

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ПЕРОКСИСОМНЫМ ПРОЛИФЕРАТОРОМ АЛЬФА, У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: ОТКРЫТОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Ширинский В.С., Половникова О.А., Калиновская Н.Ю.,
Ширинский И.В.**

ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

Резюме. В контролируемом исследовании изучалась эффективность применения агониста РРА α (фенофибрат), его фармакодинамика у больных ревматоидным артритом, получавших стандартные DMARD. После 12 недель лечения в опытной группе (33 больных) в сравнении с контрольной группой (17 больных) зарегистрировано статистически значимое снижение интегрального показателя активности DAS28 и его составляющих: числа болезненных и припухших суставов, СОЭ. Частота EULAR и ACR20 ответов в опытной группе в 4 раза превышала частоту в контрольной группе больных. Клинический эффект был сопряжен со снижением иммунологических маркеров атеросклероза (IL-6 и СРБ), уменьшением общего уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Заключается, что агонисты РРА α являются примером «узловой» терапии ревматоидного артрита с плеiotропным действием и направленной на снижение активности воспаления и риска развития коморбидной патологии – атеросклероза.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором, фенофибрат

Адрес для переписки:

Ширинский Иван Валерьевич
д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории
клинической иммунофармакологии ФГБУ «НИИ
клинической иммунологии» СО РАМН
630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.
Тел.: 8 (383) 228-25-47.
Факс: 8 (383) 228-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

Авторы:

Ширинский В.С. – д.м.н., профессор, заведующий
лабораторией клинической иммунофармакологии
ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН,
г. Новосибирск, Россия
Половникова О.А. – младший научный сотрудник
лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБУ
«НИИ клинической иммунологии» СО РАМН,
г. Новосибирск, Россия
Калиновская Н.Ю. – к.м.н., научный сотрудник
лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБУ
«НИИ клинической иммунологии» СО РАМН,
г. Новосибирск, Россия
Ширинский И.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник
лаборатории клинической иммунофармакологии
ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН,
г. Новосибирск, Россия

Поступила 10.04.2013

Отправлена на доработку 17.04.2013

Принята к печати 23.04.2013

CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR ALPHA AGONISTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: AN OPEN-LABEL CONTROLLED STUDY

Shirinsky V.S., Polovnikova O.A., Kalinovskaya N.Yu.,
Shirinsky I.V.

Research Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Efficacy and pharmacodynamics of PPAR α agonist fenofibrate have been assessed in a controlled study on patients with active rheumatoid arthritis (RA) receiving traditional DMARDs. After 12 weeks of treatment, we observed a significant drop of DAS28 scores, decrease in number of tender and swollen joints, and slower ESR in fenofibrate group (n = 33) as compared with control group (n = 17). Frequency of EULAR and ACR20 responses was 4 times higher in fenofibrate group. Clinical effect was accompanied by decrease in serum immunological markers of atherosclerosis (IL-6 and CRP), diminished total cholesterol and triglycerides. In summary, PPAR α agonists may represent an example of a “hub” treatment for rheumatoid arthritis, with pleiotropic effects directed at inflammatory activity and increased risk of other comorbidities, including atherosclerosis. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 1, pp 71-80)

Keywords: autoimmune disorders, rheumatoid arthritis, PPAR, fenofibrate

Address for correspondence:

Shirinsky Ivan V.
PhD, MD, Senior Researcher Fellow, Laboratory of
Clinical Immunopharmacology, Research Institute of
Clinical Immunology, Russian Academy of Medical
Sciences, Siberian Branch
630047, Russian Federation, Novosibirsk, Zalessky
str., 6.
Phone: 7 (383) 228-25-47.
Fax: 7 (383) 228-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

Authors:

Shirinsky V.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief,
Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research
Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of
Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian
Federation
Polovnikova O.A., Research Associate, Laboratory of
Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Clinical
Immunology, Russian
Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk,
Russian Federation
Kalinovskaya N. Yu., PhD (Medicine), Senior Researcher,
Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research
Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of
Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian
Federation
Shirinsky I.V., PhD, MD (Medicine), Senior Researcher
Fellow, Laboratory of Clinical Immunopharmacology,
Research Institute of Clinical Immunology, Russian Academy
of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian
Federation

Received 10.04.2013
Revision received 17.04.2013
Accepted 23.04.2013

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим системным воспалительным заболеванием соединительной ткани аутоиммунной природы, протекающим по типу эрозивного артрита [22]. В патогенезе РА участвует ряд провоспалительных цитокинов и хемокинов. Инфильтрация синовиальной оболочки Т-клетками и макрофагами и их активация приводит к повышению продукции IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , тромбцитарного фактора роста и других цитокинов. Эти молекулы поддерживают персистенцию воспаления в синовиальной ткани, пролиферацию синовиоцитов, разрушение хряща и кости, приводя к стойким системным эффектам [23].

В последние годы стало известно, что основной причиной высокой смертности больных с органонеспецическими аутоиммунными заболеваниями, в том числе и РА, является раннее формирование и ускоренное прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, обусловливающего повышение риска инфаркта миокарда, инсульта, застойной сердечной недостаточности и внезапной смерти [4, 27].

РА является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Очевидно, что поиск препаратов для профилактики и лечения кардиоваскулярных осложнений является не менее актуальной проблемой, чем разработка новых эффективных методов фармакотерапии самого РА. Тем более, существующие в настоящее время методы системной терапии РА не способны в достаточной мере снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Установлено, что при хроническом воспалении изменения в иммунной системе сопряжены с изменениями липидного обмена в крови, печени, жировой и других тканях. Обсуждаются различные механизмы интеграции метаболизма липидов и иммунного ответа, в частности связанные с активностью ядерных рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (peroxisome proliferator-activated receptors) (PPAR) [5]. Предполагается, что эта взаимосвязь лежит в основе общности патогенеза аутоиммунных заболеваний и атеросклероза и является основанием для поиска препаратов, обладающих многоцелевым действием — противовоспалительным, антиатерогенным и иммуномодулирующим. Этим требованиям отвечают агонисты PPAR α (фибраты), благодаря открытию у них новых иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств [10].

Липидокорректирующие свойства фибратов, выявленные у больных с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [14], предполагают возможность улучшения липидного про-

филя при назначении препаратов этой группы и у больных РА. Помимо этого, установлены противовоспалительные и антиатерогенные свойства агонистов PPAR α в проведенном ранее пилотном исследовании [9]. Эти данные послужили основанием для изучения в контролируемом исследовании эффективности и безопасности использования у больных активным РА, получавших стабильные дозы болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD), агониста PPAR α фенофибрата и некоторых параметров его фармакодинамики.

Материалы и методы

В открытое сравнительное исследование было включено 50 больных с активным РА. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом нашего учреждения. Все пациенты подписали форму информированного добровольного согласия. Основными критериями включения были:

- РА, диагностированный в соответствии с критериями ACR, 1987 г. [15].
- Возраст от 18 до 75 лет.
- Число припухших суставов ≥ 6 , плюс один из ниже перечисленных критериев: число болезненных ≥ 6 из 28 исследуемых суставов, утренняя скованность более 30 мин, СОЭ более 28 мм/час.

Пациенты могли получать любые DMARD в стабильной дозе не менее чем 4 недели до начала исследования. За время лечения было запрещено изменять дозировку или начинать прием новых препаратов из группы DMARD. Пациенты опытной группы (31 больной) дополнительно к проводимой терапии получали микронизированный фенофибрат в дозе 145 мг в сутки в течение 12 недель.

Визиты проводились 1 раз в 4 недели. На каждом визите осуществлялась оценка безопасности, включающая клиническое обследование, определение активности трансаминаз в сыворотке крови.

Группа контроля была сформирована из 17 больных, принимавших плацебо в сочетании с DMARD во время участия в рандомизированных исследованиях II фазы, проводимых в нашем учреждении.

На каждом визите оценивались продолжительность утренней скованности, уровень боли по ВАШ, степень влияния артрита на качество жизни с помощью опросника состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire, HAQ) [20], активность болезни, оцениваемую по ВАШ пациентом и врачом.

Первичной конечной точкой было изменение индекса активности болезни с 28-суставным счетом (DAS28), включающего число припухших

и болезненных суставов, уровня СОЭ и общей оценке состояния здоровья пациентом по визуально аналоговой шкале (ВАШ) [25]. Проводилась оценка ответа на лечение в соответствии с критериями Европейской Антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [31] и американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [7].

Определение содержания цитокинов и липидов в сыворотке крови определяли с помощью реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирская обл., Россия), в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Описательная статистика представлена медианой, 25 и 75 квартилями. Для сравнения непрерывных параметров использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления различий между категориальными параметрами применялся критерий χ_2 с поправкой Йейтса. Статистический анализ и построение графиков проводились с помощью компьютерных программ GraphPad Prism 5 (США) и R (версия 2.15.2).

Результаты

Базовые характеристики пациентов, принимавших участие в исследовании, представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что больные опытной и контрольной групп не отличались по демографическим данным, принимаемым DMARD. Отличия были выявлены лишь по количеству припухших суставов, что не повлияло на интегральный показатель активности болезни DAS28.

В группе больных РА, принимавших фенофибрат, установлено статистическое значимое снижение DAS28 к 12 неделе лечения, по сравнению с группой контроля (рис. 1).

Помимо этого, в группе пациентов, получавших фенофибрат, снизились такие составляющие показателя DAS28, как число припухших и болезненных суставов и СОЭ (рис. 1).

В опытной группе больных также установлено улучшение показателей оценки пациентом общего состояния здоровья и активности болезни (рис. 2).

Достоверных различий по уровню качества жизни пациента и продолжительности утренней скованности в опытной и контрольной группах не выявлено (рис. 2).

Обращает на себя внимание, что снижение активности воспаления у больных, получавших фенофибрат, зарегистрировано на 8 неделе наблюдения, а снижение уровня СОЭ – уже к концу 1 месяца лечения.

ТАБЛИЦА 1. ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ

Исходные характеристики больных, принимающих фенофибрат и плацебо	Фенофибрат n = 33	Контрольная группа n = 17
Демографические характеристики:		
Возраст, лет	61,60 (54,0-65,15)	58,5 (49,25-65,00)
Мужчины	5 (15,15%)	4 (30,77%)
Женщины	28 (84,84%)	13 (69,23%)
Длительность заболевания, лет	8,180 (2,35-19,5)	4,5 (2,0-9,5)
Клинические показатели:		
DAS28	6,277 (5,639-6,92)	6,940 (5,794-7,518)
Число припухших суставов*	7 (4-9)	11 (7,5-14,5)
Утренняя скованность, мин	220 (140-1440)	290 (60-360)
Оценка боли (ВАШ), мм	51 (40,5-61,5)	62 (38,25-70,5)
Оценка активности заболевания врачом (ВАШ), мм	53 (49,5-66)	60 (50-78)
Оценка общего состояния здоровья пациентом (ВАШ), мм	54 (46-69,5)	65 (61-70)
Оценка активности заболевания пациентом (ВАШ), мм	58 (49,5-66)	65 (50-78)
Оценка по шкале HAQ	1,625 (1,163-2,113)	1,625 (1,076-2)
Прием болезнь-модифицирующих препаратов:		
Метотрексат	(31) 93,93%	13 (81,2%)
Сульфасалазин + плаквенил	(1) 3,03%	2 (12,2%)
Азатиоприн	(1) 3,03%	0
Сульфасалазин	0	2 (12,2%)

Примечание. * – $p = 0,0016$, описательная статистика представлена медианой (межквартильный интервал) для непрерывных показателей и n (%) для категориальных показателей.

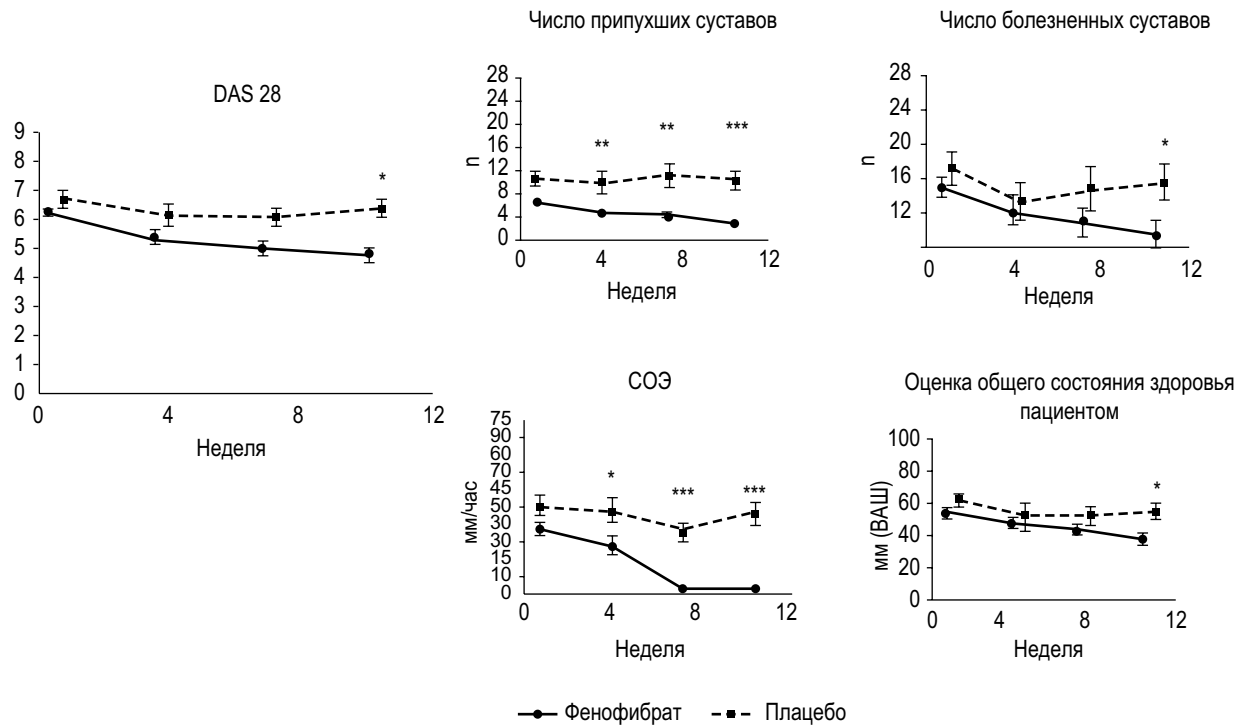


Рисунок 1. Изменение индекса активности болезни DAS28 и его компонентов в сравниваемых группах
Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

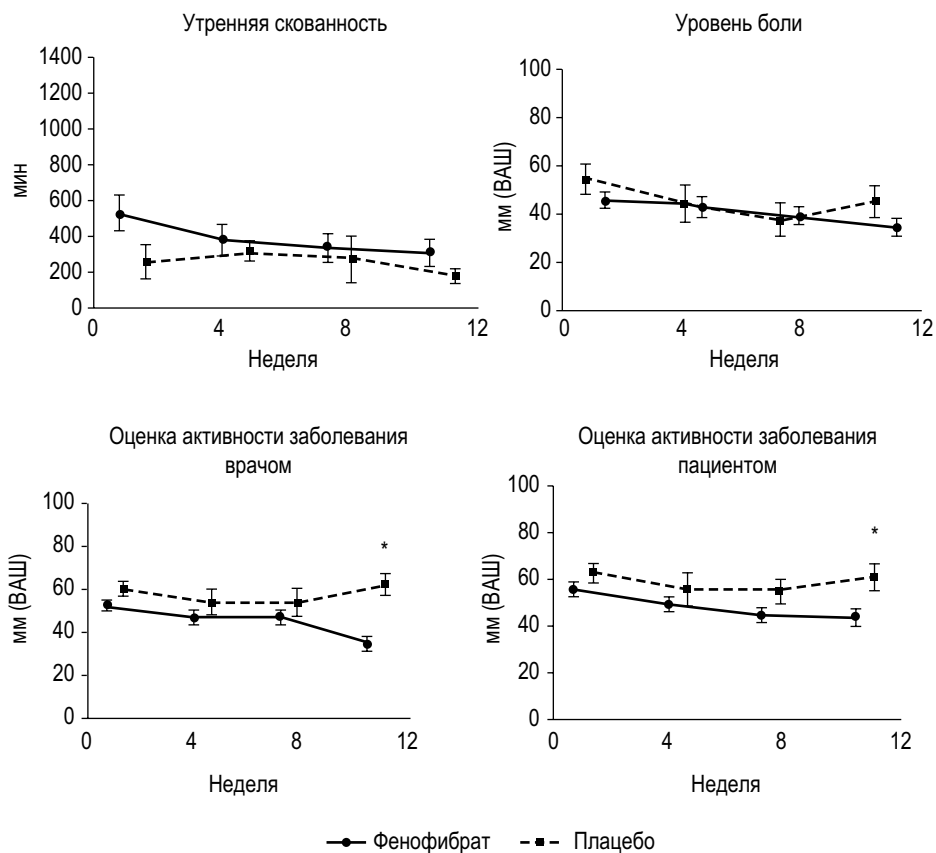


Рисунок 2. Изменение параметров клинической эффективности в сравниваемых группах
Примечание. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

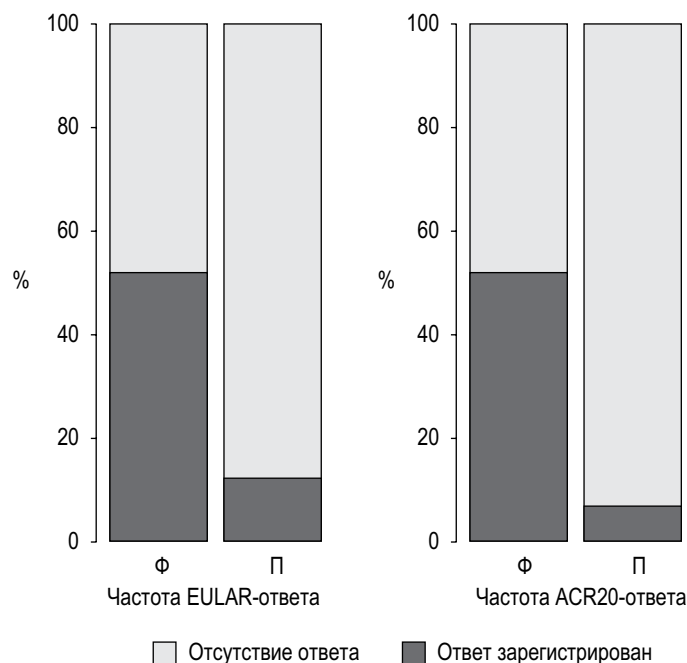


Рисунок 3. Частота клинического ответа в соответствии с критериями ACR20 и EULAR в сравниваемых группах
Примечание. Ф – фенофибрат, П – плацебо.

ТАБЛИЦА 2. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДО И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ФЕНОФИБРАТОМ

Показатель	Неделя 0		Неделя 12	
	Медиана	95% доверительный интервал	Медиана	95% доверительный интервал
СРБ, мг/л	20,35	16,78-39,26	12,2	10,22-21,52*
IL-6, пкг/л	7,58	4,5-23,5	3,6	1,81-14,5*
Общий холестерин, ммоль/л	5,32	5,06-5,98	4,58	4,34-5,31*
ЛПНП, ммоль/л	1,37	1,27-1,63	1,63	1,47-1,99*
Триглицериды, ммоль/л	1,15	1,04-1,5	0,82	0,75-1,1*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с базовыми показателями.

Как видно из рисунка 3, после завершения наблюдения ответ на лечение в соответствии с критериями EULAR и ACR20 у пациентов, получавших фенофибрат, выявлялся в 4 раза чаще, чем в группе пациентов, не принимавших фенофибрат ($p = 0,015$ и $p = 0,004$ для EULAR и ACR20 соответственно).

При оценке фармакодинамики фенофибрата выявлено статистически значимое снижение содержания IL-6 и СРБ в сыворотке крови.

Изменений содержания других цитокинов (IFN γ , TNF α , IL-8), в динамике терапии фенофибратом не установлено. Уровень эндотелиальных клеток-предшественников периферической крови в опытной группе к концу лечения также не изменился.

К концу лечения фенофибратом у больных опытной группы выявлено статистически значи-

мое снижение уровня общего холестерина и триглицеридов, тогда как содержание холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности не претерпело изменений (табл. 2).

Фенофибрат хорошо переносился больными. Ни в одном случае не зарегистрированы серьезные нежелательные явления за все время наблюдения. У одного пациента выявлялось незначительно повышение аминотрансфераз. Две пациентки отказались продолжить исследование из-за выраженной боли в нижней части спины, которую они связывали с приемом препарата.

Обсуждение

Профилактика и лечение хронических заболеваний обозначены ВОЗ как приоритетный проект второго десятилетия 21 века, направлен-

ный на улучшение качества жизни населения мира [13]. Проблема осложняется тем, что типичной клинической картиной хронической болезни современного пациента признается полипатия (коморбидность) — случаи сосуществования у одного больного двух и более заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой, иногда являющихся осложнением, возникшим вследствие основного заболевания или его лечения.

Не менее 40% лиц в возрасте 17-75 лет имеют одновременно две болезни, а 4 болезни сочетаются у каждого пятого больного. Частота коморбидных болезней увеличивается с возрастом, у пациентов с коморбидными заболеваниями ухудшается качество жизни и повышается риск неблагоприятных исходов [1].

Особое место в группе коморбидных заболеваний занимают синтропии [26]. Немецкие педиатры, впервые предложившие этот термин, понимали под ним «взаимную склонность», «притяжение» двух и более болезненных состояний, а под дистропией — «взаимное отталкивание» болезней, обуславливающее крайне редкое сочетание некоторых заболеваний. Отличительной особенностью синтропных болезней является сходный патогенез, который может быть обусловлен участием общих генов подверженности развития отдельных патологических составляющих и формированию конкретной синтропии [2].

Описаны общие клинические проявления многих аутоиммунных заболеваний, перекрестные (overlap) синдромы, сходные популяционные частоты этих заболеваний и половой диморфизм. Результаты анализа полногеномного скрининга ряда аутоиммунных заболеваний человека (рассеянный склероз, болезнь Крона, псориаз, диабет 1 типа) в сравнении с неаутоиммунными заболеваниями (диабет 2 типа, шизофрения, лептинзависимое ожирение, гипертония) показали, что 65% положительно ассоциированных локусов группируются неслучайным образом в 18 кластеров и существует перекрытие локусов подверженности различными аутоиммунными заболеваниями [16]. Сходные закономерности отмечены при экспериментальных аутоиммунных заболеваниях и это позволило авторам предположить, что в некоторых случаях клинически различные аутоиммунные заболевания контролируются общими генами предрасположенности.

Помимо общих генов предрасположенности к коморбидным заболеваниям рассматриваются единые эпигенетические изменения, способствующие их развитию, в частности нарушение метилирования ДНК. Так, показано, что сахарный диабет II типа встречается значительно чаще (30%) у больных с остеоартритом по сравнению с об-

щей популяцией (13%) [6]. В основе этой ассоциации может лежать гипометилирование ДНК в CpG сайтах промоторов ряда белков, играющих важную роль в развитии как диабета, так и остеоартрита [8]. Примерами коморбидности при аутоиммунных заболеваниях являются *rhupus* — сочетание ревматоидного артрита с системной красной волчанкой, гигантоклеточный артериит в сочетании с ревматической полимиалгией, ревматоидный артрит, системная красная волчанка в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и др. [21]. В последние годы внимание исследователей привлекает сочетание аутоиммунных заболеваний с ускоренным развитием атеросклероза сосудов, благодаря сходству их патогенеза, которое значительно ухудшает прогноз болезни.

Таким образом, можно предполагать, что возникновение синтропных коморбидных заболеваний связано со сходными генами предрасположенности, а их развитие осуществляется общими эпигенетическими и патогенетическими механизмами, приводящими к поражению нескольких органов-мишеней, с формированием различных синдромов или нозологических форм.

При коморбидных заболеваниях существует еще одна важная проблема — проблема лечения, поскольку полипрагмазия и ее последствия в таких случаях считаются неизбежными. Однако, на наш взгляд, при синдромных коморбидных заболеваниях эта проблема частично может быть решена. Этому способствует патогенетическое, эпигенетическое сходство таких заболеваний и наличие узловых элементов, регулирующих одновременно различные метаболические пути и воспаление, иммунные реакции, систему свертывания и др. Примерами таких узловых (hub) элементов являются глюкокортикоидные рецепторы [18], рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором — PPAR [10], фермент GMG-коА-редуктаза [3] и др. Общим свойством этих узловых элементов при использовании агонистов или антагонистов является способность оказывать клинически значимые плеiotропные эффекты (противовоспалительные, иммуномодулирующие, липидкорректирующие, антиангиогенные, противоостеопоретические и др.). Отсюда определение узловой (hub) терапии. Узловая терапия коморбидных заболеваний — лечение, направленное на модуляцию измененной активности мишени (рецептор, фермент и др.), выполняющей функцию одновременной регуляции различных путей метаболизма, воспаления, иммунной, свертывающей и противосвертывающей систем и пр. и обеспечивающей многоцелевые фармакологические эффекты.

Таким образом, при синтропных заболеваниях возможна альтернатива полипрагмазии

при использовании узловой терапии («таблетка от всего»). Эффективность, многоцелевое действие, безопасность, фармакоэкономическое преимущество такого подхода показаны нами ранее при использовании ингибиторов GMG-коА-редуктазы (статинов) у больных РА [11], псориазом с высоким риском развития атеросклероза [29], агонистов PPAR α у больных эрозивным остеоартритом [28].

Правомочность выбранной стратегии лечения синтропных коморбидных заболеваний подтверждается результатами настоящего исследования. Прием фенофибратом больными РА приводил к снижению клинических проявлений воспаления к третьему месяцу лечения, а уменьшение лабораторного признака воспаления СОЭ – уже ко второму месяцу лечения. Примечательно, что, помимо противовоспалительного действия, фенофибрат оказывал липидкорректирующий и иммуномодулирующий эффекты, снижал содержание иммунологических маркеров атеросклероза – IL-6 и СРБ. Молекулярные механизмы противовоспалительного действия агонистов PPAR α связывают с подавлением активности NF- κ B [24]. Важно отметить, что PPAR α способен уменьшать продолжительность воспаления за счет снижения действия его лиганда лейкотриена [19], который является мощным провоспалительным медиатором и хемоаттрактантом. Предполагается наличие у PPAR α агонистов противоостеопоретического эффекта, вследствие

ингибции активности остеокластов [24]. Отличительной особенностью агонистов PPAR α является их влияние на васкулогенез [17], который изменен у больных РА и сопряжен с ускоренным развитием атеросклероза [30]. Интенсивность васкулогенеза обеспечивается дифференцировкой эндотелиальных клеток-предшественников, контролируемой PPAR α . Результаты наших исследований показали, что уровень эндотелиальных клеток-предшественников периферической крови у больных РА в динамике лечения фенофибратом не претерпел статистически значимых изменений.

Заключение

Итак, результаты исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности приема агониста PPAR α фенофибратом у больных активным РА на фоне приема стандартных болезнью-модифицирующих препаратов. Помимо противовоспалительного эффекта фенофибрат обладает липидкорректирующим и иммуномодулирующим действием, уменьшает содержание маркеров атеросклероза. Эти свойства препарата дают основания считать, что его применение может снижать риск коморбидной патологии атеросклероза, характерной для больных РА. Степень снижения этого риска и его клиническое значение можно оценить в будущих более крупных рандомизированных исследованиях.

Список литературы

1. Белялов Ф. Двенадцать тезисов коморбидности // Клиническая медицина. – 2009. – № 12. – С. 69-71.
2. Пузырев В. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Медицинская генетика. – 2008. – № 9. – С. 3-9.
3. Ширинский И.В., Козлов В.А., Ширинский В.С. Использование статинов – новый подход к терапии аутоиммунных заболеваний // Вестник РАМН. – 2009. – № 2. – С. 26-32.
Ссылки 4-32 см. в References (стр. 78-80). See References for numbers 4-32 at pp. 78-80.

References

1. Belyalov F. Dvenadtsat` tezisov komorbidnosti [12 thesis of co-morbidity]. *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine*, 2009, no. 12, pp. 69-71.
2. Puzyrev V. Geneticheskiy vzglyad na fenomen sochetannoy patologii u cheloveka [Genetic approach to the combined pathology phenomena]. *Meditsinskaya genetika – Medical Genetics*, 2008, no. 9, pp. 3-9.
3. Shirinsky I.V., Kozlov V.A., Shirinsky V.S. Ispol'zovanie statinov – novyy podkhod k terapii autoimmunnykh zabolevaniy [Treatment with statins as a new approach to autoimmune diseases therapy]. *Vestnik RAMN – Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2009, no. 2, pp. 26-32.
4. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D., Bloch D., Borenstein D., Brandt K., Brown C., Cooke T.D., Daniel W., Gray R., Greenwald R., Hochberg M., Howell D., Ike R., Kapila P., Kaplan D., Koopman W., Longley S., Mcshane D.J., Medsger T., Michel B., Murphy W., Osial T., Ramsey-Goldman R., Rothschild B., Stark K., Wolfe F. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.*, 1990, vol. 33, pp. 1601-1610.

5. Kidani Y., Bensinger S.J. Liver X receptor and peroxisome proliferator-activated receptor as integrators of lipid homeostasis and immunity. *Immunol. Rev.*, 2012, vol. 249, pp. 72-83.
6. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad. Med.*, 2009, vol. 121, pp. 9-20.
7. Ranganath V.K., Khanna D., Paulus H.E. ACR remission criteria and response criteria. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006, vol. 24, pp. S14-21.
8. Roach H.I., Aigner T. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, vol. 15, pp. 128-137.
9. Shirinsky I., Polovnikova O., Kalinovskaya N., Shirinsky V. The effects of fenofibrate on inflammation and cardiovascular markers in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatol. Int.*, 2012.
10. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Targeting Nuclear Hormone Receptors: PPARalpha Agonists as Potential Disease-Modifying Drugs for Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Rheumatol.*, 2011, vol. 2011, p. 937843.
11. Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyova N.Y., Kozlov V.A., Shirinsky V.S. Changes in disease activity, cytokine production, and proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis after simvastatin treatment. *Scand. J. Rheumatol.*, 2009, vol. 38, pp. 23-27.
12. Thyagarajan V., Norman H., Alexander K.A., Napalkov P., Enger C. Risk of mortality, fatal infection, and fatal malignancy related to use of anti-tumor necrosis factor-alpha biologics by rheumatoid arthritis patients. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2012, vol. 42, pp. 223-233.
13. Abegunde D., Vita-Finzi L. Preventing chronic diseases: a vital investment. *WHO global report. 2005*, p. 200.
14. Abourbih S., Filion K.B., Joseph L., Schiffrin E.L., Rinfret S., Poirier P., Pilote L., Genest J., Eisenberg M.J. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am. J. Med.*, 2009, vol. 122, pp. 962 e961-968.
15. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., Healey L.A., Kaplan S.R., Liang M.H., Luthra H.S., Medsger T.A., Mitchell D.M., Neustadt D.H., Pinals R.S., Schaller J.G., Sharp J.T., Wilder R.W., Hunder G.G. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1988, vol. 31, pp. 315-324.
16. Becker K.G., Simon R.M., Bailey-Wilson J.E., Freidlin B., Biddison W.E., McFarland H.F., Trent J.M. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998, vol. 95, pp. 9979-9984.
17. Biscetti F., Straface G., Pitocco D., Zaccardi F., Ghirlanda G., Flex A. Peroxisome proliferator-activated receptors and angiogenesis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2009, vol. 19, pp. 751-759.
18. De Bosscher K., Vanden Berghe W., Haegeman G. Mechanisms of anti-inflammatory action and of immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors. *J. Neuroimmunol.*, 2000, vol. 109, pp. 16-22.
19. Devchand P.R., Keller H., Peters J.M., Vazquez M., Gonzalez F.J., Wahli W. The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*, 1996, vol. 384, pp. 39-43.
20. Fries J.F., Spitz P., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1980, vol. 23, pp. 137-145.
21. Isenberg D.A., Black C. ABC of rheumatology. Raynaud's phenomenon, scleroderma, and overlap syndromes. *British Medical Journal*, 1995, vol. 310, p. 795.
22. Koopman W.J. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. 2001, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
23. McInnes I.B., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, vol. 7, pp. 429-442.
24. Okamoto H., Iwamoto T., Kotake S., Momohara S., Yamanaka H., Kamatani N. Inhibition of NF-kappaB signaling by fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand, presents a therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2005, vol. 23, pp. 323-330.
25. Prevo M.L., van 't Hof M.A., Kuper H.H., van Leeuwen M.A., van de Putte L.B., van Riel P.L. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995, vol. 38, pp. 44-48.
26. Seht L. Weiteres Über Syntropie kindlicher Krankheitszustände. *Eur. J. Pediatr.*, 1922, vol. 31, pp. 298-313.
27. Seriola B., Sulli A., Burrioni A., Cutolo M. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Reumatismo*, 2003, vol. 55, pp. 140-146.

28. Shirinsky I.V., Kalinovskaya N.Y., Polovnikova O.A., Solovyeva N.Y., Shirinsky V.S. Fenofibrate effects on pain, function, cytokine production, and circulating endothelial progenitor cells in patients with erosive osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, vol. 71, suppl. III, p. 582.

29. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, vol. 57, pp. 529-531.

30. Szekanecz Z., Besenyei T., Szentpetery A., Koch A.E. Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2010, vol. 22, pp. 299-306.

31. van Gestel A.M., Prevoo M.L., van't Hof M.A., van Rijswijk M.H., van de Putte L.B., van Riel P.L. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.*, 1996, vol. 39, pp. 34-40.

32. Van Halm V., Peters M., Voskuyl A., Boers M., Lems W., Visser M., Stehouwer C., Spijkerman A., Dekker J., Nijpels G. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, vol. 68, pp. 1395-1400.