

# Изменения уровней ангиотензина II, альдостерона и фактора роста фибробластов у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей

Комарова Е.Б., Ребров Б.А.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск 91045 Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г

Lugansk State Medical University, Lugansk 1g, 50 Years of Lugansk Defense Quarter, Lugansk 91045

**Контакты:** Елена Борисовна Комарова; [elbelcom@ua.fm](mailto:elbelcom@ua.fm)

**Contact:** Elena Komarova; [elbelcom@ua.fm](mailto:elbelcom@ua.fm)

Поступила 21.10.15

Ангиотензин II, альдостерон и фактор роста фибробластов (ФРФ) стимулируют процессы неоваскуляризации, пролиферацию фибробластов, выработку провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, способствует увеличению массы паннуса и развитию деструкции суставной ткани при ревматоидном артрите (РА).

**Цель исследования** – установить особенности изменений уровней ангиотензина II, альдостерона и ФРФ в крови больных РА в зависимости от длительности и тяжести течения заболевания.

**Материал и методы.** Обследовано 194 пациента с диагнозом РА без сопутствующей патологии, средний возраст больных составлял  $47,7 \pm 10,2$  года, длительность заболевания –  $3,82 \pm 3,43$  года. Степень активности РА по индексу DAS28 рассчитывали с использованием значения С-реактивного белка. Иммуноферментным методом определяли содержание антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), уровни ангиотензина II, альдостерона и ФРФ в сыворотке крови.

**Результаты и обсуждение.** У всех обследованных больных было установлено увеличение концентрации ангиотензина II и альдостерона в крови в 2 раза, ФРФ – в 2,5 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). У больных с длительностью РА  $< 2$  лет уровень ангиотензина II в крови был на 25% выше, чем у пациентов с длительностью РА  $> 5$  лет, а концентрации альдостерона и ФРФ у пациентов с длительным течением РА были вдвое выше, чем на ранней стадии болезни. У пациентов с высокой активностью РА уровень ангиотензина II в крови был в 1,5 раза выше, чем у больных с низкой и умеренной активностью ( $p < 0,05$ ). У пациентов с высоким уровнем АЦЦП в крови концентрация ангиотензина II была на 20%, альдостерона – на 30% и ФРФ – на 25% выше, чем у больных с низким уровнем АЦЦП. Корреляция DAS28 с уровнем ангиотензина II в крови нарастала с увеличением активности РА. Наличие у больных РА высоких показателей альдостерона и ФРФ ассоциируется с прогрессированием рентгенологических изменений суставов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; ангиотензин II; альдостерон; фактор роста фибробластов; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

**Для ссылки:** Комарова ЕБ, Ребров БА. Изменения уровней ангиотензина II, альдостерона и фактора роста фибробластов у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):171-174.

## CHANGES IN THE LEVELS OF ANGIOTENSIN II, ALDOSTERONE, AND FIBROBLAST GROWTH FACTOR IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN RELATION TO CLINICAL FEATURES

Komarova E.B., Rebrov B.A.

Angiotensin II, aldosterone, and fibroblast growth factor (FGF) stimulate neoangiogenesis, fibroblast proliferation, and elaboration of proinflammatory cytokines, which in turn contributes to increased pannus mass and the development of joint tissue destruction in rheumatoid arthritis (RA).

**Objective:** to establish the specific features of changes in the blood levels of angiotensin II, aldosterone, and FGF in patients with RA in relation to the duration and severity of the disease.

**Subjects and methods.** Examinations were made in 194 patients diagnosed with RA without comorbidity; the patients' mean age was  $47.7 \pm 10.2$  years; the disease duration was  $3.82 \pm 3.43$  years. DAS28 scores for RA were calculated based on C-reactive protein levels. An enzyme immunoassay was used to determine the serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCPA), angiotensin II, aldosterone, and FGF.

**Results and discussion.** All the examinees were ascertained to have increases in the concentration of angiotensin II and aldosterone in blood by twice and in that of FGF by 2.5 times compared to the controls ( $p < 0.05$ ). In patients with a RA duration of  $< 2$  years, the blood level of angiotensin II was 25% higher than in those with a RA duration of  $> 5$  years and the concentrations of aldosterone and FGF in patients with long-term RA were twice as high as in those with early RA. In patients with high RA activity, the blood level of angiotensin II was 1.5-fold higher than in those with low and moderate disease activity ( $p < 0.05$ ). In patients with a high blood ACCPA level, the concentrations of angiotensin II, aldosterone, and FGF were 20, 30, and 25%, respectively, higher than in those with low ACCPA levels. The correlation of DAS28 with blood angiotensin II levels increased with enhanced RA activity. The high aldosterone and FGF values in RA patients are associated with the progression of joint radiographic changes.

**Key words:** rheumatoid arthritis; angiotensin II; aldosterone; fibroblast growth factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

**For reference:** Komarova EB, Rebrov BA. Changes in the levels of angiotensin II, aldosterone, and fibroblast growth factor in patients with rheumatoid arthritis in relation to clinical features. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):171-174 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-171-174>

Клинические и экспериментальные исследования патофизиологии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) свидетельствуют о ее важной роли в развитии сосу-

дистого воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и пролиферации фибробластов [1–3]. Установлено, что активация РААС ведет к развитию и хронизации вос-

паления путем активации унифицированных сигнальных путей, увеличения сосудистой проницаемости и лейкоцитарной инфильтрации, стимуляции образования медиаторов воспаления [4, 5]. Главными эффекторными пептидами РААС считаются ангиотензин II (АнII) и альдостерон (АЛД). АнII стимулирует ангиогенез и пролиферацию фибробластов [6], а также приводит к индукции процессов воспаления [1, 7]. С другой стороны, блокировка эффектов АнII приводит к снижению содержания молекул адгезии, С-реактивного белка (СРБ), NF-κВ и провоспалительных цитокинов [8]. АЛД также обладает провоспалительными свойствами, стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов [9], увеличивает адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке, что приводит к сосудистому воспалению [10, 11]. Повышение уровня АЛД способствует пролиферации фибробластов, подавляя апоптоз этих клеток в сердечной мышце, сосудах [12], почках [13]. На экспериментальных моделях было показано, что блокировка эффектов АЛД снижала оксидативный стресс, гипертрофическое ремоделирование, экспрессию молекул межклеточной адгезии 1 и уровень провоспалительных цитокинов [14, 15]. В последние годы доказана связь активации РААС с развитием фиброза миокарда [2, 9], а именно повышенная продукция АнII и АЛД активирует фактор роста фибробластов (ФРФ), который опосредует ремоделирование миокарда и синтез коллагена фибробластами. ФРФ активизирует ангиогенез и пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов при РА, что в свою очередь увеличивает рост паннуса и деструкцию суставной ткани [16].

Приведенные факты указывают на возможное участие РААС и ФРФ в одном из важных этапов патогенеза РА – прогрессивном росте массы паннуса и формировании эрозий хряща – и обуславливает необходимость изучения новых перекрестных звеньев патогенеза РА.

**Цель исследования** – установить особенности изменений уровней АнII, АЛД и ФРФ в крови у больных РА в зависимости от длительности и тяжести течения заболевания.

### Материал и методы

В условиях ревматологического отделения Луганской областной клинической больницы было обследовано 194 пациента с диагнозом РА, верифицированным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., без сопутствующей патологии. В этой группе было 168 (86,6%) женщин и 26 (13,4%) мужчин. Возраст больных варьировал от 22 до 65 лет (в среднем  $47,7 \pm 10,2$  года), средняя длительность заболевания составила  $3,82 \pm 3,43$  года. Рентгенологическую стадию определяли согласно классификации Штейнброекера: 0 (отсутствие изменений) отмечалась у 31 (15,9%) больного, I – у 71 (36,6%), II – у 38 (19,6%), III – у 33 (17,1%) и IV – у 21 (10,8%). Оценка активности РА

**Таблица 1** Уровни АнII, АЛД и ФРФ (пг/мл) в крови больных РА и лиц контрольной группы, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Пациенты с РА (n=194)	Контрольная группа (n=34)	p
АнII	16,39 [12,41; 22,99]	7,44 [6,32; 8,54]	<0,001
АЛД	146,7 [99,56; 215,02]	68,25 [54,4; 100,1]	<0,01
ФРФ	20,43 [14,67; 26,24]	7,8 [5,6; 10,2]	<0,001

проводилась по индексу DAS28-СРБ. 163 (84%) пациента были позитивны, 31 (16%) – негативен по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Контрольную группу составили 34 практически здоровых человека в возрасте от 34 до 56 лет (в среднем  $46,8 \pm 7,8$  года).

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение иммуноферментным методом в сыворотке крови концентрации СРБ («Вектор-Бест», Россия), АЦЦП (Orgentec, Германия), АнII, АЛД и ФРФ (BCM Diagnostic, Канада).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью параметрических и непараметрических методов, корреляционного, одно- и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа на персональном компьютере с использованием пакетов лицензионных программ (Microsoft Excel и Statistica, StatSoft, США). Оценивали средние значения медианы (Ме) [25-й; 75-й перцентили], коэффициенты корреляции Спирмена (R), Манна–Уитни (Z), Фишера (F), Краскела–Уоллиса (KW). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Уровень АнII и АЛД в крови больных РА в 2 раза, а уровень ФРФ – в 2,5 раза превышали показатели контрольной группы (табл. 1).

Для установления особенностей изучаемых показателей в зависимости от длительности заболевания все больные РА были разделены на три группы: в первую вошли 65 (33,5%) пациентов с длительностью РА 0–23 мес, во вторую – 64 (33%) больных с длительностью РА 2–5 лет, в третью – 65 (33,5%) с длительностью болезни свыше 5 лет.

Концентрация АнII в крови при длительности заболевания 0–23 мес была выше, чем в двух других группах ( $p < 0,05$ ), а в группе 2–5 лет – выше, чем при длительности РА свыше 5 лет ( $p < 0,01$ ; табл. 2).

В то же время концентрация АЛД и ФРФ в крови при увеличении длительности РА возрастала.

Дисперсионный анализ ANOVA показал, что длительность РА влияет на содержание АнII, АЛД и ФРФ

**Таблица 2** Уровни АнII, АЛД и ФРФ (пг/мл) в крови больных в зависимости от длительности РА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Длительность РА		
	0–23 мес	2–5 лет	>5 лет
АнII	19,58 [15,35; 25,56]	16,1 [13,69; 19,99]*	14,69 [13,2; 16,96]**
АЛД	78,99 [43,5; 116,73]	158,03 [123,39; 200,96]*	178,2 [131,95; 248,1]*
ФРФ	12,6 [9,6; 15,49]	21,19 [17,72; 24,3]*	24,5 [20,69; 28,96]**

**Примечание.** \* – достоверны различия с группой 0–23 мес по критерию Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверны различия с группой 2–5 лет по критерию Манна–Уитни,  $p < 0,05$ .

**Таблица 3** Содержание АнИ, АДД и ФРФ (пг/мл) при разной степени активности РА, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Активность РА		
	низкая (n=20)	умеренная (n=89)	высокая (n=85)
АнИ	13,2 [11,95; 14,3]	16,15 [12,4; 20,78]	20,29 [15,21; 26,7]**
АДД	161,89 [109,2; 194,68]	134,53 [89,1; 193,66]	123,5 [84,62; 210,1]
ФРФ	20,8 [17,8; 24,5]	19,37 [14,1; 26,4]	20,83 [12,3; 27,04]

**Примечание.** \* – достоверны различия с I группой по критерию Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ; \* – достоверны различия со II группой по критерию Манна–Уитни,  $p < 0,05$ .

в крови обследованных больных РА (см. табл. 2). Содержание АнИ в крови достоверно снижалось с увеличением длительности РА, а концентрация АДД и ФРФ в крови, наоборот, достоверно возрастала с увеличением длительности заболевания ( $p < 0,001$ ).

В группе с давностью болезни 0–23 мес длительность РА имела достоверную обратную корреляционную связь умеренной силы с уровнем АнИ в крови ( $R = -0,31$ ;  $p < 0,01$ ). При давности болезни 2–5 лет длительность РА имела достоверную обратную связь умеренной силы с уровнем АнИ ( $R = -0,23$ ;  $p < 0,05$ ) и прямые корреляции с уровнями АДД ( $R = 0,199$ ;  $p < 0,05$ ), ФРФ в крови ( $R = 0,30$ ;  $p < 0,01$ ). У заболевших более 5 лет назад длительность РА имела достоверную обратную корреляцию с уровнем АнИ в крови ( $R = -0,44$ ;  $p < 0,001$ ) и сильные прямые корреляции с уровнями АДД ( $R = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ) и ФРФ в крови ( $R = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ).

У больных с длительностью РА до 2 лет уровень АнИ в крови был на 25% выше, а уровень АДД и ФРФ – почти вдвое ниже, чем у пациентов с длительностью РА более 2 лет.

Для изучения зависимости уровней АнИ, АДД и ФРФ в крови от активности РА все обследованные пациенты были распределены на три группы: в I вошли 20 (10,3%) пациентов с низкой, во II – 89 (45,9%) больных с умеренной, в III – 85 (43,8%) больных с высокой активностью по DAS28.

Уровень АнИ в III группе был выше, чем в I и II ( $p = 0,04$ ). Уровни АДД и ФРФ в этих группах существенно не различались (табл. 3).

Дисперсионный анализ ANOVA показал, что только уровень АнИ в крови больных РА зависел от степени активности РА ( $p < 0,05$ ).

Индекс DAS28 имел достоверную прямую связь только с уровнем АнИ в крови, причем сила ее нарастала по мере увеличения степени активности: для низкой –  $R = 0,199$ ;  $p < 0,05$ , для умеренной –  $R = 0,24$ ;  $p < 0,01$ , для высокой –  $R = 0,29$ ;  $p < 0,001$ .

У пациентов с высокой активностью РА уровень АнИ в крови был в 1,5 раза выше, чем у больных с низкой и умеренной активностью.

**Таблица 4** Содержание АнИ, АДД и ФРФ (пг/мл) при разных уровнях АЦЦП в крови, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Уровень АЦЦП	
	$\leq 60$ Ед/мг	$> 60$ Ед/мг
АнИ	13,9 [10,9; 20,2]	17,9 [13,5; 23,6]*
АДД	107,2 [83,04; 166,8]	146,8 [99,1; 212,3]*
ФРФ	15,8 [12,3; 21,4]	21,23 [16,2; 26,4]*

**Примечание.** \* – различия достоверны между группами по критерию Манна–Уитни,  $p < 0,05$ .

Больные, позитивные по АЦЦП ( $n = 152$ ), были разделены на группы низкопозитивных ( $\leq 60$  Ед/мл;  $n = 59$ ) и высокопозитивных ( $> 60$  Ед/мл;  $n = 93$ ).

Уровни АнИ, АДД и ФРФ в крови у высокопозитивных по АЦЦП пациентов были достоверно выше, чем у низкопозитивных (табл. 4).

С помощью дисперсионного анализа ANOVA установлено, что уровень АЦЦП в крови влияет на содержание в крови АнИ, АДД и ФРФ у пациентов с РА ( $p < 0,05$ ), причем в большей степени – на уровень ФРФ ( $p < 0,01$ ).

У низкопозитивных по АЦЦП больных их уровень в крови не коррелировал с концентрацией АнИ, АДД и ФРФ. У высокопозитивных по АЦЦП пациентов их уровень имел достоверные прямые корреляции слабой силы с содержанием АнИ и АДД ( $R = 0,22$ ;  $p < 0,05$  и  $R = 0,2$ ;  $p < 0,05$  соответственно) и прямую связь умеренной силы с концентрацией ФРФ ( $R = 0,25$ ;  $p < 0,01$ ).

Дисперсионный анализ показал определенную взаимосвязь между уровнями АнИ, АДД, ФРФ и рентгенологической стадией болезни. При этом одновременное увеличение АДД и ФРФ более неблагоприятно сказывается на рентгенологических изменениях, чем одновременное увеличение АДД и АнИ или АнИ и ФРФ.

### Обсуждение

Согласно полученным нами данным, у больных с ранней стадией (до 2 лет) и высокой активностью РА отмечается высокий уровень АнИ в крови, который снижался с увеличением длительности заболевания и повышался с ростом активности. В других исследованиях была показана важная роль АнИ в сосудистом воспалении, ангиогенезе и фиброзе при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Высокий уровень АнИ обуславливает высокую интенсивность иммунновоспалительных реакций за счет способности активировать NF-κB, индуцировать выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин  $1\beta$  (ИЛ $1\beta$ ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИЛ6, стимулировать выработку СРБ, увеличивать проницаемость сосудов и лейкоцитарную инфильтрацию [4, 6]. Японские исследователи, изучая влияние антиоксидантного реагента на эффекты АнИ, выявили, что коэнзим Q10 может предотвращать АнИ-индуцированную адгезию к моноцитам, что уменьшало окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию [18]. А.Г. Соловьев и соавт. [8] на модели культуры клеток крови человека *in vitro* установили, что человеческий АнИ способен индуцировать синтез ИЛ1, ИЛ8, ФНО $\alpha$ . В нашем исследовании впервые показано, что, возможно, инициация и степень интенсивности иммунновоспалительных процессов и ангиогенеза связаны с экспрессией АнИ на ранних этапах развития РА.

Мы наблюдали повышение концентрации АДД и ФРФ в крови по мере увеличения длительности заболевания;

при давности РА свыше 5 лет отмечались самые высокие уровни АД и ФРФ. В целом ряде исследований показана важная роль АД в стимуляции воспаления и развитии фиброза при ССЗ, патологии почек и легких. Так, канадские ученые [9] при изучении роли АД в развитии ССЗ выявили несколько сигнальных путей, через которые АД стимулирует выработку коллагена и эластогенез в фибробластах сердца человека. Австралийские ученые [13], изучая профиброзные свойства АД при заболеваниях почек, установили, что АД-индуцированная пролиферация фибробластов зависит от киназной активности рецепторов факторов роста и повышение уровня АД в течение болезни способствует развитию фиброза почек. Японские исследователи [5] на экспериментальной модели у животных установили, что АД способствует прогрессированию мезангиального фиброза и воспаления. V. Seredyuk [11] при исследовании АД и ФРФ у больных хронической обструктивной болезнью легких с формированием хронического легочного сердца установил увеличение их концентрации в 2 раза по сравнению с контролем, а при декомпенсации сердечной недостаточности их уровни увеличивались в 4 раза. В нашем исследовании впервые определены уровни АД и ФРФ у больных с РА, и можно предположить, что высокие концентрации их в крови отражают интенсивность пролиферативных процессов и степень костно-хрящевой деструкции при этом заболевании.

Данные ряда исследований показывают, что высокий уровень АЦЦП в крови больных РА можно рассматривать как предиктор более тяжелого течения заболевания. Он ассоциируется с высокой активностью РА, ранним развитием деструктивных изменений суставов и повышением частоты висцеральной патологии у данной категории больных [19, 20]. У пациентов с высоким уровнем АЦЦП в крови наблюдалось увеличение концентрации АИП на 20%, АД – на 30% и ФРФ – на 25%, по сравнению с больными, которые имели низкий уровень АЦЦП. Не исключено, что повышение этих показателей также может способствовать более тяжелому течению РА через описанные выше механизмы патогенеза.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Montecucco F, Pende A, Mach F. The renin-angiotensin system modulates inflammatory processes in atherosclerosis: evidence from basic research and clinical studies. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:752406. doi: 10.1155/2009/752406
- Драпкина ОМ. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи. Русский медицинский журнал. 2011;19(4):1-6. [Drapkina OM. RAAS and fibrosis. Hepatocardial connection. *Ruskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2011;19(4):1-6 (In Russ.)].
- Biernacka A, Frangogiannis NG. Aging and Cardiac Fibrosis. *Aging Dis.* 2011 Apr;2(2):158-73.
- Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens.* 2006 Jun;24(6):983-91. doi: 10.1097/01.hjh.0000226182.60321.69
- Terada Y, Kuwana H, Kobayashi T, et al. Aldosterone-stimulated SGK1 activity mediates profibrotic signaling in the mesangium. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Feb;19(2):298-309. doi: 10.1681/ASN.2007050531
- Pattacini L, Casali B, Boiardi L, et al. Angiotensin II protects fibroblast-like synoviocytes from apoptosis via the AT1-NF-kappaB pathway. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Aug;46(8):1252-7. doi: 10.1093/rheumatology/kem092
- Jacobi J, Maas R, Cordasic N, et al. Role of asymmetric dimethylarginine for angiotensin II-induced target organ damage in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Feb;294(2):H1058-66. doi: 10.1152/ajpheart.01103.2007
- Соловьев АГ, Резников ЛЛ, Назаров ПГ, Dinarello CA. Провоспалительные цитокининдуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла. Цитокины и воспаление. 2006;5(3):40-5 [Solov'ev AG, Reznikov LL, Nazarov PG, Dinarello CA. Pro-inflammatory properties cytokin-induced angiotensin II and mechanism anticytokine effects of ACE inhibitor captopril. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2006;5(3):40-5 (In Russ.)].
- Bunda S, Wang Y, Mitts TF, et al. Aldosterone stimulates elastogenesis in cardiac fibroblasts via mineralocorticoid receptor-independent action involving the consecutive activation of Galpha13, c-Src, the insulin-like growth factor-I receptor, and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt. *J Biol Chem.* 2009 Jun 12;284(24):16633-47. doi: 10.1074/jbc.M109.008748
- Jeong Y, Chaupin DF, Matsushita K, et al. Aldosterone activates endothelial exocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 Mar 10;106(10):3782-7. doi: 10.1073/pnas.0804037106
- Seredyuk V. Role of aldosterone, mitogenic growth factors, apoptosis inducers and pulmonary arterial hypertension in the formation and progression of chronic pulmonary heart disease. *Pharm Innovat J.* 2013;2(5):36-40.
- Fiebler A, Muller DN, Shagdarsuren E, Luft FC. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007 Mar;16(2):134-42. doi: 10.1097/mnh.0b013e32801245bb
- Huang LL, Nikolich-Paterson DJ, Ma FY, Tesch GH. Aldosterone induces kidney fibroblast proliferation via activation of growth factor receptors and PI3K/MAPK signaling. *Nephron Exp Nephrol.* 2012;120(4):e115-22. doi: 10.1159/000339500
- Sonder SU, Mikkelsen M, Rienck K, et al. Effects of spironolactone on human blood mononuclear cells: mineralocorticoid receptor independent effects on gene expression and late apoptosis induction. *Br J Pharmacol.* 2006 May;148(1):46-53. doi: 10.1038/sj.bjp.0706700
- Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension.* 2008 Feb;51(2):432-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103267
- Malemud CJ. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* 2007 Jan;375(1-2):10-9. doi: 10.1016/j.cca.2006.06.033
- Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
- Tsuneki H, Tokai E, Suzuki T, et al. Protective effects of coenzyme Q10 against angiotensin II-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2013 Feb 15;701(1-3):218-27. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.027
- Яременко ОБ. Клиническая и лабораторная характеристика РА в зависимости от наличия анти-ЦЦП. Украинский ревматологический журнал. 2008;4(34):51-5 [Yaremenko OB. Clinical and laboratory characteristics of RA depending on the availability of anti-CCP. *Ukrainskiy Revmatologicheskii Zhurnal.* 2008;4(34):51-5 (In Russ.)].
- Algergawy SA, Abd El-Sabour M, Osman AS, et al. Early diagnostic and prognostic values of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and cartilage oligomeric matrix protein in rheumatoid arthritis. *Egypt J Immunol.* 2013;20(2):11-20.