

Abstract

O. V. Savchenko,
Sumy State University,
2 Rymskogo-Korsakova St., 40007,
Sumy, Ukraine

OPTIMIZING THE PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON GENOTYPE OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE BCL1 POLYMORPHISM

Purpose. The purpose of our review is to justify the ischemic heart disease (IHD) prevention in individuals with rheumatoid arthritis (RA) depending on Bcl1 polymorphism of glucocorticoid receptor (GR) gene.

Patients and methods. Study involved 76 RA patients with no concomitant cardiovascular diseases aged over 40 as well as 96 healthy individuals. In the research, we used routine examination of RA diagnosis, SCORE scale, biochemical and molecular genetic methods (polymerase chain reaction with the following analysis of restriction fragments' length by Fleury I. et al., 2003). Atorvastatin dosage was adjusted according to the guidelines of Association of Cardiologists of Ukraine, 2011. Statistical analysis of the obtained results was conducted using SPSS-17 software.

Results and discussion. To evaluate the efficiency of IHD prevention in patients with RA, we considered the average levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) depending on the Bcl1 polymorphism of GR gene. The dynamics of LDL-C concentration was evaluated after 4 weeks. We estimated its target content considering cardiovascular risk by SCORE scale. The study revealed that after 4 week treatment with atorvastatin, LDL-C level in RA patients with C/C genotype decreased by 20.9 %, with C/G – by 10 % and with G/G – by 3 %. Considering that LDL-C level had not decreased to the target concentration in 16 (21.1 %) homozygous carriers of the G allele, their dosage of atorvastatin was doubled for another 4 weeks. This resulted in adequate decrease of LDL-C level.

Conclusions. Treatment of RA patients with G/G genotype of Bcl1 polymorphism of GR gene with the double recommended dose of atorvastatin considering cardiovascular mortality risk by SCORE scale provides for required LDL-C level within 4 weeks if started from the beginning of treatment period. Such approach makes it possible to improve IHD prevention in individuals with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, ischemic heart disease, low-density lipoprotein cholesterol, Bcl1 polymorphism, glucocorticoid receptor.

Corresponding author: oksanarevmo76@gmail.com

Резюме**О. В. Савченко,**

Сумський державний університет, Медичний інститут,
вул. Римського-Корсакова, 2,
м. Суми, Україна, 40007

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ЗА VCL1 ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА

Мета. Обґрунтування профілактики ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) залежно від генотипу за Vcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР).

Матеріал і методи. Обстежено 76 хворих на РА без супутніх серцево-судинних захворювань у віці старше 40 років та 96 практично здорових осіб. У праці використано загальноприйняті обстеження для діагностики РА, біохімічні, молекулярно-генетичні методи дослідження (полімеразну ланцюгову реакцію з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів за Fleury I. et al., 2003) та шкалу SCORE. Дозу аторвастатину розраховували згідно методичних рекомендацій асоціації кардіологів України, 2011. Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за допомогою програми SPSS-17.

Результати й обговорення. З метою оцінки ефективності профілактики ІХС у хворих на РА ми брали до уваги середні показники холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) залежно від генотипу за Vcl1 поліморфізмом гена ГР. Динаміку концентрації ХС ЛПНЩ оцінювали через 4 тижні. Визначення його цільового вмісту здійснювали з урахуванням кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE. Встановлено, що після лікування аторвастатином протягом 4 тижнів у хворих на РА з С/С генотипом вміст ХС ЛПНЩ знизився на 20,9 %, із С/Г – на 10 % та із G/G – на 3 %. Виходячи з того, що у 16 (21,1 %) гомозигот за G алелем не відбулося зниження ХС ЛПНЩ до цільової концентрації, було призначено аторвастатин у дозі вдвічі більшій за початкову терміном на 4 тижні. Це сприяло адекватному зниженню вмісту ХС ЛПНЩ.

Висновок. Застосування дози аторвастатину вдвічі більшої за рекомендовану у хворих на РА із G/G генотипом за Vcl1 поліморфізмом гена ГР сприяє досягненню необхідної концентрації ХС ЛПНЩ протягом 4-х тижнів, що дозволяє оптимізувати профілактику ІХС у хворих на РА.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ішемічна хвороба серця, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, Vcl1 поліморфізм, глюкокортикоїдний рецептор.

Резюме**О. В. Савченко,**

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, 40007, г. Суми, Україна

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ПО VCL1 ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

Цель. Обоснование профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) у больных ревматоидным артритом (РА) в зависимости от генотипа по Vcl1 полиморфизму гена глюкокортикоидного рецептора (ГР).

Материал и методы. Обследовано 76 больных РА без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте старше 40 лет и 96 практически здоровых лиц. В работе использованы обще-



принятые обследования для диагностики РА, биохимические, молекулярно-генетические методы исследования (полимеразную цепную реакцию с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов по Fleury I. et al., 2003) и шкалу SCORE. Дозу аторвастатина рассчитывали согласно методическим рекомендациям ассоциации кардиологов Украины, 2011. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы SPSS-17.

Результаты и обсуждение. С целью оценки эффективности профилактики ИБС у больных РА мы принимали во внимание средние показатели холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в зависимости от генотипа по Bcl1 полиморфизму гена ГР. Динамику концентрации ХС ЛПНП оценивали через 4 недели. Определение его целевого содержания осуществляли с учетом кардиоваскулярного риска по шкале SCORE. Установлено, что после лечения аторвастатином в течение 4-х недель у больных РА с С/С генотипом содержание ХС ЛПНП снизилось на 20,9 %, с С/Г – на 10 % и с G/G – на 3 %. Исходя из того, что у 16 (21,1 %) гомозигот по G алелю не произошло снижения ХС ЛПНП до целевой концентрации, был назначен аторвастатин в дозе вдвое превышающей начальную сроком на 4 недели. Это способствовало адекватному снижению содержания ХС ЛПНП.

Вывод. Применение дозы аторвастатина вдвое большей от рекомендованной у больных РА с G/G генотипом по Bcl1 полиморфизму гена ГР способствует достижению необходимой концентрации ХС ЛПНП в течение 4-х недель, что позволяет оптимизировать профилактику ИБС у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ишемическая болезнь сердца, холестерин липопротеидов низкой плотности, Bcl1 полиморфизм, глюкокортикоидный рецептор.

Автор, відповідальний за листування: oksanarevmo76@gmail.com

Вступ

Найбільш питому вагу у структурі передчасної летальності при ревматоїдному артриті (РА) має ішемічна хвороба серця (ІХС) та серцево-судинні катастрофи (інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, раптова серцева смерть), що обумовлені раннім розвитком та швидким прогресуванням атеросклеротичного ураження судин [1, 2, 3]. Встановлено, що системне запалення надає пріоритетного впливу на ризик розвитку ІХС у хворих на РА порівняно із традиційними чинниками [4]. Його наростання відмічено уже в дебюті захворювання та асоційовано із серопозитивністю за ревматоїдним фактором (РФ) або вмістом антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП) [5, 6].

Підвищення кардіоваскулярного ризику при РА є вагомим підставою для застосування статинів у таких пацієнтів. Доведено, що регулярний прийом статинів при РА сприяє зниженню ризику розвитку ІМ та попереджає кардіоваску-

лярну смертність [7]. Встановлено, що аторвастатин у хворих на РА із дисліпідемією позитивно впливає не лише на ліпідний профіль крові, але й на активність захворювання шляхом зниження показників інтенсивності системного запалення (С-реактивного білка, швидкості осідання еритроцитів, прозапальних цитокінів) та еластичні властивості судин [8].

В останні роки стало актуальним ідентифікувати гени-модифікатори, які можуть впливати на розвиток та прогресування тих чи інших захворювань. Існує ряд досліджень щодо зв'язку РА, кардіоваскулярного ризику із генетичними детермінантами, зокрема – із Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) [9, 10, 11]. Проте, дані стосовно удосконалення профілактики ІХС при РА з урахуванням генетичного профілю пацієнтів є малочисельними. Зважаючи на це, **метою** нашого дослідження було обґрунтування оптимізації профілактики



ІХС у хворих на РА залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена ГР.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 76 пацієнтів із РА без супутніх захворювань серцево-судинної системи. Контрольну групу склали 96 практично здорових осіб. Діагноз РА встановлено згідно діагностичних критеріїв ACR/EULAR (2010). Визначення вмісту загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЦ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) здійснювали ферментативно-колориметричним методом за допомогою тест системи: Roshe Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі: Cobas 6000 (з 501 модуль). Дозу аторвастатину розраховували згідно методичних рекомендацій асоціації кардіологів України, 2011 [12].

Венозну кров для визначення Bcl1 поліморфізму гена ГР у хворих на РА і здорових осіб набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти в якості антикоагулянту («Sarstedt», Німеччина), заморожували та зберігали при температурі -20°C . ДНК виділяли з лейкоцитів цільної крові із використанням наборів DAtom DNA Prep 100 («Isogene», Росія). Дослідження Bcl1 поліморфізму 2-го екзону проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів за Fleury I. et al. (2003) [13]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS-17. Кількісні показники у групах не відповідали нормальному розподілу, тому для їх аналізу використовували показники медіани з інтерквартильним розмахом (25-й та 75-й процентилі). Для оцінки відмінностей у незалежних та пов'язаних вибірках використовували непараметричні критерії Манна-Уїтні та Вілкоксона відповідно. Значимість відмінностей у частоті генотипів визначали за допомогою χ^2 критерію Пірсона.

Результати дослідження. Аналіз розподілу генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена ГР у хворих на РА показав, що носіями C/C генотипу були 39,5 %, C/G – 39,5 % та G/G – 21 %, а у групі контролю – 41,7, 45,8 та 12,5 % відповідно. За χ^2 критерієм Пірсона статистично значимої відмінності не виявлено ($\chi^2 = 2,35$; $p = 0,31$).

Вміст загального ХС та його фракцій залежно від генотипу за досліджуваним поліморфізмом у хворих на РА представлено на рис. 1.

Доведено, що у пацієнтів із РА без супутніх серцево-судинних захворювань вміст ХС ЛПНЦ був вищим у носіїв G/G генотипу порівняно із C/C ($p = 0,05$) та C/G ($p = 0,03$) генотипами, а концентрація ХС ЛПВЩ – нижчою, ніж у носіїв C/G ($p = 0,01$) та C/C ($p = 0,05$) генотипів (згідно непараметричного критерію Манна-Уїтні). За вмістом загальному ХС та ТГ залежно від генотипу вірогідної відмінності встановлено не було ($p > 0,05$).

Розподіл генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена ГР залежно від концентрації ХС ЛПНЦ у хворих на РА представлено у табл. 1.

Таблиця 1 – Розподіл генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора залежно від концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності у хворих на РА

Вміст ХС ЛПНЦ, ммоль/л	Генотип					
	C/C		C/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%
$\leq 2,3$	7	50	7	50	0	0
$> 2,3$	14	22,6	32	51,6	16	25,8

Примітка. $\chi^2 = 6,991$; $p < 0,05$

Встановлено, що за наявності C/C генотипу концентрація ХС ЛПНЦ була вищою 2,3 ммоль/л у 66,7 % хворих, від 1,8 до 2,3 ммоль/л – у 33,3 %, C/G генотипу – у 82,1 і 17,9 %, а G/G генотипу – був вищим 2,3 ммоль/л в усіх пацієнтів ($p < 0,01$).

Розрахунок дози аторвастатину хворим на РА здійснювали згідно ризику кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE, аналіз якого показав, що високий ризик був у 40 (52,7 %) осіб, помірний – у 22 (28,9 %), а низький – у 14 (18,4 %) пацієнтів із РА.

Частоту генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена ГР у хворих на РА із різним вмістом ХС ЛПНЦ залежно від ризику кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE наведено на рис. 2.

Результати дослідження показали, що у хворих із високим ризиком серцево-судинної смертності частіше зустрічались G/G та C/G генотипи порівняно із C/C генотипом, а з помірним та низьким ризиком – C/C та C/G генотипи порівняно із G/G генотипом ($\chi^2 = 9,49$; $p < 0,05$).

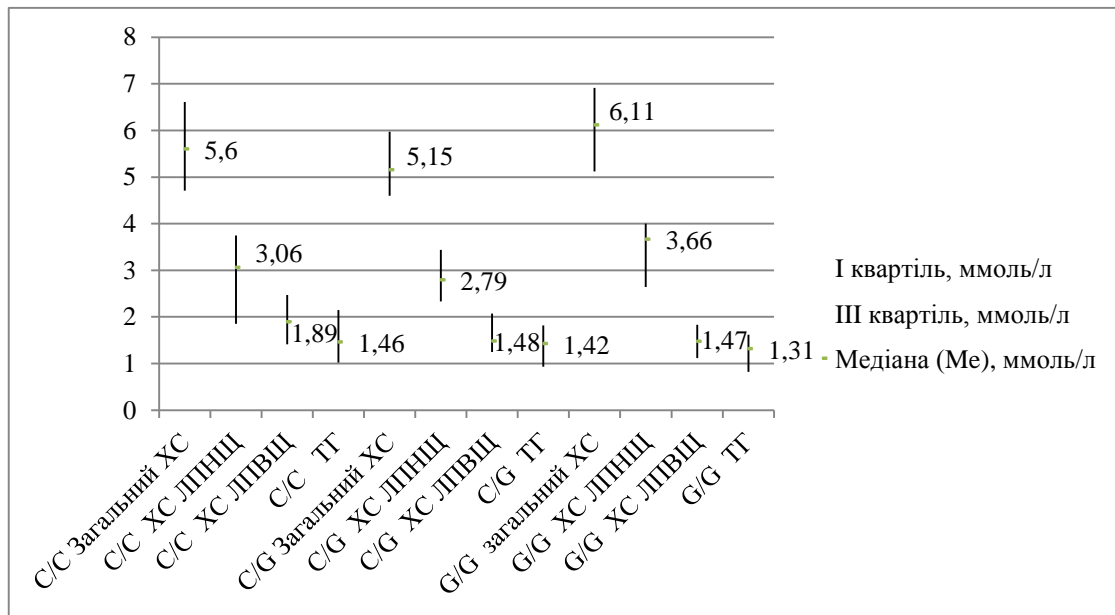


Рисунок 1 – Показники ліпідограми залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на ревматоїдний артрит

З метою оцінки ефективності профілактики ІХС у хворих на РА ми брали до уваги показники ХС ЛПНЩ залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена ГР до призначення аторвастатину. Динаміку концентрації ХС ЛПНЩ оцінювали через 4 тижні. Визначення його цільового

вмісту здійснювали з урахуванням кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE. Так, за наявності високого ризику (від 5 до 10 %) очікуваний вміст ХС ЛПНЩ складав < 2,5 ммоль/л, а за умови помірнього ризику (від 1 до 5 %) – < 3,0 ммоль/л.

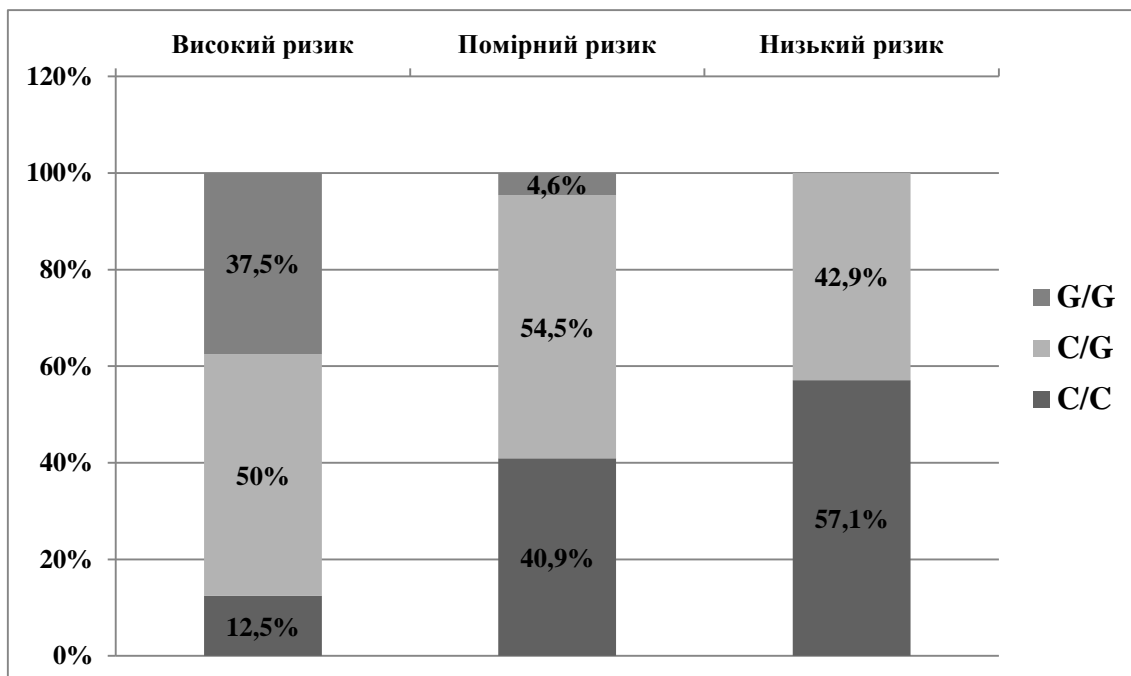


Рисунок 2 – Частота генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора залежно від ризику кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE ($\chi^2 = 9,49, p < 0,05$)



Встановлено, що з метою досягнення цільового вмісту ХС ЛПНЩ, призначення 40 мг аторвастатину потребували 9 (11,8 %) пацієнтів, 20 мг – 7 (9,3 %), 10 мг – 46 (60,5 %), а 14 (18,4 %) хворих на РА не мали потреби у призначенні статинів. Серед пацієнтів із високим ризиком кардіоваскулярної летальності було 9 (22,5 %) осіб, що потребували призначення 40

мг аторвастатину, 4 (10 %) – 20 мг та 27 (67,5 %) – 10 мг, а із помірним ризиком – 7 (31,8 %) осіб, які повинні отримувати 20 мг та 15 (68,2 %) – 10 мг даного препарату. Динаміку вмісту ХС ЛПНЩ у хворих на РА залежно від генотипу за Vcl1 поліморфізмом гена ГР представлено у табл. 2.

Таблиця 2 – Динаміка вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності залежно від генотипу за Vcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора за призначення аторвастатину

	C/C, n = 14	C/G, n = 32	G/G, n = 16
Вміст ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<u>3,06 (1,85–3,75)</u> 2,42 (1,21–3,11)	<u>2,79 (2,33–3,44)</u> 2,51 (2,05–3,16)	<u>3,66 (2,64–4,0)</u> 3,55 (2,53–3,89)
Me (I-III)	P = 0,001	P = 0,001	P = 0,041

Примітки: чисельник – до лікування; знаменник – після лікування

У пацієнтів із G/G генотипом початковий вміст ХС ЛПНЩ вміст був вищим порівняно із таким у носіїв C/C та C/G генотипів (p = 0,05). Після лікування аторвастатином протягом 4-х тижнів у хворих із C/C генотипом він знизився на 20,9% (p = 0,001), із C/G – на 10% (p = 0,001), а із G/G – на 3% (p = 0,041) згідно критерію Віл-коксона.

Виходячи з того, що у 16 (21,1 %) хворих із G/G генотипом не відбулося зниження ХС ЛПНЩ до цільових рівнів 2,5 і 3,0 ммоль/л у разі високого та помірного ризиків кардіоваскулярної летальності, було призначено аторвастатин у дозі вдвічі більшій за початкову терміном на 4 тижні. Слід зазначити, що усі ці хворі були серопозитивними за АЦЦП, мали суглобово-вісцеральну форму РА та тривалість захворювання більше 10 років.

Встановлено, що з метою адекватної корекції дисліпідемії особам із G/G генотипом за наявності високого ризику кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE із вмістом ХС ЛПНЩ у межах від 4,4 до 5,2 ммоль/л необхідно призначати аторвастатин у дозі 80 мг (3 хворих (18,8 %)), від 3,9 до 4,4 ммоль/л – 40 мг (3 хворих (18,8 %)), а решті осіб, у тому числі і з помірним ризиком смерті – 20 мг (10 хворих (62,4 %)).

Застосування 80 мг аторвастатину хворим на РА із G/G генотипом протягом 4 тижнів сприяло зниженню концентрації ХС ЛПНЩ від 4,49 (3,37–4,73) до 2,48 (2,21–2,89) ммоль/л (на 44,8 %), 40 мг – від 3,69 (2,87–4,23) до 2,22

(1,12–2,51) ммоль/л (на 39,8 %) та 20 мг – від 3,57 (2,56–3,91) до 2,55 (2,18–3,12) ммоль/л (на 28,6 %) (p = 0,001).

Підсумовуючи отримані результати, слід відмітити, що пацієнтам із РА із G/G генотипом необхідно призначати аторвастатин у дозі вдвічі більшій за рекомендовану з метою досягнення цільової концентрації ХС ЛПНЩ в найкоротший термін.

Обговорення. Метою нашого дослідження було обґрунтування профілактики ІХС у хворих на РА залежно від генотипу за Vcl1 поліморфізмом гена ГР. У попередніх наукових працях доведено, що у пацієнтів із РА у поєднанні з ІХС, а також за відсутності клінічних проявів серцево-судинних захворювань із ризиком смерті вищим за 5% одночасно з немедикаментозними засобами слід призначати медикаментозну терапію статинами [14]. Так, застосування аторвастатину у нашому дослідженні сприяло зниженню вмісту ХС ЛПНЩ до цільових показників протягом 4-х тижнів у носіїв C/C та C/G генотипів, проте у 16 (21,1 %) осіб із G/G генотипом виявився знижений гіполіпідемічний ефект препарату. Виходячи з цього, було призначено аторвастатин у дозі вдвічі більшій за початкову терміном на 4 тижні, що сприяло досягненню цільових рівнів ХС ЛПНЩ. Згідно даних інших авторів, залучення аторвастатину до складу комплексної терапії хворих на РА так само сприяло досягненню цільових показників ліпідного спектру у більшості хворих та додатковому зниженню С-реактивного протеїну сироватки крові



[15, 16]. Рандомізоване клінічне випробування аторвастатину при РА продемонструвало значне зниження загального ХС і ХС ЛПНЩ та додаткове зниження активності захворювання [17]. Інше дослідження підкреслює доцільність включення аторвастатину до комбінованої терапії РА за рахунок зниження загального ХС, ХС ЛПНЩ і ТГ та позитивного впливу на активність запального процесу [18]. Призначення аторвастатину протягом декількох місяців сприяло поліпшенню ліпідного профілю пацієнтів із РА, проте помітного впливу на активність захворювання зареєстровано не було [19].

Існують дослідження щодо зв'язків Bcl1 поліморфізму гена ГР із ІХС та її чинниками ризику, а саме із дисліпідемією. Так у роботі В. Роровіс et al. (2010) Bcl1 поліморфізм гена ГР частіше зустрічався у хворих на ІХС порівняно із групою контролю [11]. Іншими вченими доведено, що даний поліморфізм має вплив на розвиток дисліпідемії [20, 21]. У публікаціях

деяких науковців подано дані щодо одонуклеотидних поліморфізмів різних генів, задіяних у патогенезі серцево-судинних захворювань, що надають можливість ідентифікувати пацієнтів із їх високим ризиком розвитку та проводити ефективну терапію залежно від генотипу пацієнта [22]. Так, вивчення двох поширених поліморфізмів гена-переносника ефіру холестерину (СЕТР) – ТаqІВ та А-629С у рамках рандомізованого дослідження DALI не показало залежності впливу аторвастатину на вміст загального ХС та ХС ЛПНЩ від даних поліморфізмів. [23]. Проте, встановлено асоціацію поліморфізмів гена пробілку конвертази субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9 – Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin9) із посиленням гіполіпідемічного ефекту статинів [24]. Це стало додатковим підґрунтям для нашого дослідження, у якому встановлено зв'язок G/G генотипу гена ГР із зниженим гіполіпідемічним ефектом аторвастатину у хворих на РА.

Висновки

1. Встановлено, що у хворих на РА із G/G генотипом показники ХС ЛПНЩ були вірогідно вищими, а ХС ЛПВЩ – нижчими порівняно із такими у носіїв C/C та C/G генотипів. Після лікування аторвастатином протягом 4 тижнів у хворих із C/C генотипом його вміст знизився на 20,9 %, із C/G – на 10 %, а із G/G – на 3 %, що свідчить про знижений гіполіпідемічний ефект

аторвастатину у носіїв G/G генотипу.

2. Застосування аторвастатину протягом 4-х тижнів у дозі вдвічі більшій за рекомендовану у хворих на РА із G/G генотипом за Bcl1 поліморфізмом гена ГР з урахуванням ризику кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE надає можливість досягти необхідної концентрації ХС ЛПНЩ, що дозволяє оптимізувати профілактику ІХС у хворих на РА.

References (список літератури)

1. Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Ateroskleroz pri revmaticheskikh zabolevaniyah. V kn.: Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR-Media. 2010: 678.
2. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum. Dis.* 2010; 69 (2): 325–331.
3. Hramtsova NA, Dzizinskiy AA. Ishemicheskaya bolezn serdtsa pri revmatoidnom artrite: faktoryi riska, osobennosti techeniya i kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi s aktivnostyu vospaleniya. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 6 (105): 46–48.
4. Kropotina TV, Morova NA, Gudanova ZhV, Kokuhina NS. Faktoryi riska i prognozirovaniya razvitiya serdechno-sosudistiy zabolevaniy u bolnyih revmatoidnyim artritom. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 3: 72–76.
5. Gerli Bartoloni R, Bocci E, Sherer Y et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum. Dis.* 2008; 67: 724–725.
6. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 2009; 61: 419–424.
7. Danninger K, Hoppe UC, Pieringer H. Do statins reduce the cardiovascular risk in pa-



- tients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum. Dis.* 2015; 74 (8): 1544–1550.
8. Nikitina NM, Rebrov AP. Efektyvi atorvastatina u bolnyih revmatoidnym artritom s dislipidemiyei. *Klinitsist.* 2011; 1: 47–53.
 9. Aydeniz A, Sever T, Pehlivan S et al. Investigation of glucocorticoid receptor gene Bcl1 polymorphism in rheumatoid arthritis. *Turkish J. Rheumatology.* 2011; 26 (3): 199–203.
 10. Di Blasio AM, van Rossum EF, Maestrini S et al. The relation between two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and body mass index, blood pressure and cholesterol in obese patients. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2009; 113 (3–5): 269–274.
 11. Popovic B, Macut D, Isailovic T et al. Bcl1 polymorphism of glucocorticoid receptor gene in coronary artery disease. *Endocrine Abstracts.* 2010; 22: 169.
 12. Mitchenko OI, Lutai MI. Dyslipidemii: diahnozyka, profilaktyka ta likuvannia. Kyiv, 2011. 48 s.
 13. Fleury I, Beaulieu P, Primeau M et al. Characterization of the BclII Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene. *Clinical Chemistry.* 2003; 49 (9): 1528–1531.
 14. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Snizhenie kardiovaskulyarnogo riska pri revmatoidnom artrite: dvoynaya polza statinov. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2010; 6: 61–71.
 15. Kuriata OV, Sirenko OIu. Dobovy profil arterialnogo tysku, lipidnyi spektr krovi u khvorykh na arterialnu hipertenziiu v poiednanni z revmatoidnym artrytom ta efektyvnist zastosuvannia atorvastatynu. *Simeina medytsyna.* 2015; 3 (59): 155–159.
 16. Komendantova NS, Kulakov YuV, Sinenko AA, Lukyanov PA. Vozmozhnosti primeniya atorvastatina u bolnyih revmatoidnym artritom s giperholesterinemiey. *Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 4: 37–38.
 17. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 363: 2015–2021.
 18. Smakotina SA, Zelendina AR, Bondareva IN, Berns SA. Pleiotropic effects of atorvastatin in rheumatoid arthritis patients with no history of cardiovascular diseases. *Ter. Arkh.* 2015; 87 (9): 72–76.
 19. Akiyama M, Mawatari T, Nakashima Y. et al. Prevalence of dyslipidemia in Japanese patients with rheumatoid arthritis and effects of atorvastatin treatment. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34 (11): 1867–1875.
 20. Koeijvoets KCMC, van der Net JB, van Rossum EFC et al. Endocrine research two common haplotypes of the glucocorticoid receptor gene are associated with increased susceptibility to cardiovascular disease in men with familial hypercholesterolemia. *Home.* 2008; 93 (12): 4902–4908.
 21. Numakura K, Kagaya H, Yamamoto R et al. Characterization of Clinical and Genetic Risk Factors Associated with Dyslipidemia after Kidney Transplantation. Hindawi Publishing Corporation Disease Markers. 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/179434>.
 22. Kovalenko VN, Kuchmenko EB, Mhitarian LS. Rol odinochnykh nukleotidnykh polimorfizmom i mikro RNK v patogeneze zabolvaniy serdechno-sosudistoy sistemyi. *Zhurnal NAMN UkraYini.* 2014; 20(1): 62–73.
 23. Panchyshyn YuM, Komarytsia OI. PCSK9, mikrosomnyi tryhliterydtransportnyi protein i hen ANGPTL3 yak prychny dyslipoproteinemii ta nova mishen yikh likuvannia. *Ratsyonalnaia farmakoterapiya.* 2013; 2: 19–21.
 24. Van Venrooij FV, Stolk RP, Banga JD et al. Common cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and the effect of atorvastatin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1216–1223.

(received 17.03.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 17.03.2017, опубліковано 29.06.2017)

