

КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ЗА BCL1 ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА

Л.Н. Приступа, О.В. Савченко

Сумський державний університет

Кафедра внутрішньої медицини післядипломної освіти (зав. - проф. Л.Н. Приступа)

Реферат

Метою нашого дослідження було вивчення зв'язку Bcl1 поліморфізму гена глюкокортикостероїдного рецептора із кардіоваскулярним ризиком у хворих на ревматоїдний артрит.

Матеріал і методи. Обстежено 161 хворого на ревматоїдний артрит у віці старше 40 років та 96 практично здорових осіб. Пацієнтів поділено на 2 групи: 76 - із ревматоїдним артритом без супровідної ішемічної хвороби серця (I група) та 85 - у поєднанні з ішемічною хворобою серця (II група). У праці використано загальноприйнятні обстеження для діагностики ревматоїдного артриту та ішемічної хвороби серця, шкалу SCORE, антропометричні та молекулярно-генетичні методи дослідження (полімеразну ланцюгову реакцію з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів за Fleury I. et al.). Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за допомогою програми SPSS17.

Результати й обговорення. Встановлено статистично вірогідну відмінність у розподілі генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикостероїдного рецептора у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності ішемічної хвороби серця. Так, C/C генотип в 1,8 разів частіше траплявся у пацієнтів I групи, а G/G генотип в 3,6 разів - у хворих II групи. Доведено, що високий ризик кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE у 5 разів частіше траплявся у хворих на ревматоїдний артрит із супровідною ішемічною хворобою серця. За наявності високого ризику кардіоваскулярної смерті G/G генотип траплявся у 6 разів частіше порівняно із C/C генотипом та у 2 рази - порівняно із C/G генотипом.

Висновок. Встановлено, що G/G генотип за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикостероїдного рецептора частіше траплявся у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні із ішемічною хворобою серця та високим ризиком кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE. Це може стати підґрунтям для удосконалення профілактичних заходів щодо розвитку кардіоваскулярної патології у цих пацієнтів.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ішемічна хвороба серця, Bcl1 поліморфізм, глюкокортикостероїдний рецептор, кардіоваскулярний ризик

Abstract

CARDIOVASCULAR RISK IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS BASED ON GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE BCL1 POLYMORPHISM

L.N. PRYSTUPA, O.V. SAVCHENKO

State University in Sumy

Aim. Research consisted in investigation of connection between Bcl1 polymorphism of glucocorticoid receptor gene and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients.

Material and Methods. The study involved 161 rheumatoid arthritis patients aged over 40 as well as 96 healthy individuals. All patients were divided into 2 groups: 76 of them had rheumatoid arthritis without concomitant ischemic heart disease (Group 1) and the other 85 were also suffering from ischemic heart disease (Group 2). We used routine rheumatoid arthritis and ischemic heart disease diagnostics, SCORE scale, anthropometric and molecular genetic methods (polymerase chain reaction followed by restriction fragment length analysis by Fleury I. et al.). Statistical analysis of the results was performed using SPSS-17 program.

Results and Discussion. In the course of our research it has been established that there is a statistically probable difference in Bcl1 polymorphism genotype distribution of GR gene in rheumatoid arthritis patients depending on the presence of ischemic heart disease. Thus, C/C genotype occurred 1,8 times more frequently in Group 1 patients, while G/G genotype was 3,6 times more common for the individuals in Group 2. It has also been proved that the high risk of cardiovascular mortality according to SCORE scale is found 5 times more frequently in rheumatoid arthritis patients with concomitant ischemic heart disease. Given the high risk of cardiovascular mortality, G/G genotype occurred 6 times more often in comparison with C/C genotype and 2 times - as opposed to C/G genotype.

Conclusion. It has been found that G/G genotype in Bcl1 polymorphism of glucocorticoid receptor gene was more common for rheumatoid arthritis patients with ischemic heart disease and high risk of cardiovascular mortality according to the SCORE scale. This fact can become a basis for improving preventive measures for cardiovascular pathology development in the mentioned patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, ischemic heart disease, Bcl1 polymorphism, glucocorticoid receptor, cardiovascular risk

Вступ

Згідно з даними світової статистики, за наявності ревматоїдного артриту (РА) смертність від усіх причин зростає практично вдвічі та приблизно 50% усіх летальних наслідків у таких хворих зумовлені ішемічною хворобою серця (ІХС). Розповсюдженість ІХС в осіб із РА вища на 40% по-

рівняно із популяцією [22]. Отож, роль класичних кардіоваскулярних факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, ожиріння, цукровий діабет, куріння у виникненні несприятливих клінічних наслідків у пацієнтів із РА зберігається. Проте, частоту серцево-судинних ускладнень неможливо пояснити лише впливом традиційних чинників ризику. Проведені дослідження із цією метою дозволили встановити предиктори ІХС, що асоційовані з високою активністю запалення при РА та його тривалістю, показником болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) вищим 50 мм, прийомом глюкокортикоїдів [19, 24]. Із метою ретельної оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на РА використовується модель SCORE із урахуванням таких чинників, як тривалість захворювання більше 10 років, серопозитивність за ревматоїдним фактором (РФ) чи антитілами до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП) та наявність вісцеральних проявів [20].

Існує низка досліджень щодо зв'язку РА, кардіоваскулярного ризику та чинників ІХС із генетичними детермінантами, зокрема - із Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикостероїдного рецептора (ГР). Встановлено, що G алель та G/G генотип за даним поліморфізмом є ознаками несприятливого перебігу ювенільного ідіопатичного артриту у дівчаток [23]. У дослідженні N. Srivastava et al. (2011) доведено, що частота Bcl1 поліморфізму істотно не розрізнялася в осіб із ожирінням і без ожиріння, але носії G алелю мали вищі показники діастолічного артеріального тиску і глюкози у крові [13].

У італійських пацієнтів гомозиготних за G алелем із тяжким ожирінням встановлено вищі показники систолічного і діастолічного артеріального тиску, загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [5]. Доведено, що у чоловіків Bcl1 поліморфізм був пов'язаний із вищим на 34% ризиком серцево-судинних захворювань [6]. Встановлено зв'язок цього поліморфізму із ендотеліальною дисфункцією, яка є раннім маркером атеросклерозу [14]. У дослідженні В. Роровіс et al. (2010) Bcl1 поліморфізм гена ГР частіше траплявся у хворих на ІХС порівняно із групою контролю [9].

Враховуючи відсутність вислідів стосовно асоціації Bcl1 поліморфізму гена ГР із розвитком

серцево-судинних захворювань при РА метою нашого дослідження було вивчення зв'язку цього поліморфізму із кардіоваскулярним ризиком у хворих на РА.

Матеріал і методи

Обстежено 161 пацієнта із РА. Контрольну групу становили 96 практично здорових осіб. Діагноз РА встановлено згідно діагностичних критеріїв ACR/EULAR (2010), а ІХС - Наказу №436 МОЗ України. Пацієнтів поділено на 2 групи: 76 (47,2%) хворих на РА без супровідної ІХС (І група) та 85 (52,8%) - у поєднанні з ІХС (ІІ група). Оцінку кардіоваскулярного ризику проводили за шкалою SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) (Conroy R.M. et al., 2003), яка враховує стать, вік, рівень загального холестерину, систолічний артеріальний тиск та статус тютюнопаління. Ризик фатальних ускладнень вважається низьким, якщо він менший 5%, високим - у діапазоні від 5 до 10% та дуже високим, якщо перевищує 10% [4]. Для отримання більш точних розрахунків шкала була адаптована до пацієнтів із РА згідно рекомендацій EULAR (2010). Оцінка кардіоваскулярного ризику була помножена на 1,5 за наявності одного з таких критеріїв: тривалість захворювання на РА більше 10 років, серопозитивність за РФ або АЦЦП та вісцеральних уражень. 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 DIAtom 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. Статистичне опрацювання 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 процентілі). Значимість відмінностей в частоті генотипів визначали за допомогою χ^2 критерію Пірсона.

Результати й обговорення

Розподіл генотипів за *Bcl1* поліморфізмом гена *ГР* у хворих на РА без супровідної ІХС та за її наявності подано у табл. 1.

Серед пацієнтів I групи носіями С/С генотипу були 38,2%, С/Г генотипу - 51,3% та G/G генотипу - 10,5%, а II групи - 18,8, 47,1 і 34,1%, відповідно.

Доведено, що С/С генотип в 1,8 разів частіше траплявся у хворих I групи, С/Г генотип - із приблизно однаковою частотою в обох групах хворих на РА, а G/G генотип у 3,6 разів - у пацієнтів II групи.

За показником шкали SCORE встановлено, що серед обстежених 161 пацієнтів із РА у 52,7% ризик кардіоваскулярної смерті був відсутній, у 23,3% - низький ризик, у 5,3% - вірогідний та 18,7% - високий. Доведено, що у I групі відсутній ризик був у 52 (68,4%) пацієнтів, низький - у 13 (17,1%), вірогідний - у 6 (7,9%) та високий - у 5 (6,6%), а у II групі - у 29 (34,1%), 24 (28,2%), 7 (8,2%) і 25 (29,5%), відповідно. Таким чином, високий ризик серцево-судинної летальності у 5 разів частіше траплявся у хворих на РА із супровідною ІХС ($\chi^2=22,21$; $P=0,01$).

Аналіз розподілу генотипів за *Bcl1* поліморфізмом гена *ГР* залежно від ризику кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE показав, що серед хворих із відсутнім ризиком С/С генотип був у 37,9%, С/Г - у 50,6% та G/G - у 11,5%, із низьким ризиком - у 29,3, 51,2 і 19,5%, із вірогідним - у 4,8, 57,1 та 38,1%, із високим - у 10, 30 і 60%, відповідно, (табл. 2).

Виявлено, що в осіб із С/С генотипом показник за шкалою SCORE становив 1,65 (0,75-3,14)%, із С/Г генотипом - 1,79 (0,86-3,69)% та із G/G генотипом - 2,40 (0,84-4,78)%. Отже, у гомозиготних хворих за G алелем ризик серцево-судинної смерті був вищим порівняно із гетерозиготами та гомозиготами за С алелем.

Таблиця 1

Частота генотипів за *Bcl1* поліморфізмом гена глюкокортикостероїдного рецептора у хворих на ревматоїдний артрит

Генотип	I група, n=76		II група, n=85	
	n	%	n	%
C/C	29	64,4	16	35,6
C/G	39	49,4	40	50,6
G/G	8	21,6	29	78,4
$\chi^2=15,23$; $P=0,02$				

Отже, за наявності високого ризику кардіоваскулярної смерті G/G генотип траплявся у 6 разів частіше порівняно із С/С генотипом та у 2 рази - порівняно із С/Г генотипом.

Розподіл генотипів за *Bcl1* поліморфізмом гена *ГР* у хворих на РА без супровідної ІХС та за її наявності залежно від ризику кардіоваскулярної смертності подано у табл. 3.

Доведено, що серед хворих I групи із відсутнім ризиком кардіоваскулярної летальності С/С генотип траплявся у 36,5%, С/Г - у 46,2% та G/G - у 17,3%, із низьким ? у 23,1, 53,8 і 23,1%, із вірогідним - С/С генотип не реєстрували, С/Г - у 57,1% та G/G - у 42,9%, із високим - у 50, 25 і 25%, відповідно. У хворих II групи: із відсутнім ризиком С/С генотип був у 25,8%, С/Г - у 51,6% та G/G - у 22,6%, із низьким - у 22,7, 54,6 і 22,7%, із вірогідним - у 12,5, 50 та 37,5%, із високим - у 29,2, 45,8 і 25%, відповідно. Виявлено, що у II групі хворих на РА за наявності високого ризику кардіоваскулярної летальності G/G генотип реєстрували у 4,5 рази частіше порівняно із I групою.

Метою нашого дослідження було вивчення асоціації *Bcl1* поліморфізму гена *ГР* із кардіоваскулярним ризиком у хворих на РА. Існує ряд досліджень, які демонструють значне підвищення частоти серцево-судинних захворювань у пацієнтів із РА. Доведено, що ризик розвитку ІХС та будь-яких серцево-судинних подій у хворих на РА у 1,5 рази вищий порівняно із середньопопуляційним показником [12, 18, 8]. При цьому ри-

Таблиця 2

Частота генотипів за *Bcl1* поліморфізмом гена глюкокортикостероїдного рецептора залежно від кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE

Ризик за шкалою SCORE	Генотип					
	C/C		C/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%
Відсутній	30	66,7	40	50,6	9	24,4
Низький	12	26,7	21	26,6	8	21,6
Вірогідний	1	2,2	12	15,2	8	21,6
Високий	2	4,4	6	7,6	12	32,4
$\chi^2=27,58$; $P=0,01$						

Частота генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикостероїдного рецептора у хворих на ревматоїдний артрит із різним ризиком кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE

Ризик за шкалою SCORE	Генотип					
	C/C		C/G		G/G	
	п	%	п	%	п	%
Відсутній	19	79,2	24	66,7	9	56,3
	8	38,1	16	37,2	7	33,3
Низький	3	12,5	7	19,4	3	18,7
	5	23,8	12	27,9	5	23,8
Вірогідний	0	-	4	11,1	3	18,7
	1	4,8	4	9,3	3	14,3
Високий	2	8,3	1	2,8	1	6,3
	7	33,3	11	25,6	6	28,6
$\chi^2_1=8,718; P=0,35$						
$\chi^2_2=0,823; P=0,99$						

1. чисельник, χ^2_1 - I група;
2. знаменник, χ^2_2 - II група;
3. P_1, P_2 - статистична значимість

зик зростає практично відразу після клінічної маніфестації РА, залишаючись підвищеним надалі, і навіть після проведення сучасної антиревматичної терапії зберігається високий рівень системного запалення у поєднанні із вираженим проатерогенним статусом. Такі дані свідчать про те, що цих пацієнтів слід розглядати як категорію із високим кардіоваскулярним ризиком, незалежно від стадії захворювання [1, 10, 21].

За результатами низки досліджень встановлено асоціації Bcl1 поліморфізму із виникненням серцево-судинних захворювань, зокрема ІХС [13, 7], підвищенням ХС ЛПНЩ, із змінами ІМТ, абдомінальним ожирінням [2, 15], інсулінорезистентністю [11] та артерійною гіпертензією [3].

Доведено, що у носіїв G/G генотипу із ожирінням були вищими рівень діастолічного артерійного тиску, вміст інсуліну і глюкози крові порівняно із C/C та G/C генотипами [13]. Відомо, що характерні для Bcl1 поліморфізму змінена чутливість до глюкокортикостероїдів (ГКС) та накопичення вісцерального жиру є чинниками розвитку атеросклерозу та серцево-судинної патології [17]. Це підтверджено високим ризиком розвитку ІХС і ожиріння у носіїв G/G генотипу за даним поліморфізмом [13, 2, 16].

У нашому дослідженні було встановлено статистично вірогідну відмінність у розподілі генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена ГР серед хворих на РА без супровідної ІХС та за її наявності. Так, G/G генотип частіше траплявся у хворих II групи і серед пацієнтів із високим ризиком кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE порівняно із C/C та C/G генотипами.

Отримані нами результати щодо зв'язку Bcl1 поліморфізму гена ГР із розвитком ІХС та ризиком серцево-судинної смертності у хворих на РА дозволять удосконалити профілактичні заходи щодо розвитку кардіоваскулярної патології у цих пацієнтів.

Висновки

G/G генотип за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикостероїдного рецептора частіше був у хворих на ревматоїдний артрит із супровідною ішемічною хворобою серця та за наявності високого ризику кардіоваскулярної летальності за шкалою SCORE.

Література

1. Avina-Zubieta JA, Choi HK: Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008, 59, 1690-1697.
2. Bumann B, Vohl MC, Chagnon M, Chagnon YC, Gagnon J, Perusse L, Dionne F, Despres JP, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C: Abdominal visceral fat is associated with a Bcl1 restriction fragment length polymorphism at the glucocorticoid receptor gene locus. *Obes Res* 1997, 5(3),186-192.
3. Chung CC, Shimmin L, Natarajan S, Hanis CL, Boerwinkle E, Hixson JE: Glucocorticoid receptor gene variant in the 3'untranslated region is associated with multiple measures of blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94 (1), 268-276.
4. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003, 24, 987-1003.
5. Di Blasio AM, van Rossum EF, Maestrini S, Berselli ME,

- Tagliaferri M, Podesta F, Koper JW, Liuzzi A, Lamberts SW: 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.
6. Koeijvoets KCMC, van der Net JB, van Rossum Steyerberg EFC, EW, Defesche JC, Kastelein JJP, Lamberts SWJ, Sijbrands EJG: 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.
 7. Lin RC, Wang WY, Morris BJ: High penetrance, overweight, and glucocorticoid receptor variant: case-control study. *Br Med J* 1999, 319, 1337-1338.
 8. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE: Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Maradit Arthritis Rheum* 2005, 52 (3), 722-732.
 9. Popovic B, Macut D, Isailovic T, Bozic I, Antic J, Ognjanovic S, Petakov M, Damjanovic S: Bcl1 polymorphysm of glucocorticoid receptor gene in coronary artery disease. *Endocrine Abstracts* 2010, 22, 169.
 10. Radovits BJ, Fransen J, Shamma SAl, Eijsbouts AM, van Riel PL, Laan RF: Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2010, 62, 362-370.
 11. Rosmond R: The glucocorticoid receptor gene and its association to metabolic syndrome. *Obes Res* 2002, 10, 1078-1086.
 12. Solomon DH, Carlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC: Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003, 107, 1303-1307.
 13. Srivastava N, Prakash J, Lakhan R, Agarwal CG, Pant DC, Balraj Mitta: Influence of Bcl-1 gene polymorphism of glucocorticoid receptor gene (NR3C1, rs41423247) on blood pressure, glucose in Northern Indians. *Indian J Clin Biochem* 2011, 26(2), 125-130.
 14. Stamatelopoulos K, Saltiki K, Mantzou E, Voidonikola P, Papamichael C, Alevizaki M: Subjects homozygous for the BCL1 polymorphism of glucocorticoid receptor gene may have an increased risk for impaired endothelial function. *Endocrine Abstracts* 2010, 22, 127.
 15. Ukkola O, Rosmond R, Tremblay A, Bouchard C: Glucocorticoid receptor Bcl I variant is associated with an increased atherogenic profile in response to long-term overfeeding. *Atherosclerosis* 2001, 157, 221-224.
 16. Van den Akker ELT, Koper JW, van Rossum EFC, Dekker MJHJ, Russcher H, de Jong FH, Uitterlinden AG, Hofman A, Pols HAP, Witteman JCM, Lamberts SWJ: Glucocorticoid receptor gene and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2008, 168 (1), 33-39.
 17. Van Rossum E, Lamberts S: Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res* 2004, 59, 333-357.
 18. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA: All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis or no arthritis in the UK General Practice Research Database *J Rheumatol* 2003, 30, 1196-1202.
 19. Berezin A.E. Rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Ukrainian Journal of Rheumatology* 2013; 52 (2): 23-29. Ukrainian (Березин А.Е. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистый риск. *Український ревматологічний журнал* 2013; 52 (2): 23-29).
 20. Golovach I. Yu. Science-based recommendations EULAR (2010) on management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory arthritis. *Ukrainian Journal of Rheumatology* 2011; 44 (2): 5-13. Ukrainian (Головач І.Ю. Науково обгрунтовані рекомендації EULAR (2010) щодо менеджменту серцево-судинного ризику в пацієнтів із ревматоїдним артритом і запальними артритами. *Український ревматологічний журнал* 2011; 44 (2): 5-13).
 21. Kovalenko V.N., Talayeva T.V., Bratus V.V., Garmisch A.A., Vavilova L.L., Goncharuk I.V., Levchenko V.G., Prisyagha V.S. Availability and features proatherogennoho status in patients with systemic rheumatic disease. *Ukrainian Journal of Cardiology* 2013; 6 (4): 190-204. Ukrainian (Коваленко В.М., Талаєва Т.В., Братусь В.В., Гармиш О.О., Вавілова Л.Л., Гончарук І.В., Левченко В.Г., Присяжна В.С. Наявність та особливості проатерогенного статусу у хворих на системні ревматичні захворювання. *Український кардіологічний журнал* 2013; 6 (4): 190-204).
 22. Kovalenko VN, Talaeva TV, Garmisch EA, brother VV Features of the pathogenesis and clinical course of atherosclerosis in patients with systemic inflammatory diseases [Electron resource]. UKRKARDIO ukrainian kardiologichny portal. 09., 2011. mode of access to the portal: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/page/4> Russian (Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Гармиш Е.А., Братусь В.В. Особенности патогенеза и клинического течения атеросклероза у больных с системными воспалительными заболеваниями [Электронный ресурс]. УКРКАРДИО український кардіологічний портал. 09. 2011. Режим доступу до порталу: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/page/4>).
 23. Kostik M.M., Baranov D.N., Kozyrev A.A., Glazkov P.B., Scheplyagina L.A. The clinical significance of BclII glucocorticoid receptor gene polymorphism in children with juvenile idiopathic arthritis. *Questions Pract. Pediatrics* 2008; 6 (3): 8-11. Russian (Костик М.М., Баранов Д.Н., Козырева А.А., Глазков П.Б., Щеплягина Л.А. Клиническое значение BclII полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы практ. Педиатрии* 2008; 6 (3): 8-11).
 24. Hramtsova N.A., Dzizinsky A.A. Coronary heart disease in rheumatoid arthritis: risk factors, peculiarities of clinical and pathogenetic relationship to inflammatory activity. *Siberian Medical Journal* 2011; 6 (105): 46-48. Russian (Храмцова Н.А., Дзизинский А.А. Ишемическая болезнь сердца при ревматоидном артрите: факторы риска, особенности течения и клинко-патогенетические взаимосвязи с активностью воспаления. *Сибирский медицинский журнал* 2011; 6 (105): 46-48).