточной деградации внеклеточного матрикса в сосудистой стенке [24].

Работы, посвященные изучению вклада в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений полиморфизмов гена *MMP-12* немногочисленны [32, 40, 48]. В работе R.M. Tanner и его коллег показано, что полиморфный вариант -82 G *MMP-12* (rs2276109) ассоциирован с высоким риском развития инфаркта миокарда у населения США (OR=1,395, 95% CI=1,049-1,956, p=0,02) [40].

Исследование риска возникновения аневризмы сосудов головного мозга у больных с высокими значениями АД, проведенное учеными Института невропатологии г. Мюнстер (Германия), показало, что в этот патологический процесс вовлечен полиморфизм гена *MMP-12* (rs2276109). Зафиксированы ассоциации между носительством аллеля -82 G и восприимчивостью к аневризме (OR=1,26, 95% CI 1,07-1,89, p=0,011). Эти данные не согласуются с результатами изучения австралийской популяции – мета-анализ, проведенный учеными исследовательского центра Квинсленда, не выявил ассоциаций между полиморфизмом rs2276109 и возникновением аневризмы (p>0,05) [48].

Наблюдаемые ассоциации полиморфизмов *MMP* с развитием сердечно-сосудистой патологии могут объясняться тем, что изменение экспрессии соответствующего гена приводит к повреждению эндотелия сосудов, воспалительному процессу и дефектному ремоделированию сосудов, что играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии и ее осложнений [32].

Лишь единичные исследования вовлеченности генов матриксных металлопротеиназ в формирование предрасположенности к АГ и ее осложнений проведены в России [1, 2]. Учеными института биологии Карельского научного центра РАН изучена связь маркера -1612 5A/6A *MMP-3* (rs3025058) с развитием артериальной гипертензии. Показано, что частоты аллелей и генотипов по исследуемому локусу достоверно не отличаются в группе больных и контрольной группе (p>0,05), однако обнаружены ассоциации генетического варианта 5A/5A *MMP-3* с высоким уровнем триглицеридов и глюкозы у карельского населения [1].

Исследователями Северо-западного федерального медицинского исследовательского центра (г. Санкт-Петербург) выявлена ассоциация генотипа CC генетического маркера *MMP-2* (rs2285053) с возникновением аневризмы восходящего отдела аорты (p=0,03). Этой же исследовательской группой проанализирована вовлеченность полиморфизмов rs11697325, rs2274755, rs17577 *MMP-9* в формирование аневризмы восходящей части аорты. Показано, что частота генотипа AA *MMP-9* (rs11697325) в группе больных достоверно превышает

аналогичный показатель в контрольной группе ($p=0,01$). Для полиморфных маркеров rs2274755 и rs17577 MMP-9 ассоциаций выявлено не было ($p>0,05$) [2].

Сводные данные по вовлеченности полиморфных маркеров генов MMP в развитие артериальной гипертензии и ее осложнений в различных популяциях приведены в таблице.

Таблица

Результаты анализа ассоциаций генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ с формированием АГ и ее осложнений

Table

Results of the analysis of associations of genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases with the formation of hypertension and its complications

Популяция	Объем выборки (больные/ контроль)	Результат/ заключение
Россия, Санкт-Петербург	287/227	Генотип CC генетического маркера MMP-2 (rs2285053) и генотип AA MMP-9 (rs11697325) ассоциированы с возникновением аневризмы восходящего отдела аорты на фоне АГ [2]
	287/227	Нет ассоциаций rs2274755 и rs17577 MMP-9 с аневризмой аорты у больных с АГ [2]
Россия, Карелия	174/198	Генотип 5A/5A MMP-3 rs3025058 коррелирует с высоким уровнем триглицеридов и глюкозы [1]
Германия	187/212	Аллель -82 G полиморфизма MMP-12 (rs2276109) ассоциирован с возникновением церебральной аневризмы [32]
Сербия	428/274	Атеросклеротическое поражение сосудов у носителей варианта -1607 2G MMP-1 (rs1799750) [37]
	428/274	Варианты -381G (-381A/G) и -799T (-799C/T) MMP-8 ассоциированы с атеросклерозом сонных артерий [37]
Польша	271/141	Вариант -1612 6A MMP-3 (rs3025058) коррелирует с прогрессированием сужения просвета и ассоциируется с острым инфарктом миокарда у больных с АГ [46]
	271/141	Аллель T по локусу -1562 C/T MMP-9 ассоциирован с артериальной гипертензией и высоким риском развития инфаркта миокарда [46]
Швейцария	350	Генотип GG по локусу -181A/G MMP-7 (rs11568818) и генотип TT по локусу -153 C/T MMP-7 (rs11568819) ассоциированы с артериальной гипертензией и атеросклеротическим поражением сосудов [4]

Популяция	Объем выборки (больные/ контроль)	Результат/ заключение
США	112/140 577/600	Генотип 5А/5А по локусу -1612 5А/6А <i>MMP-3</i> (rs3025058) ассоциирован с осложнениями после острого инфаркта миокарда [19] Вариант -82 G <i>MMP-12</i> (rs2276109) ассоциирован с высоким риском развития инфаркта [40]
Мексика	236/285 236/285	Нет ассоциаций полиморфизмов -1607 1G/2G <i>MMP-1</i> (rs1799750), rs3025058 <i>MMP-3</i> , -181 A/G <i>MMP-7</i> (rs11568818) с инфарктом миокарда на фоне АГ [45] Генетический вариант -1562 Т гена <i>MMP-9</i> (rs3918242) ассоциирован с развитием инфаркта миокарда у больных с АГ [45]
Бразилия	313/367 160/ 123 189/190 189/190	Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда на фоне АГ у носителей варианта -1607 2G <i>MMP-1</i> (rs1799750) [42] Снижение индекса массы левого желудочка на фоне АГ при генотипе СС по локусу -1306 С/Т <i>MMP-2</i> (rs243865) [18] Нет ассоциаций полиморфизма -1306 С/Т <i>MMP-2</i> (rs243865) с АГ [24] Генетические варианты 1562 Т (rs3918242) и -836 G (rs17576) <i>MMP-9</i> ассоциированы с АГ [24]
Иран	109/101 87/93	Повышенные значения холестерина и триглицеридов, низкий уровень ЛПВП у носителей варианта -1575 А <i>MMP-2</i> (rs243866) [34] Аллель -799 Т полиморфизма <i>MMP-8</i> (rs11225395) ассоциирован с атеросклерозом [21]
Австралия	141-2191/ 340-2013 1258/1406 141-2191/ 340-2013	Нет ассоциаций полиморфизма -1607 1G/2G <i>MMP-1</i> (rs1799750) с атеросклерозом [48] Вариант -1612 6А <i>MMP-3</i> (rs3025058) ассоциирован с повышенным АД и разрывом аорты у больных с АГ [48] Нет ассоциаций генетического маркера -82 А>G <i>MMP-12</i> с развитием аневризмы аорты [48]
Канада	116/121	Генотип -1171 6А/6А <i>MMP-3</i> ассоциирован с прогрессированием атеросклероза коронарных сосудов [44]
Япония	2050/1835	Полиморфизмы - 998 С/Т <i>MMP-2</i> (rs243847) и -1306 С>Т <i>MMP-2</i> (rs243865) ассоциированы с внутричерепной аневризмой на фоне АГ [28]

Популяция	Объем выборки (больные/ контроль)	Результат/ заключение
Индия	100/150	Аллель G полиморфизма -181 A/G <i>MMP-7</i> и T аллель полиморфизма -153 C/T <i>MMP-7</i> коррелируют с размером коронарной артерии у пациентов с АГ [29]
	310/230	Нет ассоциации полиморфизма -181 A/G <i>MMP-7</i> с возникновением артериальной гипертензии [13]
	310/230	Полиморфизм rs17576 <i>MMP-9</i> ассоциирован с дисфункцией левого желудочка [13]
Китай	170/ 426	Патологический стеноз артерий при генотипе 1G/1G по локусу -1607 <i>MMP-1</i> [31]
	221/ 243	Нестабильные атеросклеротические бляшки у носителей варианта -735 C <i>MMP-2</i> (rs22850053) [26]
	317/317	Нет ассоциации -1612 5A/6A <i>MMP-3</i> rs3025058 с развитием артериальной гипертензии [9]
	152/ 147	Аллель -799 T полиморфизма rs11225395 <i>MMP-8</i> ассоциирован с артериальной гипертензией и аневризмой аорты [7]
	2243/1359	Полиморфизм -1562C/T <i>MMP-9</i> ассоциирован с развитием артериальной гипертензии [18]
	589/ 494	Полиморфизм -1562 C/T <i>MMP-9</i> ассоциирован с возникновением инсульта [8]

Заключение. Таким образом, в доступной печати достаточно работ, посвященных изучению вклада генов матричных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений. Следует отметить, что подавляющее большинство этих исследований выполнено за рубежом. При этом полученные результаты не всегда согласуются между собой и отличаются в разных популяциях, что может объясняться различиями в этническом составе исследуемых групп, дизайне исследования и размерах выборок, а также рядом других факторов [17, 33]. В России подобные исследования единичны, фрагментарны

и включают анализ лишь некоторых популяций. Сложность механизмов развития гипертензии и гетерогенность изученных популяций диктуют необходимость проведения дальнейших исследований патогенетической роли локусов *MMP* в формировании АГ и ее осложнений. В перспективе данные о генетическом полиморфизме матричных металлопротеиназ могут стать ценным инструментом для клинической стратификации сердечно-сосудистых больных.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Исследование полиморфных вариантов гена матриксной металлопротеиназы 3 (ММП-3) в качестве маркера риска развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у населения Республики Карелия / Коломейчук С. Н., Корнева В. А., Илюха В. В., Кузнецова А. С., Кузнецова Т. Ю. // Журнал биомедицинских технологий. 2014. № 2. С. 10-16.
2. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты / Гаврилюк Н.Д., Иртюга О.Б., Дружкова Т.А., Успенский В.Е., Малашичева А.Б., Костарева А.А., Моисеева О.В. // Российский кардиологический журнал. 2015. № 10. С. 65-69.
3. Wang Z., Xu Y., Chen S., Wang L., Ding H., Lu G., Wang D., Zhai Z., Duan J., Zhang W. A common missense single nucleotide polymorphism in the E-selectin gene is significantly associated with essential hypertension in the Han population but only weakly associated in the Uygur population // Hypertens Research. 2012. 35(4). Pp. 413-417
4. Jormsjö S., Whatling C., Walter D. H., Zeiher A. M., Hamsten A., Eriksson P. Allele-Specific Regulation of Matrix Metalloproteinase-7 Promoter Activity Is Associated With Coronary Artery Luminal Dimensions Among Hypercholesterolemic Patients // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2011. 21. Pp. 1834-1839.
5. Anthony D., George P., Eaton C.B. Cardiac risk factors: biomarkers and genetic tests to determine cardiovascular risk // FP Essentials. 2014. 421. Pp. 11-15.
6. Guo S., Chen W., Yang Y., Yang Z., Cao M. Association between 1019C/T polymorphism in the connexin 37 gene and essential hypertension // Heart Lung Circ. 2014. 23(10). Pp. 924-929.
7. Wang X., Sun Q., Huang Y., Hu Y., Tang J., Lin Y., Niu Y., Wang X., Du B. Association between CACNB2 gene polymorphisms and essential hypertension // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2013. 30 (3). Pp. 340-344.
8. Wen D., Du X., Nie S.P., Dong J.Z., Ma C.S. Association between matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2014. 28. Pp. 1834-1839.
9. Hao Y., Tian S., Sun M., Zhu Y., Nie Z., Yang S. Association between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and development of ischemic stroke // Int J Clin Exp Pathol. 2015. 8(9). Pp. 1647-1652.
10. Saratzis A., Bown M.J., Wild B., Nightingale P., Smith J., Johnson C., Melas N., Kitas G.D. Association between seven single nucleotide polymorphisms involved in inflammation and proteolysis and abdominal aortic aneurysm // J Vasc Surg. 2015. 61(5). Pp. 1120-1128.
11. Wu H.D., Bai X., Chen D.M., Cao H.Y., Qin L. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study // Genet Test Mol Biomarkers. 2013. 17(9). Pp. 707-712.
12. Yang W., Lu J., Yang L., Zhang J. Association of Matrix Metalloproteinase-9 Gene -1562C/T Polymorphism with Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis Article // Iran J Public Health. 2015. 44(11). Pp. 1445-1452.
13. Mishra A., Srivastava A., Mittal T., Garg N., Mittal B. Association of matrix metalloproteinases (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients // Clin Chim Acta. 2012. 413(19-20). Pp. 1668-1674.
14. Bonnans C., Chou J., Werb Z. Bonnans C. Remodelling the extracellular matrix in development and disease // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2014. 15(12). Pp. 786-801.
15. Taljaard M., Tuna M., Bennett C., Perez R., Rosella L., Tu J.V., Sanmartin C., Hennessy D., Tanuseputro P., Lebenbaum M., Manuel D.G. Cardiovascular Disease Population Risk Tool (CVDPoRT): predictive algorithm for assessing CVD risk in the community setting // BMJ Open. 2014. 4(10). Pp. 213-219.

16. Chen Z.R., Huang B., Fan X.H., Lu H.S., Zhao Z.H., Hui R.T., Yang Y.M., Zhu J., Zhang S. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute aortic dissection: impact of hypertension // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2016. 44(3). Pp. 220-225.
17. Miao S., Zhou S.Y., Han C.S., Zhang L.N., Sun H.B., Yang B. Clinicopathological significance of matrix metalloproteinase-7 protein expression in esophageal cancer: a meta-analysis // *Drug Des Devel Ther*. 2015. 9. Pp. 3729-3740.
18. Lacchini R., Jacob-Ferreira A.L., Luizon M.R., Gasparini S., Ferreira-Sae M.C., Schreiber R., Nadruz W. Jr., Tanus-Santos J.E. Common matrix metalloproteinase 2 gene haplotypes may modulate left ventricular remodelling in hypertensive patients // *J Hum Hypertens*. 2012. 26(3). Pp. 171-177
19. El-Aziz T.A., Mohamed R.H. Matrix Metalloproteinase 3 Gene Polymorphism and Its Level Predict Morbidity After Acute Myocardial Infarction // *Am J Clin Pathol*. 2016. 145(1). Pp. 134-139.
20. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur Heart J*. 2012. 33. Pp. 1635-1701.
21. Hoseini S.M., Kalantari A., Afarideh M., Noshad S., Behdadnia A., Nakhjavani M., Esteghamati A. Evaluation of plasma MMP-8, MMP-9 and TIMP-1 identifies candidate cardiometabolic risk marker in metabolic syndrome: results from double-blinded nested case-control study // *Metabolism*. 2015. 64(4). Pp. 527-538.
22. Fields G.B., Stawikowski M.J. Imaging Matrix Metalloproteinase Activity Implicated in Breast Cancer Progression // *Methods Mol Biol*. 2016. 1406. P. 303-329.
23. Qintao C., Yan L., Changhong D., Xiaoliang G., Xiaochen L. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population // *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014. 18(12). Pp. 826-831.
24. Metzger I.F., Luizon M.R., Lacchini R., Tanus-Santos J.E. Genetic variants in matrix metalloproteinase-9 gene modify metalloproteinase-9 levels in black subjects // *DNA Cell Biol*. 2012. 31(4). Pp. 504-510.
25. Chang T.J., Wang W.C., Hsiung C.A., He C.T., Lin M.W., Sheu W.H., Chang Y.C., Quertermous T., Chen I., Rotter J., Chuang L.M. Genetic Variation in the Human SORBS1 Gene is Associated With Blood Pressure Regulation and Age at Onset of Hypertension: A SAPHIRE Cohort Study // *Medicine (Baltimore)*. 2016. 95(10). Pp. 2970.
26. Wang F., Jin X.P., Zhu M., Lin X.F., Hu X.F., Wang W.F., Han Z., Huang L.Z. Genotype association of C(-735)T polymorphism of the MMP-2 gene with the risk of carotid atherosclerosis-vulnerable plaque in the Han Chinese population // *Vasc Med*. 2011. 16(1). Pp. 13-18.
27. Hejduk P., Sakowicz A., Pietrucha T. Association between ins4436A in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population // *Postepy Hig Med Dosw*. 2015. 69. Pp. 1245-1250.
28. Low S.K., Zembutsu H., Takahashi A., Kamatani N., Cha P.C., Hosono N., Kubo M., Matsuda K., Nakamura Y. Impact of LIMK1, MMP2 and TNF- α variations for intracranial aneurysm in Japanese population // *J Hum Genet*. 2011. 56(3). Pp. 211-216.
29. Sri Manjari K., Nallari P., Balakrishna N., Vidyasagar A., Prabhakar B., Jyothy A., Venkateshwari A. Influence of matrix metalloproteinase-1 gene -1607 (1G/2G) (rs1799750) promoter polymorphism on circulating levels of MMP-1 in chronic pancreatitis // *Biochem Genet*. 2013. 51(7-8). Pp. 644-654.
30. Liu X., Meng F., Yang P. Association study of CD36 single nucleotide polymorphisms with essential hypertension in the

Northeastern Han Chinese // *Gene*. 2013. 527(1). Pp. 410-415.

31. Lin T.H., Yang S.F., Chiu C.C., Su H.M., Wang C.L., Voon W.C., Lai W.T., Sheu S.H. Matrix metalloproteinase-1 mitral expression and -1607 1G/2G gene promoter polymorphism in mitral chordae tendinae rupture // *Transl Res*. 2013. 161(5). Pp. 406-413.

32. Arning A., Jeibmann A., Köhneemann S., Brokinkel B., Ewelt C., Berger K., Wellmann J., Nowak-Göttl U., Stummer W., Stoll M., Holling M. Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) and the risk of cerebral aneurysm // *J Neurosurg* 2016. 8. Pp. 1-6.

33. Saeed H.M., Alanazi M.S., Parine N.R., Shaik J., Semlali A., Alharbi O., Azzam N., Aljebreen A., Almadi M., Shalaby M.A. Matrix metalloproteinase-2 (-1306 c>t) promoter polymorphism and risk of colorectal cancer in the Saudi population // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013. 14(10). Pp. 6025-6030.

34. Bahrehand F., Vaisi-Raygani A., Kiani A., Rahimi Z., Tavilani H., Navabi S.J., Shakiba E., Hassanzadeh N., Pourmotabbed T. Matrix metalloproteinase-2 functional promoter polymorphism G1575A is associated with elevated circulatory MMP-2 levels and increased risk of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus patients // *Lupus*. 2012. 21(6). Pp. 616-624.

35. Medley T. L., Kingwell B. A., Gatzka C. D., Pillay P., Cole T. J. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression // *Circ. Res*. 2013. 92. Pp. 1254-1261.

36. Chen W., Hua K., Gu H., Zhang J., Wang L. Scand Methylenetetrahydrofolate reductase C667T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population // *J Immunol*. 2014. 80(5). Pp. 346-353.

37. Djuric T., Zivkovic M., Milosevic B., Andjelevski M., Cvetkovic M., Kostic M., Stankovic A. MMP-1 and -3 haplotype is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract // *Pediatr Nephrol*. 2014. 29(5). Pp. 879-884.

38. Zeng R., Zhang X., Wu K., Su Y., Wen F. MMP9 gene polymorphism is not associated with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration in a Chinese Han population // *Ophthalmic Genet*. 2014. 35(4). Pp. 235-240.

39. Singh M., Singh A.K., Pandey P., Chandra S., Singh K.A., Gambhir I.S. Molecular genetics of essential hypertension // *Clin Exp Hypertens*. 2016. 38(3). Pp. 268-277.

40. Tanner R.M., Lynch A.I., Brophy V.H., Eckfeldt J.H., Davis B.R., Ford C.E., Boerwinkle E., Arnett D.K. Pharmacogenetic associations of MMP9 and MMP12 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension // *PLoS One*. 2011. № 6(8). 23609 p.

41. Luizon M.R., Belo V.A., Fernandes K.S., Andrade V.L., Tanus-Santos J.E., Sandrim V.C. Plasma matrix metalloproteinase-9 levels, MMP-9 gene haplotypes, and cardiovascular risk in obese subjects // *Mol Biol Rep* 2016. 43(6). Pp. 463-471.

42. Velho F.M., Cohen C.R., Santos K.G., Silvello D., Martinelli N., Biolo A., Clausell N. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: role on disease susceptibility, phenotypic characteristics, and prognosis // *J Card Fail*. 2011. 17(2). Pp. 115-121.

43. Hua Y., Song L., Wu N., Xie G., Lu X., Fan X., Meng X., Gu D., Yang Y. Polymorphisms of MMP-2 gene are associated with systolic heart failure prognosis // *Clin Chim Acta*. 2009. 404(2). Pp. 119-123.

44. Richardson P. D., Davies M. J., Born G. V. R. Richardson P. D. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques // *Heart*. 2014. 99(10). Pp. 715-721.

45. Rodríguez-Pérez J.M., Vargas-Alarcón G., Posadas-Sánchez R., Zagal-Jiménez T.X., Ortiz-Alarcón R., Valente-Acosta B., Tovilla-Zárate C., Nostroza-Hernández C., Pérez-Méndez O., Pérez-Hernández N. rs3918242 MMP9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients // *Genet Mol Res*. 2016. 15(1).

46. Sakowicz A., Hejduk P., Pietrucha T. Association between ins4436A in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population // Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015. 69. Pp. 1245-1250.

47. Seravalle G., Mancia G., Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease // High Blood Press Cardiovasc Prev. 2014. 21(2). Pp. 89-105.

48. Morris D.R., Biros E., Cronin O., Kuivaniemi H., Golledge J. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis // Heart. 2014. 100(4). Pp. 295-302.

49. Pérez-Hernández N., Vargas-Alarcón G., Martínez-Rodríguez N., Martínez-Ríos M.A., Peña-Duque M.A., Peña-Díaz Ade L., Valente-Acosta B., Posadas-Romero C., Medina A., Rodríguez-Pérez J.M. The matrix metalloproteinase 2-1575 gene polymorphism is associated with the risk of developing myocardial infarction in Mexican patients // J Atheroscler Thromb. 2012. 19(8). Pp. 718-727.

50. Xu X., Wang L., Xu C., Zhang P., Yong F., Liu H., Wang J., Shi Y. Variations in matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 genes and the risk of acute coronary syndrome and coronary artery disease in the Chinese Han population // Coron Artery Dis. 2013. 24(4). Pp. 259-265.

51. Wang J., Wang Z., Yu C. Association of Polymorphisms in the Atrial Natriuretic Factor Gene with the Risk of Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis // Int J Environ Res Public Health. 2016. 13(5).

References

1. Kolomeychuk, S.N., Kornev, V.A., Ilyukha, V.V., Kuznetsov, A.S., Kuznetsova, T.Y. (2014), “ Issledovaniye polimorfnykh variantov gena matriksnoy metalloproteinazy 3 (MMP-3) v kachestve markera riska razvitiya arterial'noy gipertenzii i ishemicheskoy bolezn serdtsa u naseleniya Respubliki Kareliya” [Study of gene polymorphisms of matrix

metalloproteinase 3 (MMP-3) as a marker of the risk of hypertension and coronary heart disease in the population of the Republic of Karelia], *Zhurnal biomeditsinskikh tekhnologiy*, 2, 10-16. *Russian*.

2. Gavrilyuk, N.D., Irtyuga, O.B., Druzhkova, T.A., Uspenskiy, V.E., Malashicheva, A.B., Kostareva, A.A., Moiseeva, O.V. (2015), “Polimorfizmy genov matriksnykh metalloproteinaz 2 i 9 u patsiyentov s anevrizmoy voskhodyashchego otdela aorty” [Polymorphisms of genes of matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with aneurysm of the ascending aorta], *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 10, 65-69. *Russian*.

3. Wang, Z., Xu, Y., Chen, S., Wang, L., Ding, H., Lu, G., Wang, D., Zhai, Z., Duan, J., Zhang, W. (2012), “A common missense single nucleotide polymorphism in the E-selectin gene is significantly associated with essential hypertension in the Han population but only weakly associated in the Uygur population”, *Hypertens Research*, 35(4), 413-417.

4. Jormsjö, S., Whatling, C., Walter, D.H., Zeiher, A.M., Hamsten, A., Eriksson, P. (2011), “Allele-Specific Regulation of Matrix Metalloproteinase-7 Promoter Activity Is Associated With Coronary Artery Luminal Dimensions Among Hypercholesterolemic Patients”, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21, 1834-1839.

5. Anthony, D., George, P., Eaton, C.B. (2014), “Cardiac risk factors: biomarkers and genetic tests to determine cardiovascular risk”, *FP Essentials*, 421, 11-15.

6. Guo, S., Chen, W., Yang, Y., Yang, Z., Cao, M. (2014), “Association between 1019C/T polymorphism in the connexin 37 gene and essential hypertension”, *Heart Lung Circ*, 23(10), 924-929.

7. Wang X., Sun, Q., Huang, Y., Hu, Y., Tang, J., Lin, Y., Niu, Y., Wang, X., Du, B. (2013), “Association between CACNB2 gene polymorphisms and essential hypertension”, *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 30(3), 340-344.

8. Wen, D., Du, X., Nie, S.P., Dong, J.Z.,

Ma, C.S. (2014), “Association between matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis”, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28, 1834-1839.

9. Hao, Y., Tian, S., Sun, M., Zhu, Y., Nie, Z., Yang, S. (2015), “Association between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and development of ischemic stroke”, *Int J Clin Exp Pathol*, 8(9), 1647-1652.

10. Saratzis, A., Bown, M.J., Wild, B., Nightingale, P., Smith, J., Johnson, C., Melas, N., Kitas, G.D. (2015), “Association between seven single nucleotide polymorphisms involved in inflammation and proteolysis and abdominal aortic aneurysm”, *J Vasc Surg*, 61(5), 1120-1128.

11. Wu, H.D., Bai, X., Chen, D.M., Cao, H.Y., Qin, L. (2013), “Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study”, *Genet Test Mol Biomarkers*, 17(9), 707-712.

12. Yang, W., Lu, J., Yang, L., Zhang, J. (2015), “Association of Matrix Metalloproteinase-9 Gene -1562C/T Polymorphism with Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis Article”, *Iran J Public Health*, 44(11), 1445-1452.

13. Mishra, A., Srivastava, A., Mittal, T., Garg, N., Mittal, B. (2012), “Association of matrix metalloproteinases (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients”, *Clin Chim Acta*, 413(19-20), 1668-1674.

14. Bonnans, C., Chou, J., Werb, Z. Bonnans, C. (2014), “Remodelling the extracellular matrix in development and disease”, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 15(12), 786-801.

15. Taljaard, M., Tuna, M., Bennett, C., Perez, R., Rosella, L., Tu, J.V., Sanmartin, C., Hennessy, D., Tanuseputro, P., Lebenbaum, M., Manuel, D.G. (2014), “Cardiovascular Disease Population Risk Tool (CVDPoRT): predictive algorithm for assessing CVD risk in the community setting”, *BMJ Open*, 4(10), 213-219.

16. Chen, Z.R., Huang, B., Fan, X.H., Lu, H.S., Zhao, Z.H., Hui, R.T., Yang, Y.M., Zhu, J., Zhang, S. (2016), “Clinical characteristics and outcomes of patients with acute aortic dissection: impact of hypertension”, *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 44(3), 220-225.

17. Miao, S., Zhou, S.Y., Han, C.S., Zhang, L.N., Sun, H.B., Yang, B. (2015), “Clinicopathological significance of matrix metalloproteinase-7 protein expression in esophageal cancer: a meta-analysis”, *Drug Des Devel Ther*, 9, 3729-3740.

18. Lacchini, R., Jacob-Ferreira, A.L., Luizon, M.R., Gasparini, S., Ferreira-Sae, M.C., Schreiber, R., Nadruz, W. Jr., Tanus-Santos, J.E. (2012), “Common matrix metalloproteinase 2 gene haplotypes may modulate left ventricular remodelling in hypertensive patients”, *J Hum Hypertens*, 26(3), 171-177.

19. El-Aziz, T.A., Mohamed, R.H. (2016), “Matrix Metalloproteinase 3 Gene Polymorphism and Its Level Predict Morbidity After Acute Myocardial Infarction”, *Am J Clin Pathol*, 145(1), 134-139.

20. Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M. (2012), “European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)”, *Eur Heart J*, 33, 1635-1701.

21. Hoseini, S.M., Kalantari, A., Afarideh, M., Noshad, S., Behdadnia, A., Nakhjavani, M., Esteghamati, A. (2015), “Evaluation of plasma MMP-8, MMP-9 and TIMP-1 identifies candidate cardiometabolic risk marker in metabolic syndrome: results from double-blinded nested case-control study”, *Metabolism*, 64(4), 527-538.

22. Fields, G.B., Stawikowski, M.J. (2016), “Imaging Matrix Metalloproteinase Activity Implicated in Breast Cancer Progression”, *Methods Mol Biol*, 1406, 303-329.

23. Qintao, C., Yan, L., Changhong, D.,

Xiaoliang, G., Xiaochen, L. (2014), “Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population”, *Genet Test Mol Biomarkers*, 18(12), 826-831.

24. Metzger, I.F., Luizon, M.R., Lacchini, R., Tanus-Santos, J.E. (2012), “Genetic variants in matrix metalloproteinase-9 gene modify metalloproteinase-9 levels in black subjects”, *DNA Cell Biol*, 31(4), 504-510.

25. Chang, T.J., Wang, W.C., Hsiung, C.A., He, C.T., Lin, M.W., Sheu, W.H., Chang, Y.C., Quertermous, T., Chen, I., Rotter, J., Chuang, L.M. (2016), “Genetic Variation in the Human SORBS1 Gene is Associated With Blood Pressure Regulation and Age at Onset of Hypertension: A SAPPHERE Cohort Study”, *Medicine (Baltimore)*, 95(10), 2970.

26. Wang, F., Jin, X.P., Zhu, M., Lin, X.F., Hu, X.F., Wang, W.F., Han, Z., Huang, L.Z. (2011), “Genotype association of C(-735)T polymorphism of the MMP-2 gene with the risk of carotid atherosclerosis-vulnerable plaque in the Han Chinese population”, *Vasc Med*, 16(1), 13-18.

27. Hejduk, P., Sakowicz, A., Pietrucha, T. (2015), “Association between ins4436A in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population”, *Postepy Hig Med Dosw*, 69, 1245-1250.

28. Low, S.K., Zembutsu, H., Takahashi, A., Kamatani, N., Cha, P.C., Hosono, N., Kubo, M., Matsuda, K., Nakamura, Y. (2011), “Impact of LIMK1, MMP2 and TNF- α variations for intracranial aneurysm in Japanese population”, *J Hum Genet*, 56(3), 211-216.

29. Sri Manjari, K., Nallari, P., Balakrishna, N., Vidyasagar, A., Prabhakar, B., Jyothy, A., Venkateshwari, A. (2013), “Influence of matrix metalloproteinase-1 gene -1607 (1G/2G) (rs1799750) promoter polymorphism on circulating levels of MMP-1 in chronic pancreatitis”, *Biochem Genet*, 51(7-8), 644-654.

30. Liu, X., Meng, F., Yang, P. (2013), “Association study of CD36 single nucleotide polymorphisms with essential hypertension in the Northeastern Han Chinese”, *Gene*, 527(1), 410-415.

31. Lin, T.H., Yang, S.F., Chiu, C.C., Su, H.M., Wang, C.L., Voon, W.C., Lai, W.T., Sheu, S.H. (2013), “Matrix metalloproteinase-1 mitral expression and -1607 1G/2G gene promoter polymorphism in mitral chordae tendinae rupture”, *Transl Res*, 161(5), 406-413.

32. Arning, A., Jeibmann, A., Köhnemann, S., Brokinkel, B., Ewelt, C., Berger, K., Wellmann, J., Nowak-Göttl, U., Stummer, W., Stoll, M., Holling, M. (2016), “Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) and the risk of cerebral aneurysm”, *J Neurosurg*, 8, 1-6.

33. Saeed, H.M., Alanazi, M.S., Parine, N.R., Shaik, J., Semlali, A., Alharbi, O., Azzam, N., Aljebreen, A., Almadi, M., Shalaby, M.A. (2013), “Matrix metalloproteinase-2 (-1306 c>t) promoter polymorphism and risk of colorectal cancer in the Saudi population”, *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(10), 6025-6030.

34. Bahrehmand, F., Vaisi-Raygani, A., Kiani, A., Rahimi, Z., Tavilani, H., Navabi, S.J., Shakiba, E., Hassanzadeh, N., Pourmotabbed, T. (2012), “Matrix metalloproteinase-2 functional promoter polymorphism G1575A is associated with elevated circulatory MMP-2 levels and increased risk of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosu-spatients”, *Lupus*, 21(6), 616-624.

35. Medley, T. L., Kingwell, B.A., Gatzka, C.D., Pillay, P., Cole, T.J. (2013), “Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression”, *Circ. Res*, 92, 1254-1261.

36. Chen, W., Hua, K., Gu, H., Zhang, J., Wang, L. (2014), “Scand Methylenetetrahydrofolate reductase C667T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population”, *J Immunol*, 80(5), 346-353

37. Djuric, T., Zivkovic, M., Milosevic, B., Andjelevski, M., Cvetkovic, M., Kostic, M., Stankovic, A. (2014), “MMP-1 and -3 haplotype is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract”, *Pediatr Nephrol*, 29(5), 879-884.

38. Zeng, R., Zhang, X., Wu, K., Su, Y., Wen, F. (2014), “MMP9 gene polymorphism

is not associated with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration in a Chinese Han population”, *Ophthalmic Genet*, 35(4), 235-240.

39. Singh, M., Singh, A.K., Pandey, P., Chandra, S., Singh, K.A., Gambhir, I.S. (2016), “Molecular genetics of essential hypertension”, *Clin Exp Hypertens*, 38(3), 268-277.

40. Tanner, R.M., Lynch, A.I., Brophy, V.H., Eckfeldt, J.H., Davis, B.R., Ford, C.E., Boerwinkle, E., Arnett, D.K. (2011), “Pharmacogenetic associations of MMP9 and MMP12 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension”, *PLoS One*, 6(8), 23609.

41. Luizon, M.R., Belo, V.A., Fernandes, K.S., Andrade, V.L., Tanus-Santos, J.E., Sandrim, V.C. (2016), “Plasma matrix metalloproteinase-9 levels, MMP-9 gene haplotypes, and cardiovascular risk in obese subjects”, *Mol Biol Rep*, 43(6), 463-471.

42. Velho, F.M., Cohen, C.R., Santos, K.G., Silvello, D., Martinelli, N., Biolo, A., Clausell, N. (2011), “Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: role on disease susceptibility, phenotypic characteristics, and prognosis”, *J Card Fail*, 17(2), 115-121.

43. Hua, Y., Song, L., Wu, N., Xie, G., Lu, X., Fan, X., Meng, X., Gu, D., Yang, Y. (2009), “Polymorphisms of MMP-2 gene are associated with systolic heart failure prognosis”, *Clin Chim Acta*, 404(2), 119-123.

44. Richardson, P.D., Davies, M.J., Born, G.V.R. (2014), “Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques”, *Heart*, 99(10), 715-721.

45. Rodríguez-Pérez, J.M., Vargas-Alarcón, G., Posadas-Sánchez, R., Zagal-Jiménez, T.X., Ortiz-Alarcón, R., Valente-Acosta, B., Tovilla-Zárate, C., Nostroza-Hernández, C., Pérez-Méndez, O., Pérez-Hernández, N. (2016), “rs3918242 MMP9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients”, *Genet Mol Res*, 15(1).

46. Sakowicz, A., Hejduk, P., Pietrucha, T. (2015), “Association between ins4436A in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population”, *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 69, 1245-1250.

47. Seravalle, G., Mancia, G., Grassi, G. (2014), “Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease”, *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 21(2), 89-105.

48. Morris, D.R., Biros, E., Cronin, O., Kuivaniemi, H., Golledge, J. (2014), “The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis”, *Heart*, 100(4), 295-302.

49. Pérez-Hernández, N., Vargas-Alarcón, G., Martínez-Rodríguez, N., Martínez-Ríos, M.A., Peña-Duque, M.A., Peña-Díaz Ade, L., Valente-Acosta, B., Posadas-Romero C., Medina A., Rodríguez-Pérez J.M. (2012), “The matrix metalloproteinase 2-1575 gene polymorphism is associated with the risk of developing myocardial infarction in Mexican patients”, *J Atheroscler Thromb*, 19(8), 718-727.

50. Xu, X., Wang, L., Xu, C., Zhang, P., Yong, F., Liu, H., Wang, J., Shi, Y. (2013), “Variations in matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 genes and the risk of acute coronary syndrome and coronary artery disease in the Chinese Han population”, *Coron Artery Dis*, 24(4), 259-265.

51. Wang, J., Wang, Z., Yu, C. (2016), “Association of Polymorphisms in the Atrial Natriuretic Factor Gene with the Risk of Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Int J Environ Res Public Health*, 13(5).

Москаленко Мария Ивановна – ассистент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, кандидат биологических наук.

Moskalenko Mariya Ivanovna – Assistance Lecturer, Department of Biomedical Sciences, Medical Institute, PhD in Biology.