

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний
журнал**

**Международный
эндокринологический
журнал**

**International
journal
of endocrinology**

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 13, № 1, 2017

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних Ulrichsweb Global Serials Directory, Index Copernicus, Directory of Research Journals Indexing (DRJI), WorldCat, PИЦ (Science Index), Google Scholar, «Джерело», Academic Resource Index (Research Bible), «КіберЛенінка», НБУ ім. В.І. Вернадського, CrossRef, Universal Impact Factor, General Impact Factor, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), SHERPA/RoMEO, Bielefeld Academic Search Engine (BASE).

Імпакт-фактор PИЦ: 0,227

Index Copernicus ICV: 61.19





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 13, № 1, 2017

DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017
p-ISSN 2224-0721
e-ISSN 2307-1427

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

*Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

**З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:**

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
golubnichayan@gmail.com

*Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних
робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата
наук. Наказ МОН України від 15.04.2014 р. № 455.*

*Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою Вищого державного навчального за-
кладу ІV рівня акредитації «Буковинський державний медичний
університет» МОЗ України (23 лютого 2017 р., протокол № 8).*

Російською, українською та англійською мовами

*Реєстраційне посвідчення КВ № 19313-9113ПР.
Видано Державною реєстраційною
службою України 06.09.2012 р.*

*Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,67
Зам. 2017-iej-81. Тираж 3 000 прим.*

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

*(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»)
http://iej.zaslavsky.com.ua*

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Адреса реєстрації: пр. Ленінський, 25/126,
м. Донецьк, 83102

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ООО «Ландпрес»
ул. Алчевских, 2, г. Харьков, 61002

Головний редактор
Володимир Іванович ПАНЬКІВ

Науковий редактор
Тарас Миколайович БОЙЧУК

Редакційна колегія

| | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| Авраменко Т.В. (Київ) | Маньківський Б.М. (Київ) |
| Бобирьова Л.Є. (Полтава) | Мігченко О.І. (Київ) |
| Боднар П.М. (Київ) | Пасечко Н.В. (Тернопіль) |
| Большова О.В. (Київ) | Поворознюк В.В. (Київ) |
| Бондаренко В.О. (Харків) | Пашковська Н.В. (Чернівці) |
| Вернигородський В.С. (Вінниця) | Перцева Т.О. (Дніпро) |
| Власенко М.В. (Вінниця) | Полторак В.В. (Харків) |
| Генделека Г.Ф. (Одеса) | Резніков О.Г. (Київ) |
| Гончарова О.А. (Харків) | Сергієнко О.О. (Львів) |
| Зелінська Н.Б. (Київ) | Сидорчук Л.П. (Чернівці) |
| Іващук О.І. (Чернівці) | Сіренко Ю.М. (Київ) |
| Караченцев Ю.І. (Харків) | Скрипник Н.В. (Івано- Франківськ) |
| Кирилюк М.Л. (Київ) | Соколова Л.К. (Київ) |
| Козаков О.В. (Харків) | Томашевський Я.І. (Львів) |
| Комісаренко Ю.І. (Київ) | Тронько М.Д. (Київ) |
| Корпачов В.В. (Київ) | Хижняк О.О. (Харків) |
| Кравченко В.І. (Київ) | Черенько С.М. (Київ) |
| Кравчун Н.О. (Харків) | Юзвенко Т.Ю. (Київ) |
| Ларін О.С. (Київ) | |
| Лучицький Є.В. (Київ) | |

Редакційна рада

| | |
|---|---|
| Аметов О.С. (Москва, Росія) | Трошина К.А. (Москва, Росія) |
| Арістархов В.Г. (Рязань, Росія) | Шестакова М.В. (Москва, Росія) |
| Базарбекова Р.Б. (Алмати, Казахстан) | Prof. Dr. Agaçi F. (Тирана, Албанія) |
| Валєєва Ф.В. (Казань, Росія) | Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва) |
| Вербовой А.Ф. (Самара, Росія) | Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща) |
| Данилова Л.І. (Мінськ, Білорусь) | Prof. Ferrannini E. (Піза, Італія) |
| Дєдов І.І. (Москва, Росія) | Prof. Holick M.F. (Бостон, США) |
| Зельцер М.Ю. (Алмати, Казахстан) | Prof. Mascarenhas M.R. (Лісабон, Португалія) |
| Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Узбекистан) | Prof. Mota M. (Крайова, Румунія) |
| Мамедов М.Н. (Москва, Росія) | Prof. Nikberg I. (Мельбурн, Австралія) |
| Мельниченко Г.А. (Москва, Росія) | Prof. Radzeviciene L. (Каунас, Литва) |
| Мірзазаде В. (Баку, Азербайджан) | Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина) |
| Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь) | Prof. Szabolcs I. (Будапешт, Угорщина) |
| Романчишен А.П. (Санкт-Петербург, Росія) | Prof. Taton J. (Варшава, Польща) |
| Свириденко Н.Ю. (Москва, Росія) | Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія) |
| | Prof. Zgliczynski S. (Варшава, Польща) |

Відповідальний секретар *Іван Іванович ПАВЛУНИК*

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2017
© Заславський О.Ю., 2017



Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal

International Journal of Endocrinology

Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology

Volume 13, № 1, 2017

DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017

p-ISSN 2224-0721

e-ISSN 2307-1427

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
Tel. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
golubnichayan@gmail.com

The journal is entered into the list of specific scientific publications of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis. Order of Ministry of Health of Ukraine dated 15/04/2014 № 455.

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (23 February 2017, Protocol № 8).

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 19313-9113ПП.

Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 10,67

Order 2017-iej-81. Circulation 3000.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)

http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Registration address: Leninskyi av., 25/126, Donetsk, 83102

Publishing entity certificate ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskyykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Volodymyr PANKIV

Science Editor

Taras BOYCHUK

Editorial Board

Avramenko T.V. (Kyiv)

Bobyriova L.Ye. (Poltava)

Bodnar P.M. (Kyiv)

Bolshova O.V. (Kyiv)

Bondarenko V.O. (Kharkiv)

Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia)

Vlasenko M.V. (Vinnytsia)

Gendeleka H.F. (Odesa)

Goncharova O.A. (Kharkiv)

Zelinska N.B. (Kyiv)

Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)

Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)

Kyryliuk M.L. (Kyiv)

Kozakov O.V. (Kharkiv)

Komisarenko Yu.I. (Kyiv)

Korpachev V.V. (Kyiv)

Kravchenko V.I. (Kyiv)

Kravchun N.O. (Kharkiv)

Larin O.S. (Kyiv)

Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)

Mankovsky B.M. (Kyiv)

Mitchenko O.I. (Kyiv)

Pasiechko N.V. (Ternopil)

Povorozniuk V.V. (Kyiv)

Pashkovska N.V. (Chernivtsi)

Pertseva T.O. (Dnipro)

Poltorak V.V. (Kharkiv)

Reznikov O.H. (Kyiv)

Sergienko O.O. (Lviv)

Sydorchuk L.P. (Chernivtsi)

Sirenko Yu.M. (Kyiv)

Skrypnik N.V. (Ivano-
Frankivsk)

Sokolova L.K. (Kyiv)

Tomashevskiy Ya.I. (Lviv)

Tronko M.D. (Kyiv)

Khyzhniak O.O. (Kharkiv)

Cherenko S.M. (Kyiv)

Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)

Editorial Council

Ametov O.A.

(Moscow, Russia)

Aristarkhov V.G.

(Ryazan, Russia)

Bazarbekova R.B.

(Almaty, Kazakhstan)

Valeeva F.V.

(Kazan, Russia)

Verbovoy A.F.

(Samara, Russia)

Danilova L.I.

(Minsk, Belarus)

Dedov I.I.

(Moscow, Russia)

Zeltser M.Yu.

(Almaty, Kazakhstan)

Ismailov S.I.

(Tashkent, Uzbekistan)

Mamedov M.N.

(Moscow, Russia)

Melnichenko G.A.

(Moscow, Russia)

Mirzazade V.

(Baku, Azerbaijan)

Mokhort T.V.

(Minsk, Belarus)

Romanchishen A.P.

(Saint-Petersburg, Russia)

Sviridenko N.Yu.

(Moscow, Russia)

Troshina K.A.

(Moscow, Russia)

Shestakova M.V.

(Moscow, Russia)

Prof. Dr. Agaçi F.

(Tirana, Albania)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Ferrannini E.

(Pisa, Italy)

Prof. Holick M.F.

(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas M.R.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Nikberg I.

(Melbourne, Australia)

Prof. Radzeviciene L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.

(Munich, Germany)

Prof. Szabolcs I.

(Budapest, Hungary)

Prof. Taton J.

(Warsaw, Poland)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Prof. Zgliczynski S.

(Warsaw, Poland)

Executive secretary *Ivan PAVLUNYK*

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

УДК 616.72-002.77-008.9:616.12-008.331.1:616.379-008.64]-036.1:575.113.2

DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96762

Букач О.П., Федів О.І., Сидорчук Л.П.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Зміни ліпідного обміну у хворих на ревматоїдний артрит із супутньою артеріальною гіпертензією, абдомінальним ожирінням та цукровим діабетом типу 2 залежно від поліморфізму гена T-786C ендотеліальної оксиду азоту синтази

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:79-84. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96762

Резюме. Досліджено порушення ліпідних параметрів крові у хворих на ревматоїдний артрит (РА) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ), абдомінальним ожирінням (АО) та цукровим діабетом типу 2 (ЦД 2) залежно від поліморфізму гена T-786C ендотеліальної оксиду азоту синтази (eNOS). **Матеріал і методи.** Етап скринінгу пройшли 60 хворих на ревматоїдний артрит із АГ, АО та ЦД 2 та 20 практично здорових осіб. Поліморфізм гена eNOS (rs2070744) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції, а при оцінюванні ліпідного профілю брали до уваги наявність коморбідних станів. **Результати.** Проведене дослідження показало, що перебіг РА супроводжувався дисліпідемією: рівень загального холестерину (ЗХС), вищий від популяційної норми, наявний у 61,67 % пацієнтів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності — майже в кожного другого (45,0 %), тригліцеридів (ТГ) — у 80,0 % осіб, а рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), навпаки, був нижчим від норми у 2/3 пацієнтів (65,0 %). Типування дисліпідемій засвідчує наявність майже в половини хворих (45,0 %) змішаного IIb типу за D. Fredrickson, у кожного третього (35,0 %) — ендогенної гіперліпідемії IV типу (гіпертригліцеридемії). **Висновки.** Зміни ліпідного обміну з урахуванням поліморфних варіантів гена eNOS (rs2070744) асоціюються з вищим рівнем ТГ у носіїв мутантної С-алелі — на 81,71 % ($p_{TT} = 0,04$) і 36,58 % ($p_{TT} = 0,015$), а також більшою частотою осіб із рівнем ЗХС, вищим від популяційної норми, серед носіїв СС-генотипу — на 75,0 % ($p = 0,005$). Натомість серед носіїв дикої Т-алелі частіше наявні особи з нижчим вмістом антиатерогенного ХС ЛПВЩ — на 31,04 % ($p = 0,018$) і 30,44 % ($p = 0,039$) та хворі із вищим рівнем ТГ — на 51,72 % ($p < 0,001$) і 56,52 % ($p < 0,001$) відповідно. **Ключові слова:** цукровий діабет типу 2; абдомінальне ожиріння; ревматоїдний артрит; артеріальна гіпертензія; ліпідний профіль; поліморфізм гена T-786C eNOS

Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) — мультифакторне автоімунне захворювання невідомої етіології, що залишається вагомою проблемою охорони здоров'я в багатьох країнах світу через високу летальність і несприятливий прогноз [6]. Значний інтерес нині викликає зростання частоти серцево-судинної патології серед хворих на РА, пов'язане з прискоренням атерогенезу, в основі якого лежать два взаємозалежних процеси: порушення метаболізму та транспорту ліпідів і локальне запалення судинної стінки на тлі

постійно персистуючого автоімунного запального процесу [3]. Окремими дослідженнями було встановлено зв'язок між РА та ішемічною хворобою серця (ІХС) через системну запальну відповідь [20], а також висунуто припущення, що ІХС є проявом позасуглобового РА, спровокованого активним запальним процесом, впливом ліків чи іншими вторинними середниками [19, 23]. Також виявлено, що розвиток ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ), порушення обміну глюкози та ліпідів виникали у 45 % хворих на РА [1, 18, 22].

Відповідно до рекомендацій групи експертів EULAR щодо моніторингу кардіоваскулярних ризиків у хворих на РА, у тому числі розвитку та прогресування атеросклерозу, необхідно враховувати рівень ліпідів при оцінці індивідуального та глобального кардіоваскулярних ризиків [14]. У хворих на РА порушення обміну ліпідів відбувається внаслідок порушення процесів мікроциркуляції, перекисного окиснення в клітинних мембранах та впливу ростових факторів [2]. При цьому продукти перекисного окиснення та вільні радикали змінюють баланс між захисними та пошкоджуючими впливами на стінку судини та є своєрідною пасткою для молекул оксиду азоту (NO). Також конкурентно пригнічується активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS) асиметричним диметиларгініном, що теж знижує продукцію NO. На додаток холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) пошкоджує ендотелій судин, зменшуючи транскрипцію й збільшуючи руйнування eNOS [17]. Експресія вищевказаного ферменту також залежить від генетичних чинників. Серед великої кількості генів-кандидатів, структурний поліморфізм яких може викликати експресію eNOS та мати прогностичне значення в розвитку та прогресуванні РА, особлива роль належить гену T-786C ендотеліальної eNOS. За даними низки досліджень, поліморфізм гена eNOS може супроводжуватись пошкодженням біодоступності NO, дисрегуляцією процесів вазоконстрикції/вазодилатації, ендотеліальною дисфункцією, мати протромбогенний і прозапальний ефекти, стимулювати проліферативні процеси в гладеньких м'язах судин, обмежувати окисацію холестерину проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності, відіграючи ключову роль у патогенезі ІХС, серцевої недостатності й АГ [8, 11, 21].

У зв'язку з цим необхідно вивчити вплив частот алелей і генотипів T-786C поліморфізму гена eNOS із змінами ліпідного обміну у хворих на РА, поєднаний з АГ, ожирінням і ЦД 2.

Мета дослідження: визначити залежність змін ліпідного профілю в пацієнтів із РА у поєднанні з ЦД 2, абдомінальним ожирінням (АО), АГ та поліморфізмом гена T-786C eNOS.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 60 хворих на РА і супутнім АО, АГ та ЦД 2, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Усім хворим було проведено: вимірювання систолічного й діастолічного артеріального тиску, антропометричні вимірювання, зокрема визначали обвід талії та індекс маси тіла (ІМТ), виконували біохімічні аналізи [24]. При ІМТ < 18,5 кг/м² можна було говорити про дефіцит маси тіла; показники між 18,5–24,9 кг/м² вважалися нормою, 25–29,9 кг/м² — надмірна маса тіла, > 30 кг/м² вказувало на ступені АО [10]. Встановлення й верифікація клінічного діагнозу РА, коморбідних захворювань здійснювались згідно з відповідними настановами та наказа-

ми Міністерства охорони здоров'я України [15]. Середній вік пацієнтів становив $48,03 \pm 14,91$ року, а тривалість захворювання була в межах від одного до 32 років ($12,17 \pm 8,83$ року). Серед обстежених було 71,67 % (43) жінок, 28,33 % (17) чоловіків.

Дослідження поліморфізму T-786C гена eNOS проводили методом полімеразної ланцюгової реакції у державному закладі «Референс-центр» з молекулярної діагностики МОЗ України (м. Київ). Геномну ДНК виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи *innuPREP Blood DNA Mini Kit* (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. Для визначення поліморфних варіантів гена eNOS (T-786C) (rs2070744) [12] використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами та подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина) (прямого 5'-TGGAGAGTGCTGGTGTACCCA-3' та зворотного 5'-GCCTCCACCCACCCTGTC-3'). Специфічні фрагменти гена eNOS (T-786C) ампліфікували із застосуванням комерційного набору *Dream Taq Green PCR Master Mix (2x)* (Thermo Scientific, США). Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю ставили в ампліфікатор *Flex Cycler BU* (Analytic Jena, Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму. Після цього продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена eNOS (T-786C) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції *MspI FastDigest* (Thermo Scientific, США). Рестрикцію проводили в мікротермостаті при 37 °С протягом однієї години. Стан рестрикційних фрагментів аналізували в 4% агарозному гелі (агароза фірми *Cleaver Scientific*, Великобританія) з додаванням бромистого етидію та подальшою візуалізацією за допомогою транслюмінатора. Обробляли отримане зображення в програмі *Vitran*.

Для вивчення асоціації поліморфізму гена eNOS (rs2070744) зі змінами ліпідного профілю провели аналіз вмісту в плазмі загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) із подальшим розрахунком індексу атерогенності (ІА), а також холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів (ТГ) у дослідній та контрольній групах (табл. 2). За популяційну норму ліпідів приймали показники, що відповідали вітчизняним, європейським та загальносвітовим стандартам відповідно до діючих європейських (ESC, ESH, 2013) [13,16], американських (АНА/ACC/TOS, 2013) [9] та вітчизняних рекомендацій [4, 5, 7], брали до уваги наявність коморбідних станів — АГ, ЦД 2, АО: для ЗХС — < 4,5 ммоль/л для осіб високого серцево-судинного ризику (ССР), < 4,0 ммоль/л для осіб українського високого ССР; для ХС ЛПНЩ — < 2,5 ммоль/л із високим ССР, < 1,8 ммоль/л із вкрай високим ССР; для ТГ — < 1,7 ммоль/л; для ХС ЛПВЩ — > 1,04 ммоль/л для чоловіків, > 1,29 ммоль/л для жінок. За цільовий ІА для осіб віком до 30 років приймали < 2,5 ум.од., понад 30 років < 3,5 ум.од.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета IBM SPSS Statistics® 23.0 та Microsoft Excel 2007. Вірогідність відмінностей у розподілі частот алелей і генотипів між групами визначали за критерієм χ^2 . Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Hardy — Weinberg. Для визначення відносного ризику розвитку РА розраховували співвідношення шансів (СШ) із довірчим інтервалом (ДІ) 95 %. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Рівні ліпідних фракцій у плазмі крові хворих на РА залежно від поліморфних варіантів гена eNOS (rs2070744) наведено в табл. 1. Рівень ЗХС був вищим від популяційної норми в 61,67 % пацієнтів, ХС ЛПНЦ — майже в кожного другого (45,0 %), ТГ — у 80,0 % осіб, а ХС ЛПВЩ, навпаки, був нижчим від норми майже у 2/3 пацієнтів (65,0 %). Типування дисліпідемій засвідчує наявність майже в половини хворих (45,0 %) змішаного ІІв типу за D. Fredrickson,

у кожного третього (35,0 %) — ендегенної гіперліпідемії ІV типу (гіпертригліцеридемія).

Серед носіїв СС-генотипу частіше відзначали осіб із рівнем ЗХС вище від популяційної норми — на 75,0 % ($p = 0,005$). Натомість серед носіїв дикої Т-алелі частіше виявляли осіб із нижчим вмістом антиатерогенного ХС ЛПВЩ — на 31,04 % ($p = 0,018$) і 30,44 % ($p = 0,039$) та вищим рівнем ТГ — на 51,72 % ($p < 0,001$) і 56,52 % ($p < 0,001$) відповідно (табл. 1).

У хворих на РА спостерігали більший вміст ЗХС, ТГ та вищий розрахунковий ІА, ніж у групі контролю, — у 1,17–2,39 раза ($p \leq 0,04$ – $0,001$) при нижчій концентрації ХС ЛПВЩ — на 20,75–30,19 % ($p \leq 0,026$ – $0,001$) (табл. 2). Рівень ТГ з урахуванням алельного стану гена eNOS (rs2070744) був вищим у носіїв С-алелі порівняно з особами з ТТ-генотипом — на 81,71 % ($p_{\text{ТТ}} = 0,04$) і 36,58 % ($p_{\text{ТТ}} = 0,015$). За рештою показників вірогідних відмінностей залежно від поліморфних варіантів гена eNOS не встановили.

Таблиця 1. Рівні ліпідних фракцій в плазмі крові хворих на ревматоїдний артрит залежно від поліморфних варіантів гена eNOS (rs2070744)

| Показник | Рівні продукції, n | Генотипи гена eNOS, n (%) | | |
|-----------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| | | ТТ, n = 29 | ТС, n = 23 | СС, n = 8 |
| ЗХС | У межах норми, n = 23 | 12 (41,38) | 10 (43,48) | 1 (12,50) |
| | Вище від норми, n = 37 | 17 (58,62) | 13 (56,52) | 7 (87,50) |
| χ^2 ; p | | $\chi^2 = 1,72$; $p > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$; $p > 0,05$ | $p = 0,005$ |
| ХС ЛПВЩ | У межах норми, n = 21 | 10 (34,48) | 8 (34,78) | 3 (37,50) |
| | Нижче від норми, n = 39 | 19 (65,52) | 15 (65,22) | 5 (62,50) |
| χ^2 ; p | | $\chi^2 = 5,59$; $p = 0,018$ | $\chi^2 = 4,26$; $p = 0,039$ | $\chi^2 < 1,0$; $p > 0,05$ |
| ХС ЛПНЦ | У межах норми, n = 33 | 18 (62,07) | 12 (52,17) | 3 (37,50) |
| | Вище від норми, n = 27 | 11 (37,93) | 11 (47,83) | 5 (62,50) |
| χ^2 ; p | | $\chi^2 = 3,38$; $p = 0,057$ | $\chi^2 < 1,0$; $p > 0,05$ | $\chi^2 < 1,0$; $p > 0,05$ |
| ТГ | У межах норми, n = 12 | 7 (24,14) | 5 (21,74) | 0 |
| | Вище від норми, n = 48 | 22 (75,86) | 18 (78,26) | 8 (100,0) |
| χ^2 ; p | | $\chi^2 = 15,52$; $p < 0,001$ | $\chi^2 = 14,70$; $p < 0,001$ | – |

Таблиця 2. Вміст ліпідних фракцій у хворих на ревматоїдний артрит залежно від поліморфних варіантів гена eNOS (rs2070744)

| Показники | Контроль | Генотипи гена eNOS у хворих | | |
|------------------|-------------|-----------------------------|--|---|
| | | ТТ, n = 29 | ТС, n = 23 | СС, n = 8 |
| ЗХС, ммоль/л | 4,59 ± 0,35 | 5,43 ± 0,45 $p = 0,01$ | 5,36 ± 0,48 $p = 0,025$ | 5,97 ± 0,26 $p < 0,001$ |
| ХС ЛПНЦ, ммоль/л | 2,94 ± 0,26 | 3,29 ± 0,30 | 3,39 ± 0,33 | 3,75 ± 0,28 $p = 0,022$ |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,59 ± 0,12 | 1,23 ± 0,14 $p = 0,006$ | 1,11 ± 0,13 $p < 0,001$ | 1,26 ± 0,11 $p = 0,026$ |
| ТГ, ммоль/л | 0,82 ± 0,13 | 1,96 ± 0,30 $p < 0,001$ | 1,49 ± 0,16 $p = 0,001$ $p_{\text{ТТ}} = 0,04$ | 1,12 ± 0,09 $p = 0,049$ $p_{\text{ТТ}} = 0,015$ |
| ІА, ум.од. | 2,27 ± 0,56 | 4,13 ± 0,76 $p = 0,002$ | 5,01 ± 0,85 $p = 0,003$ | 4,11 ± 0,52 $p = 0,009$ |

Примітки: p — вірогідність різниці показників із групою контролю; $p_{\text{ТТ}}$ — вірогідність різниці показників із носіями ТТ-генотипу; $p_{\text{ТС}}$ — вірогідність різниці показників із носіями ТС-генотипу.

Таблиця 3. Поліморфні варіанти гена eNOS (rs2070744) як чинники ризику дисліпідемії у хворих на ревматоїдний артрит

| Потенційний чинник ризику | | Показники | | | | |
|--|-----------------|-----------|------|-----------|-----------|--------|
| | | СР | СШ | 95% ДІ ВР | 95% ДІ СШ | p |
| <i>Продукція ліпідів у межах норми</i> | | | | | | |
| ЗХС | ТТ-генотип | 1,16 | 1,28 | 0,61–2,22 | 0,45–3,64 | > 0,05 |
| | ТС-, СС-генотип | 0,86 | 0,78 | 0,45–1,63 | 0,27–2,21 | > 0,05 |
| ХС ЛПВЩ | ТТ-генотип | 0,97 | 0,96 | 0,49–1,94 | 0,33–2,77 | > 0,05 |
| | ТС-, СС-генотип | 1,03 | 1,04 | 0,52–2,05 | 0,36–3,02 | > 0,05 |
| ХС ЛПНЩ | ТТ-генотип | 1,28 | 1,75 | 0,81–2,04 | 0,62–4,88 | > 0,05 |
| | ТС-, СС-генотип | 0,78 | 0,57 | 0,49–1,24 | 0,20–1,60 | > 0,05 |
| ТГ | ТТ-генотип | 1,50 | 1,65 | 0,53–4,19 | 0,46–5,95 | > 0,05 |
| | ТС-, СС-генотип | 0,67 | 0,60 | 0,24–1,87 | 0,17–2,17 | > 0,05 |
| <i>Гіпер-, дисліпідемія</i> | | | | | | |
| ЗХС | ТТ-генотип | 0,91 | 0,78 | 0,61–1,36 | 0,27–2,21 | > 0,05 |
| | ТС-, СС-генотип | 1,10 | 1,28 | 0,74–1,65 | 0,45–3,64 | > 0,05 |
| ХС ЛПВЩ | ТТ-генотип | 1,01 | 1,04 | 0,70–1,47 | 0,36–3,02 | > 0,05 |
| | ТС-, СС-генотип | 0,98 | 0,96 | 0,68–1,43 | 0,33–2,77 | > 0,05 |
| ХС ЛПНЩ | ТТ-генотип | 0,73 | 0,57 | 0,41–1,31 | 0,20–1,60 | > 0,05 |
| | ТС-, СС-генотип | 1,36 | 1,75 | 0,64–2,42 | 0,62–4,88 | > 0,05 |
| ТГ | ТТ-генотип | 0,90 | 0,60 | 0,70–1,17 | 0,17–2,17 | > 0,05 |
| | ТС-, СС-генотип | 1,11 | 1,65 | 0,85–1,43 | 0,46–5,95 | > 0,05 |

Примітка: СР — співвідношення ризиків.

Аналізуючи ризик змін продукції ліпідних фракцій з урахуванням генотипів гена eNOS, встановили, що генотипи аналізованого гена не є чинниками ризику дисліпідемії в обстежених хворих на РА (табл. 3).

Обговорення результатів

Основний контингент хворих на РА формують жінки молодого й середнього віку, тому дослідники розглядають можливість розвитку передчасно, раннього атеросклерозу в цій популяції, причини та механізми якого залишаються остаточно нез'ясованими [18]. При цьому використання загальнопопуляційних підходів для обчислення ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями вважається недостатньо надійним [14, 20]. Експертні групи рекомендують підвищувати показник ризику, визначений за допомогою системи SCORE, при роботі з ревматологічними хворими у 1,5–2 рази, хоча чіткі доказові рекомендації щодо такого підходу не розроблені, а результати клінічних досліджень в основному стосуються хворих із країн з низьким загальним ризиком розвитку серцево-судинної патології, до яких Україна, на жаль, не належить [3].

На сьогодні популяційний атеросклероз вже не розглядається як повільно прогресуючий, пов'язаний із метаболічними змінами та віком необоротний процес потовщення судинної стінки. Сучасними дослідженнями встановлено, що атерогенез є запальним та імунозалежним процесом, який характеризується активацією Т-лімфоцитів, макрофагів, супроводжується виділенням широкого спектра прозапальних цитокінів, які відіграють основну роль як на початкових стадіях формування атеросклеротичного ура-

ження судин, так і в процесі дестабілізації бляшок і тромбоутворенні, що клінічно пов'язано з гострими судинними катастрофами [14]. Важливим патогенетичним механізмом формування й прогресування атеросклеротичного ураження є розвиток дисфункції ендотелію судин, що супроводжується експресією судинних молекул адгезії й призводить до активації міграції лейкоцитів, моноцитів, Т-лімфоцитів у судинну стінку вже на ранніх стадіях формування атеросклеротичної бляшки. Тригерами розвитку дисфункції та активації ендотелію є відомі фактори ризику ІХС: підвищені рівні ЛПНЩ, ТГ, АГ, тютюнопаління, ожиріння, інсулінорезистентність. Показано, що прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлини, інтерлейкін ІЛ-1, ІЛ-4 тощо) є медіаторами експресії молекул адгезії і таким чином можуть призводити до активації ендотелію та прогресування атеросклерозу незалежно від рівня ЛПНЩ.

Отримані нами дані свідчать, що перебіг РА супроводжується дисліпідемією. У 61,67 % обстежених пацієнтів рівень ЗХС вище від популяційної норми, вміст ХС ЛПНЩ підвищений у 45 %, ТГ — у 80,0 % осіб. При цьому вміст ХС ЛПВЩ був нижче від норми в 65 % пацієнтів. Типування дисліпідемій засвідчує наявність майже в половини хворих (45,0 %) змішаного ІІв типу, у 35 % — ендогенної гіперліпідемії ІV типу (гіпертригліцеридемії).

Встановлено, що зміни ліпідного метаболізму із урахуванням поліморфних варіантів гена eNOS (rs2070744) асоціюються з вищим рівнем ТГ у носіїв мутантної С-алелі — на 81,71 % ($p_{\text{TT}} = 0,04$) і 36,58 % ($p_{\text{TT}} = 0,015$), а також більшою частотою осіб із рівнем ЗХС вище від популяційної норми серед носіїв СС-генотипу — на 75,0 % ($p = 0,005$). У той же

час серед носіїв дикої Т-алелі частіше наявні особи з нижчим вмістом антиатерогенного ХС ЛПВЩ — на 31,04 % ($p = 0,018$) і 30,44 % ($p = 0,039$) та хворі із вищим рівнем ТГ — на 51,72 % ($p < 0,001$) і 56,52 % ($p < 0,001$) відповідно.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці диференційованого підходу до профілактики серцево-судинних ускладнень та раптової коронарної смерті в пацієнтів із РА шляхом корекції змін ліпідного обміну.

Висновки

1. Перебіг РА супроводжується дисліпідемією: рівень ЗХС, вищий від популяційної норми, наявний у 61,67 % пацієнтів, ХС ЛПНЩ — майже в кожного другого (45,0 %), ТГ — у 80,0 % осіб, а ХС ЛПВЩ, навпаки, нижче від норми у 2/3 пацієнтів (65,0 %). Типування дисліпідемій засвідчує наявність майже в половини хворих (45,0 %) змішаного ІІв типу за D. Fredrickson, у кожного третього (35,0 %) — ендогенної гіперліпідемії ІV типу (гіпертригліцеридемії).

2. Зміни ліпідного обміну з урахуванням поліморфних варіантів гена eNOS (rs2070744) асоціюються з вищим рівнем ТГ у власників мутантної С-алелі — на 81,71 % ($p_{TT} = 0,04$) і 36,58 % ($p_{TT} = 0,015$), а також більшою частотою осіб із рівнем ЗХС вище від популяційної норми серед носіїв СС-генотипу — на 75,0 % ($p = 0,005$). Натомість серед носіїв дикої Т-алелі частіше наявні особи з нижчим вмістом антиатерогенного ХС ЛПВЩ — на 31,04 % ($p = 0,018$) і 30,44 % ($p = 0,039$) та хворі із вищим рівнем ТГ — на 51,72 % ($p < 0,001$) і 56,52 % ($p < 0,001$) відповідно.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Vizir VA, Berezin AE. Immunopathology of atherosclerosis. A value of biological markers in the estimation of cardiovascular risk. *Ukrains'kiy medichniy chasopis*. 2010;2(76):76-83 (Ukrainian).
2. Rebrov AP, Voloshinova EV, Tyapkina MA. Prevalence of chronic kidney disease and its structure in patients with pseudorheumatism. *Klin. nefrol*. 2011;6:32-35 (Russian).
3. Kovalenko VM, Khimion LV, Lysenko GI, Garmish OO. Influence of the immune status and lipid factors on subclinical atherosclerosis progression and development of the cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2011;43(1):9-14 (Ukrainian).
4. Mitchenko OI, Lutay MI, Svishchenko EP et al. Dislipidemiya: diagnostika, profilaktika ta likuvannya. *Metodichni rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayini 2011 r / Robocha grupa z problem metabolichnogo sindromu, diabetu ta sertsevo-sudinnih zahvoryuvan: Novosti meditsiny i farmatsii*. 2011;19(391):11-15 (Ukrainian).
5. Nakaz MOZ Ukrayini № 564 vid 13.06.2016 Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah Profilaktika sertsevo-sudinnih zahvoryuvan. MOZ. K.: MOZ, 2016. Available from: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html> (Ukrainian).
6. Nasonova EL, Nasonov VA. *Rheumatology: national guidance*. M.: Geotar-Media, 2008; 714 s. (Russian).
7. Nastanova ta klinichniy protokol nadannya medichnoyi dopomogi Arterialna gipertenziya. *Nakaz MOZ Ukrayini vid 24.05.2012 № 384 Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya mediko-tehnologichnih dokumentiv zi standartizatsiyi medichnoyi dopomogi pri arterialniy gipertenziyi. Robocha grupa z arterialnoyi gipertenziyi Ukrayinskoyi asotsiatsiyi kardiologiv*. Kiyiv: MOZ, 2012; 108 p. (Ukrainian).
8. Sydorochuk LP. *Farmakogenetika arterialnoyi gipertenziyi*. Chernivtsi: BDMU, 2010;532 p. (Ukrainian).
9. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CV. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2013. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>.
10. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:359-369.
11. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res*. 2006;124:683-688.
12. Thameem F, Puppala S, Arar NH. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) gene polymorphisms and their association with Type 2 diabetes related traits in Mexican Americans. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(2):109.
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 2013 ESC/ESH Guideline for the Management of Arterial Hypertension/Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31:1281-1357.
14. Peters MJL, Symmons DPM, Carey DMc. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-331.
15. Zhang W, Doherty M, Peat G. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:483-489.
16. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice/The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart J*. 2016;37:2315-2381.
17. Guzik TJ, Korbut R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol*. 2003;54:469-87.
18. Stevens RJ, Douglas KM, Saeatzis AN. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7:1-24.
19. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999;100:2124-6.
20. Snow MH, Mikuls TR. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:234-41.
21. Tamemoto H, Ishikawa SE, Kawakami M. Association of the Glu(298)Asp polymorphism of the eNOS gene with ischemic heart disease in Japanese diabetic subjects. *Diabetes Res. Clin Pract*. 2008;80:275-279.

22. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002;46:62-73.

23. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:36-40.

24. Yoo WH. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol.* 2004;31:1746-1753.

Отримано 20.02.2017 ■

Букач О.П., Федив А.И., Сидорчук Л.П.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

Изменения липидного обмена у больных ревматоидным артритом с сопутствующей артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением и сахарным диабетом типа 2 в зависимости от полиморфизма гена T-786C эндотелиальной оксида азота синтазы

Резюме. Исследованы нарушения липидных параметров крови у больных ревматоидным артритом (РА) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), абдоминальным ожирением (АО) и сахарным диабетом типа 2 (СД 2) в зависимости от полиморфизма гена T-786C эндотелиальной оксида азота синтазы (eNOS). **Материал и методы.** Этап скрининга прошли 60 больных ревматоидным артритом с АГ, АО и СД 2 и 20 практически здоровых лиц. Полиморфизм гена eNOS (rs2070744) определяли методом полимеразной цепной реакции, а при оценке липидного профиля принимали во внимание наличие коморбидных состояний. **Результаты.** Проведенное исследование показало, что течение РА сопровождалось дислипидемией: уровень общего холестерина (ОХС) выше популяционной нормы у 61,67 % пациентов, холестерина липопротеинов низкой плотности — почти у каждого второго (45,0 %), триглицеридов (ТГ) — у 80,0 % лиц, а холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), наоборот, ниже нормы у 2/3 пациентов (65,0 %). Типирование дислипидемий

свидетельствует о наличии почти у половины больных (45,0 %) смешанного типа IIb по D. Fredrickson, у каждого третьего (35,0 %) — эндогенной гиперлипидемии IV типа (гипертриглицеридемии). **Выводы.** Изменения липидного обмена с учетом полиморфных вариантов гена eNOS (rs2070744) ассоциируются с более высоким уровнем ТГ у обладателей мутантной С-аллели — на 81,71 % ($p_{TT} = 0,04$) и 36,58 % ($p_{TT} = 0,015$), а также большей частотой лиц с уровнем ОХС выше популяционной нормы среди носителей СС-генотипа — на 75,0 % ($p = 0,005$). Зато среди носителей дикой Т-аллели чаще наблюдаются лица с низким содержанием антиатерогенного ХС ЛПВП — на 31,04 % ($p = 0,018$) и 30,44 % ($p = 0,039$) и больные с высоким уровнем ТГ — на 51,72 % ($p < 0,001$) и 56,52 % ($p < 0,001$) соответственно.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2; ревматоидный артрит; абдоминальное ожирение; артериальная гипертензия; липидный профиль; полиморфизм гена T-786C eNOS

O.P. Bukach, O.I. Fediv, L.P. Sydorchuk

Higher State Education Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Changes of lipid metabolism in patients with rheumatoid arthritis and concomitant arterial hypertension, abdominal obesity and diabetes mellitus type 2 depending on the gene polymorphism T-786C of endothelial nitric oxide synthase

Abstract. We have investigated the violations of blood lipid parameters in patients with rheumatoid arthritis (RA) combined with arterial hypertension (AH), abdominal obesity (AO) and diabetes mellitus type 2 (DM 2) depending on the gene polymorphism T-786C of endothelial nitric oxide synthase (eNOS). **Materials and methods.** The stage of screening was completed by 60 patients with rheumatoid arthritis, AH, AO and DM 2 and 20 apparently healthy people. The eNOS gene polymorphism (rs2070744) was determined by polymerase chain reaction, and during the evaluation of the lipid profile we took into account the presence of comorbid conditions. **Results.** The study showed that RA course was associated with dyslipidemia: a cholesterol level above population norm was detected in 61.67 % of patients, low-density lipoprotein cholesterol — almost in every second person (45.0 %), triglycerides (TG) — in 80.0 % of individuals, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, on the contrary, was below normal in 2/3 of patients (65.0 %).

Typing of dyslipidemia indicates the presence in almost half of patients (45.0 %) of mixed IIb type by D. Fredrickson, in every third (35.0 %) — endogenous hyperlipidemia type IV (hypertriglyceridemia). **Conclusions.** Changes in lipid metabolism taking into account polymorphic variants of eNOS gene (rs2070744) are associated with higher levels of TG in carriers of the mutant C-allele — by 81.71 % ($p_{TT} = 0.04$) and 36.58 % ($p_{TT} = 0.015$), as well as with a greater number of individuals with cholesterol levels above the population norm, among carriers of CC-genotype — by 75.0 % ($p = 0.005$). But among carriers of wild T-allele, there are more persons with a low content of antiatherogenic HDL cholesterol — by 31.04 % ($p = 0.018$) and 30.44 % ($p = 0.039$), and patients with high levels of TG — by 51.72 % ($p < 0.001$) and 56.52 % ($p < 0.001$), respectively. **Keywords:** type 2 diabetes mellitus; abdominal obesity; rheumatoid arthritis; arterial hypertension; lipid profile; eNOS gene T-786C polymorphism