

## ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 2 И 9 У ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМОЙ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Гаврилюк Н. Д.<sup>1</sup>, Иртыга О. Б.<sup>1</sup>, Дружкова Т. А.<sup>1</sup>, Успенский В. Е.<sup>1</sup>, Малашичева А. Б.<sup>1,2</sup>, Костарева А. А.<sup>1</sup>, Моисеева О. М.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить роль однонуклеотидных полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ *MMP2* и *MMP9* в развитии аневризмы восходящего отдела аорты (АВОА).

**Материал и методы.** В исследование включено 287 пациентов с АВОА и 227 человек контрольной группы. Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование и определение однонуклеотидных полиморфизмов генов *MMP2* (rs2285053) и *MMP9* (rs11697325, rs2274755, rs17577) с помощью ПЦР в реальном времени.

**Результаты.** Подтверждена ассоциация полиморфизма *MMP9* (rs11697325) с формированием АВОА. Генотип АА достоверно чаще встречался среди пациентов с АВА ( $\chi^2=7,2$ ;  $p=0,01$ ). Носители генотипа АА имели больший диаметр восходящей аорты по сравнению с лицами с другими вариантами ( $p=0,02$ ). Установлена связь между полиморфизмом *MMP2* (rs2285053) и развитием АВОА. Лица с генотипом СС преобладали в группе больных с патологией аорты ( $\chi^2=7,0$ ;  $p=0,03$ ).

**Заключение.** Генетические варианты генов *MMP9* и *MMP2* могут быть дополнительными факторами риска развития аневризмы восходящего отдела аорты. Поэтому исследование полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ можно использовать для стратификации риска пациентов с расширением восходящего отдела аорты.

Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 65–69  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-65-69>

**Ключевые слова:** аневризма восходящего отдела аорты, наследственность, матриксные металлопротеиназы, однонуклеотидный полиморфизм.

<sup>1</sup>ФГБУ Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия.

Гаврилюк Н. Д.\* — н.с. НИЛ кардиомиопатий, Иртыга О. Б. — к.м.н., в.н.с. НИЛ кардиомиопатий, Дружкова Т. А. — аспирант НИЛ кардиомиопатий; Успенский В. Е. — к.м.н., с.н.с. НИЛ пороков и ишемической болезни сердца, Малашичева А. Б. — к.б.н., заведующая НИЛ молекулярной кардиологии, Костарева А. А. — к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, Моисеева О. М. — д.м.н., заведующая отделом НКО некоронарогенных заболеваний.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 Gavriilyuk\_ND@almazovcentre.ru

АВОА — аневризма восходящей аорты, БАК — бicuspidальный аортальный клапан, ММП — матриксные металлопротеиназы, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ТАК — трикуспидальный аортальный клапан, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SNP — однонуклеотидный полиморфизм.

Рукопись получена 26.05.2015

Рецензия получена 01.06.2015

Принята к публикации 07.06.2015

## POLYMORPHISMS OF MATRIX METALLOPROTEASES 2 AND 9 GENES IN ASCENDING AORTA ANEURISM PATIENTS

Gavriilyuk N. D.<sup>1</sup>, Irtyuga O. B.<sup>1</sup>, Druzhkova T. A.<sup>1</sup>, Uspensky V. E.<sup>1</sup>, Malashicheva A. B.<sup>1,2</sup>, Kostareva A. A.<sup>1</sup>, Moiseeva O. M.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the role of mononucleotide polymorphisms of the matrix metalloproteases genes *MMP2* and *MMP9* in the development of ascending aorta aneurism (AOA).

**Material and methods.** Totally 287 patients included with AOA and 227 persons of control group. All patients underwent echocardiography and assessment of mononucleotide gene polymorphisms of *MMP2* (rs2285053) and *MMP9* (rs11697325, rs2274755, rs17577) real-time, by PCR.

**Results.** The association of *MMP9* (rs11697325) is confirmed for the formation of AOA. AA genotype was significantly more prevalent among AOA patients ( $\chi^2=7,2$ ;  $p=0,01$ ). AA genotype carriers had higher ascending aorta diameter comparing to other persons with different variants ( $p=0,02$ ). The relation is shown of the polymorphism *MMP2* (rs2285053) and AOA development. Persons with CC genotype were more prevalent in the group of the aorta pathology patients ( $\chi^2=7,0$ ;  $p=0,03$ ).

**Conclusion.** Genetic variants *MMP9* and *MMP2* can be additional risk factors of ascending aorta aneurism development. Therefore the assessment of different polymorphisms of matrix metalloproteases genes is useful for the risk stratification of the patients with ascending aorta dilation.

Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 65–69  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-65-69>

**Key words:** ascending aorta aneurism, heredity, matrix metalloproteases, mononucleotide polymorphism.

<sup>1</sup>FSBI North-Western Federal Medical Investigation Center, Saint-Petersburg;  
<sup>2</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia.

Аневризма грудной аорты является социально значимой патологией и занимает 15 место среди причин смерти в популяции старше 65 лет [1]. При развитии расслоения аневризмы восходящего отдела аорты (АВОА) без оперативного вмешательства летальность в первые сутки составляет около 50%, и даже при хирургическом лечении может достигать 18–26% [2].

В связи с тем, что только 5% больных имеют клинические проявления, которые в большинстве случаев не являются специфическими, наибольшую сложность представляет ранняя диагностика заболевания. Благодаря совершенствованию методов визуализации, выявляемость аневризм грудной аорты на доклинической стадии неуклонно растет. Вместе с тем, прогнозировать дальнейшее развитие данной патоло-

гии у каждого отдельного индивидуума ввиду отсутствия полного представления обо всех процессах, происходящих в сосудистой стенке и их пусковых механизмах, достаточно трудно. Согласно существующим рекомендациям [3], решение вопроса о необходимости оперативного лечения зависит от размера аорты. Однако пациенты с аневризмой грудной аорты составляют неоднородную группу, и такой подход не учитывает индивидуальные особенности течения аневризм различной этиологии.

Патогенез формирования аневризмы восходящего отдела аорты изучен не до конца. Говоря о факторах, предрасполагающих к ее развитию, необходимо отметить традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — такие, как курение, дислипидемия, сахарный диабет. Однако в отличие от аневризмы брюшного отдела аорты, в основе формирования которой чаще всего лежит атеросклероз, аневризмы восходящего отдела имеют иную природу.

По данным Йельского Университета, в котором есть база данных о более чем 3000 больных с аневризмой грудной аорты, в 21% случаев у пациентов с аневризмой или диссекцией восходящего отдела аорты имелись родственники первой линии с данной патологией. В настоящее время известно большое количество генов, ассоциированных с АВОА. Часть из них связана с развитием синдромов, в которых АВОА выступает в качестве одного из компонентов. Однако, несмотря на большое число выявленных мутаций, они объясняют лишь 20% случаев семейной АВОА. При этом до конца неизвестно — за счет чего же реализуется наследственная предрасположенность в остальных семьях и есть ли генетические предикторы заболевания у больных с несемейной АВОА?

Матриксные металлопротеиназы (ММП) — группа желатиназ, часть которых (например, ММП-2 и ММП-9), обладает эластолитической активностью. В настоящее время получены убедительные доказательства роли ММП в формировании АВОА. Нами и другими авторами ранее показано повышение активности ММП 2 и 9 типа в тканях и клетках у больных с АВОА [4, 5]. Но, несмотря на это, открытым остается вопрос об их месте в цепочке патогенеза данной патологии. Следует ли рассматривать повышение ММП как типовой процесс, отражающий патологические изменения в стенке сосуда, или как основной механизм формирования АВОА? Поэтому большой интерес представляет изучение вклада однонуклеотидных полиморфизмов генов *MMP2* и *MMP9* в развитие АВОА, что и послужило целью данной работы. Основными задачами были: сопоставление генотипов пациентов с АВОА и контрольной группой, сравнение подгрупп с БАК и ТАК, а также оценка влияния генотипа на степень расширения аорты.

## Материал и методы

В исследование включено 287 пациентов с аневризмой восходящей аорты (средний возраст —  $50,4 \pm 10,3$ , м:ж=2,8:1) и 227 человек (средний возраст —  $56,5 \pm 10,5$ , м:ж=2,4:1) из группы контроля. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Все участники подписали добровольное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Северо-Западного медицинского исследовательского центра. Пациенты старше 70 лет, больные с синдромом Марфана и другими моногенными нарушениями соединительной ткани, а также пациенты с аневризмами аорты воспалительного генеза в исследование не включались.

Всем исследуемым проведено анкетирование, антропометрия, забор образцов крови и эхокардиография по стандартной методике (Vivid 7, GE, США). Пациентам с АВОА выполнялась мультисрезовая компьютерная томография аорты с контрастным усилением.

Из образцов крови, используя набор QIAamp blood mini kit (Qiagen, Germany), выделена ДНК. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на приборе Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System, с применением TaqMan® Universal PCR Master Mix, исследованы полиморфизм гена *MMP2* (rs2285053) и 3 полиморфизма гена *MMP9* (rs11697325, rs2274755, rs17577).

Статистическая обработка осуществлялась с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Результаты представлены в виде среднего арифметического ( $M$ ), средней арифметической ошибки ( $m$ ) и количества признаков в группе. Достоверность различий показателей в группах оценивалась с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни для независимых групп. Для оценки корреляций между признаками применялся корреляционный анализ Спирмена. Для анализа влияния различных генотипов применялся критерий Фишера. Различия считались достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

Сбор материала осуществлялся в СЗФМИЦ в период с 2012-2014гг. В исследование включены пациенты, обратившиеся в СЗФМИЦ по поводу АВОА и соответствующие критериям отбора. Все больные с АВОА условно разделены на 2 группы в зависимости от морфологического варианта аортального клапана (на основании интраоперационных данных и/или данных эхокардиографического исследования): пациенты с бicuspidальным (БАК) и с tricuspidальным (ТАК) аортальным клапаном. Больные с АВОА не отличались друг от друга по возрасту, полу и наличию факторов риска ССЗ. Во всех группах

преобладали мужчины (м:ж=2,6:1). Максимальный диаметр аорты в группе больных с АВОА составил  $54,2 \pm 0,6$  мм и был сопоставим в группах с БАК и ТАК.

У 43 пациентов (15%) имело место сочетание АВОА с аневризмами других локализаций (брюшной аорты, брахиоцефальных артерий и пр.). У 3 исследуемых помимо АВОА имелся дефект межпредсердной перегородки и у 1 больного — дефект межжелудочковой перегородки. В 2 случаях АВОА сочеталась с открытым артериальным протоком и в 1 случае — с коарктацией аорты. Аортальный стеноз встречался у 19% пациентов, преимущественно у больных с БАК (соотношение больных с БАК и ТАК = 13:1) ( $\chi^2=44,9$ ;  $p<0,001$ ).

В качестве основной терапии 50% больных получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 49% — сартаны. Бета-адреноблокаторы назначались в 51% случаев.

По результатам исследования трех полиморфизмов генов *MMP2* и *MMP9* не выявлено различий в распределении генотипов между больными с АВОА, имеющими ТАК и БАК.

Однако установлено, что вне зависимости от морфологии аортального клапана AA вариант полиморфизма гена *MMP9* (rs11697325) достоверно чаще встречался у пациентов с АВОА (табл. 2) ( $\chi^2=7,2$ ;  $p=0,01$ ). Интересен тот факт, что лица с разными генотипами имели также отличия в диаметре восходящего отдела аорты. Наибольший диаметр был выявлен у пациентов с генотипом AA ( $58,2 \pm 3,1$  мм) ( $p=0,02$ ). Напротив, носители генотипов AG и GG имели меньший диаметр аорты ( $49,8 \pm 0,8$  мм и  $48,8 \pm 1,2$  мм, соответственно). Распределение полиморфных вариантов других SNP *MMP9* (rs2274755, rs17577) в группе больных АВОА принципиально не отличалось от распределения в группе контроля (табл. 2).

Полиморфизм *MMP2* (rs2295053) также ассоциировался с АВОА. При этом генотип CC достоверно чаще встречался в группе больных с АВОА ( $\chi^2=7,0$ ;  $p=0,03$ ) (табл. 2).

### Обсуждение

Несмотря на большое количество исследований, до сих пор нет единой картины патогенеза АВОА. Из всех наследуемых синдромов наиболее изучен синдром Марфана, в основе которого лежит мутация гена *FBNI*, кодирующего белок фибриллин 1. Данная патология выявляется у 5% больных АВОА. Однако некоторые SNP гена *FBNI* могут проявляться расширением аорты [6]. К другим наследственным нарушениям соединительной ткани относятся синдром Лойса-Дитца и Элерса-Данло, которые связаны с мутациями в генах *TGFBR1*, *TGFBR2* и коллагена, соответственно.

Наиболее распространенной причиной развития АВОА является БАК как самая частая врожденная ано-

малия сердца. Расширение восходящего отдела аорты выявляется в 45-50% случаев БАК, из них около 8% осложняется диссекцией [7]. Также при БАК достаточно часто формируется аортальный стеноз. Считается, что возможная причина частого сочетания АВОА с аортальным стенозом заключена в ассоциации обоих заболеваний с БАК [8]. При этом, учитывая наличие изолированных форм АВОА и аортального стеноза, а также отсутствие прямой корреляционной связи между степенью дилатации восходящей аорты и максимальным градиентом на аортальном клапане, все больше ученых приходит к выводу о том, что данные заболевания являются различными проявлениями БАК и не имеют четкой причинной связи между собой. Тот факт, что в нашем исследовании АВОА сочеталась с аортальным стенозом только у 4 больных с ТАК (2%) в сравнении с 52 пациентами с БАК (47%), подтвер-

Таблица 1

#### Клиническая характеристика больных

	Пациенты с ТАК M±m n=176	Пациенты с БАК M±m n=111	Контроль M±m n=227
Демографические данные			
Средний возраст, лет	57,2±0,9	52,1±1	56,5±1,4
Мужчины, n (%)	126 (72%)	85 (77%)	147 (65%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,5±0,4	28,0±0,5	29,3±0,8
Курение, n (%)	81 (46%)	50 (45%)	132 (58%)
АГ, n (%)	146 (83%)	80 (72%)	166 (73%)
Сахарный диабет, n (%)	13 (7%)	10 (9%)	43 (19%)
Офисное САД, мм рт.ст.	130±1	125±1	126±3
Офисное ДАД, мм рт.ст.	78±1	78±1	80±1
Эхокардиографические данные			
Максимальный диаметр аорты	53,7±0,9	51,9±0,9	34,4±0,5
Индекс диаметра аорты	24,6±0,7	25,5±0,8	17,7±0,3
Аортальный стеноз	4 (2%)	52 (47%)	-

Таблица 2

#### Распределение генотипов полиморфизмов генов *MMP2* и *MMP9*

Ген	SNP	Генотипы	Группа	Контроль	$\chi^2$	p
<i>MMP9</i>	rs11697325	AA	31	40	7,2	0,01
		AG	201	174		
		GG	55	43		
	rs17577	AA	8	5	0,27	0,87
		AG	90	61		
		GG	205	125		
<i>MMP9</i>	rs2274755	GG	191	132	0,1	0,9
		GT	87	64		
		TT	9	6		
<i>MMP2</i>	rs2285053	CC	256	174	7	0,03
		CT	45	55		

ждает современные представления об отсутствии “постстенотического расширения” аорты [8]. Более того, у всех 4 пациентов имел место грубый кальциноз аортального клапана, при котором невозможно определить истинное количество створок. Таким образом, тяжелый аортальный стеноз у больных с ТАК не является фактором риска развития АВОА, а все случаи упоминания сочетания аортального стеноза с АВОА относятся к больным с БАК.

На примере пациентов с БАК показано влияние гемодинамического компонента на развитие аортальной патологии. В данном случае речь идет о механическом воздействии на стенку аорты, оказываемом турбулентным и асимметричным током крови, зависящим в большей степени от конфигурации клапана, чем от градиента на нем [9]. Аневризма грудной аорты иногда сочетается и с другими врожденными аномалиями сердца: коарктацией аорты (нередко вместе с БАК), тетрадой Фалло, транспозицией магистральных артерий, открытым артериальным протоком, синдромом Тернера-Шерешевского. Остается неясным, какой фактор — биомеханический или генетический — играет ведущую роль в развитии патологии аорты при данных дефектах.

В одной из работ Ikonomidis JS, et al. выявлены различия в степени повышения содержания и активности матриксных металлопротеиназ (ММП) в стенке аорты у пациентов с БАК в зависимости от того, какие створки аортального клапана срослись [10]. Вместе с тем, открытым остается вопрос, с чем связаны различия в профиле ММП: с генетическими особенностями, которые приводят к разным типам сращений, или отличиями в биомеханике клапанов с неодинаковой конфигурацией и, соответственно, разным ударом о стенку сосуда?

ММП 2 типа — один из важнейших участников формирования АВОА — синтезируется преимущественно гладкомышечными клетками. Клетки этого типа могут менять фенотип с контракционного на синтетический под воздействием различных факторов — таких, как повышение артериального давления. У пациентов с БАК процесс смены фенотипа протекает быстрее, что, по мнению некоторых авторов, опять же связано с наследственной предрасположенностью.

Вместе с тем, роль наследственности в изменении баланса ММП лучше изучена на примере аневризмы брюшного отдела аорты [11], тогда как для АВОА данные исследования единичны [12, 13]. Группа исследователей из Японии занималась изучением связи полиморфизмов 95 генов с дальнейшим течением заболевания у пациентов, поступивших экстренно с аневризмой грудной аорты. Соответственно, большую часть выборки составляли пациенты с диссекцией. Из 95 генов к семейству ММП принадлежал только полиморфизм гена *MMP1* (rs514921), и именно он имел влияние на прогноз больных в плане выжи-

вания и развития осложнений [12]. В другом исследовании также показана связь полиморфизма гена *MMP1* с АВОА [13]. Показано также увеличение жесткости сосудистой стенки и повышение уровня ММП9 в периферической крови у здоровых лиц — носителей минорного аллеля одного из SNP гена *MMP9*. В рамках настоящего исследования установлена связь между полиморфизмом rs11697325 гена *MMP9* и АВОА с преобладанием генотипа АА в группе больных с патологией аорты. Этот полиморфизм расположен в некодируемом регионе вблизи 5' конца ДНК. Замена нуклеотида в этом участке, по мнению некоторых авторов, может оказывать влияние на транскрипционную активность. При этом не уточняется, происходит ли ее повышение или понижение у лиц с полиморфным вариантом.

Наши результаты вступают в противоречие с исследованием LeMaire A, et al., в котором больные с предрасположенностью к АВОА и диссекции имели другой генотип указанного SNP [14]. Данное отличие может быть связано с целым рядом факторов. Прежде всего, в исследование LeMaire A включено меньшее количество испытуемых (88 больных и 111 контрольных лиц). Кроме того, в группе с АВОА подавляющее большинство (66 человек) было представлено больными с диссекцией аорты, для которых наиболее значимым параметром был исходный диаметр аорты и, следовательно, наличие аневризмы, предшествующей расслоению. Эти данные лишь подтверждают факт необходимости дополнительных исследований, в том числе с изучением активности ММП в тканях у лиц с разными генотипами данного полиморфизма.

В настоящем исследовании впервые выявлена связь между генетическими вариантами полиморфизма гена *MMP2* (rs2285053) и развитием АВОА. Данный полиморфизм расположен в промоторном регионе гена *MMP2*. Доказано, что замена цитозина на тимин в этом участке проявляется в снижении транскрипционной активности, что и обуславливает теоретически более высокий уровень ММП2 у носителей нормального аллеля [15].

Несмотря на отличия в профиле ММП в тканях больных с БАК и ТАК, по данным предыдущих исследований [4, 5], нами не выявлено различий в генотипах между этими подгруппами.

### Заключение

Генетические варианты полиморфизмов генов *MMP2* и *MMP9* могут быть дополнительными факторами риска развития аневризмы восходящего отдела аорты, так как достоверно чаще встречаются у лиц с данной патологией. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ *MMP* могут иметь прогностическую ценность, о чем свидетельствует ассоциация генотипа АА гена *MMP9* с большим диаметром аорты.

## Литература

1. WISQARS Leading Causes of Death Reports, 1999–2006. // [HTTP://webappa.cdc.gov](http://webappa.cdc.gov) : National Center for Injury Prevention and Control. URL: <http://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/leadcaus10.html> (дата обращения: 22.04.2015).
2. Ehrlich MP, et al. Results of immediate surgical treatment of all acute type A dissections. *Circulation* 2000; 19 (Suppl III): 248-52.
3. Hiratzka LF, et al. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 4: 127-29.
4. Irtuga OB, Gavriilyuk ND, Voronkina IV, et al. Pathogenetic mechanisms of ascending aortic aneurysm of varied aetiology. *Russ J Cardiol*. 2013; 99(1): 14-8. Russian (Иртюга О. Б., Гаврилюк Н. Д., Воронкина И. В. и др. Механизмы формирования аневризмы восходящего отдела аорты различной этиологии. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 99(1): 14-8).
5. Kostina DA, Voronkina IV, Smagina LV, et al. Functional properties of smooth muscle cells in ascending aortic aneurysm. *Cytologia* 2013; 55(10) 725-31
6. Iakoubova OA, Elefteriades JA, et al. Genetic Variants in FBN-1 and Risk for Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *PLoS One* 2014; 4: 438-512.
7. Yetman AT, Graham T. The dilated aorta in patients with congenital cardiac defects. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 6: 461-67.
8. Linhartová K, et al. Aortic stenosis severity is not a risk factor for poststenotic dilatation of the ascending aorta. *Circ J*. 2007; 1: 84-8.
9. Robicsek F, et al. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg*. 2004; 1: 177-85.
10. Ikonomidis JS, et al. Aortic dilatation with bicuspid aortic valves: cusp fusion correlates to matrix metalloproteinases and inhibitors. *Ann Thorac Surg*. 2012; 2: 457-63.
11. Duellman T, Warren CL, Peissig P, et al. Matrix metalloproteinase-9 genotype as a potential genetic marker for abdominal aortic aneurysm. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013; 5: 529-37.
12. Yamada Y, et al. Association of a matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism with long-term outcome of thoracic aortic aneurysm. *International journal of molecular medicine* 2012; 3: 125-32.
13. Rodríguez I, et al. Low transcriptional activity haplotype of matrix metalloproteinase 1 is less frequent in bicuspid aortic valve patients. *Gene* 2012; 3: 304-8.
14. LeMaire A, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase 9 gene (-8202A/G) is associated with thoracic aortic aneurysms and thoracic aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 5: 1045-52.
15. Price SJ, Greaves DR, Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J Biol Chem* 2001; 5: 7549-58.

## Подписка на 2016 г. через сайт издательства\*

Российский кардиологический журнал 2016		
<b>Электронная версия</b> (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	1080-00 руб
<b>Бумажная версия**</b> (присылается по почте)	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	2280-00 руб
<b>Бумажная версия** + Электронная версия</b>	<b>12 номеров</b> (годовая подписка)	3000-00 руб
Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016		
<b>Электронная версия</b> (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)	570-00 руб
<b>Бумажная версия***</b> (присылается по почте)	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)	1140-00 руб
<b>Бумажная версия + Электронная версия</b>	<b>6 номеров</b> (годовая подписка)	1550-00 руб

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.rosccardio.ru](http://www.rosccardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

\*\* Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.