

Циркадіанні ритми екскреції 6-сульфатоксимелатоніну із сечею у хворих на остеоартроз колінних суглобів



**О.В. Гуменюк,
М.А. Станіславчук,
Н.В. Заїчко**

Вінницький національний
медичний університет
імені М.І. Пирогова

Цель работы — встановити особливості циркадіанних ритмів екскреції 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT) із сечею у хворих на остеоартроз (ОА) колінних суглобів залежно від віку, статі, тривалості та стадії захворювання.

Матеріали та методи. Було обстежено 141 хворого на ОА колінних суглобів (76,6 % жінок), віком ($58,4 \pm 7,91$) року, з тривалістю захворювання ($10,5 \pm 6,50$) року. У 33,3% хворих гонартроз поєднувався з коксартрозом. Діагноз ОА встановлювали за критеріями ACR (1991) та EULAR (2010). Вміст 6-SMT у сечі визначали за допомогою набору 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann, Швеція).

Результати та обговорення. У хворих на ОА колінних суглобів реєструвалось зниження нічного та середньодобового рівня екскреції 6-SMT (на 34,8 та 29,4 %), зниження співвідношення екскреції «ніч/день» (на 27,1%) відносно практично здорових осіб ($p < 0,001$). Особи з низькими показниками екскреції 6-SMT ($< 13,7$ нг/мг креатиніну) частіше виявлялись серед пацієнтів віком > 60 років (в 2,14 раза; $p < 0,01$) та пацієнтів з III стадією ОА (в 2,89 раза; $p < 0,01$). Більш виражене зниження екскреції 6-SMT (на 13,0 %) виявлялось у хворих з поєднанням ОА колінних та кульшових суглобів. Рівень екскреції 6-SMT достовірно асоціювався з віком хворих та тривалістю захворювання ($r = -0,40; -0,18; p < 0,05$) і не асоціювався з наявністю синовііту.

Висновки. Зниження екскреції 6-SMT у хворих на ОА свідчить про порушення циркадіанних ритмів продукції мелатоніну і є потенційним чинником прогресування деструктивно-дистрофічних змін у суглобових тканинах.

Ключові слова:

остеоартроз, мелатонін, 6-сульфатоксимелатонін, циркадіанні ритми.

За сучасними уявленнями, порушення хронобіологічних ритмів суглобових тканин є одним з провідних механізмів ініціації та прогресування остеоартрозу (ОА) [8, 11]. Виявилось, що ключовий регулятор циркадіанних та сезонних ритмів мелатонін володіє хондрогенним потенціалом у зв'язку із здатністю підвищувати експресію трансформуючого фактора росту $\beta 1$, структурних макромолекул екстрацелюлярного матриксу (колагену II, агреканів) [14], знижувати продукцію активних форм кисню, пригнічувати експресію катаболічних та проапоптозних медіаторів [10, 11], коригувати експресію слок-генів у суглобовому хрящі [11]. З іншого боку, мелатоніну притаманні імунотулюючі властивості, зокрема стимулюючий вплив на Th-1 лімфоцити та синовіальні макрофаги з підвищенням продукції прозапальних цитокінів [6, 18]. Рівень мелатоніну в плазмі крові є дуже варіабельним, але зазвичай у здорової людини його концентрація вдень нижче 20 пг/мл (близько 2–5 пг/мл), а вночі зростає до 40–80 пг/мл [4]. Більш стабільним показником продукції мелатоніну вважається рівень екскреції із сечею його метаболіту — 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT), який

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Гуменюк Оксана Віталіївна
наук. співр. Науково-дослідного
Інституту реабілітації інвалідів
Вінницького національного
медичного університету
імені М.І. Пирогова

21100, м. Вінниця,
вул. Хмельницьке шосе, 104
Тел. (096) 355-79-88
E-mail: oxana.gumenuk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
17 лютого 2018 р.

корелює з піковим рівнем гормону в крові в нічний період [13]. Різностямовані розлади циркадіанної продукції мелатоніну встановлені у хворих на ревматоїдний артрит [2, 5], ревматичну поліміалгію [7] та фіброміалгію [1]. Однак особливості продукції та клініко-патогенетичне значення мелатоніну у хворих на ОА остаточно не з'ясовані.

Мета роботи — встановити особливості циркадіанних ритмів екскреції 6-SMT із сечею у хворих на ОА колінних суглобів залежно від віку, статі, тривалості та рентгенологічної стадії захворювання.

Матеріали та методи

Було обстежено 141 хворого на ОА колінних суглобів (76,6 % жінок), віком ($58,4 \pm 7,91$) року, з тривалістю захворювання ($10,5 \pm 6,50$) року, з II–III рентгенологічною стадією за Kellgren/Lawrence. У 47 (33,3 %) пацієнтів гонартроз поєднувався з коксартрозом, у 38 (27,0 %) пацієнтів виявлявся синовіт. Контрольну групу склали 36 практично здорових осіб із середнім віком ($57,1 \pm 9,95$) року (72,2 % жінок) без патологічних змін при фізикальному обстеженні. Діагноз ОА встановлювали на основі класифікаційних критеріїв ACR 1991 року для колінних та кульшових суглобів [3], рекомендацій EULAR (2010 р.) [20], наказу МОЗ України від 12.10.2006 № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», додаток «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом». Усі пацієнти були поінформовані щодо мети дослідження.

Рівень 6-SMT визначали в двох порціях сечі, зібраних з 18-ї до 22-ї години (відображає секрецію мелатоніну вдень) та з 22-ї до 6-ї години (відображає секрецію мелатоніну вночі), додатково визначали середньодобовий показник екскреції 6-SMT та співвідношення рівнів 6-SMT «ніч/день». Вміст 6-SMT у сечі визначали імуноферментним методом за допомогою стандартного набору 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann, Швеція) відповідно до інструкції фірми-виробника. Екскрецію 6-SMT оцінювали за відношенням 6-SMT/креатинін сечі [17]. Вміст креатиніну в сечі визначали за допомогою набору «Креатинін» (Філісіт-Діагностика, Україна).

Статистичну обробку одержаних результатів проводили стандартними методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерних програм MS Excel, IBM Statistics SPSS 22, Statistica 6.0. Достовірність результатів визначали за t-критерієм Стьюдента (при параметричному розподілі даних) та критерієм Манна–Уїтні (при

непараметричному розподілі даних). Нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро–Уїлка. Для порівняння даних, що наведені у відсотках, користувались точним методом Фішера. Результати наведено як $M \pm \sigma$. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У практично здорових осіб рівень екскреції 6-SMT вдень коливався від 5,33 до 12,2 нг/мг креатиніну, а вночі — від 22,0 до 50,7 нг/мг креатиніну, й за середніми величинами вночі був достовірно вищим в 4,68 раза (табл. 1). Середньодобовий рівень екскреції 6-SMT у практично здорових осіб становив 13,7–31,0 нг/мг креатиніну (95 % ДІ), а відношення 6-SMT «ніч/день» — 3,90–5,36 відповідно. У хворих на ОА показники денної екскреції 6-SMT відповідали таким у осіб контрольної групи, натомість показники нічної та середньодобової екскреції 6-SMT були достовірно нижчими (на 34,8 та 29,4 %, $p < 0,001$), а відношення «ніч/день» виявилось на 27,1 % нижчим, ніж у контролі. Отже, у хворих на ОА спостерігається зниження продукції мелатоніну вночі, але в денний період значущих порушень не реєструється.

Нами не встановлено істотних статевих відмінностей за рівнем екскреції 6-SMT у хворих на ОА — у чоловіків та жінок нічний рівень екскреції 6-SMT був у 2,91 та 3,09 раза вище, ніж денний. Аналіз екскреції 6-SMT залежно від віку виявив статистично значущі відмінності. Так, у хворих на ОА віком > 60 років денна екскреція 6-SMT була на 16,4 % ($p < 0,05$) нижче, ніж у хворих віком < 50 років. Більш суттєві вікові відмінності виявились при аналізі нічної екскреції 6-SMT: у хворих віком < 50 років вона була на 26,4 % ($p < 0,01$) та 55,8 % ($p < 0,001$) вище, ніж у хворих віком 50–60 років та > 60 років. Середньодобова екскреція 6-SMT у хворих < 50 років була на 22,3 % ($p < 0,01$) та 46,6 % ($p < 0,001$) вище, ніж у хворих віком 50–60 років та > 60 років. Відношення «ніч/день» у хворих > 60 років було на 21,8 % нижче, ніж у хворих віком < 50 років. Збільшення тривалості захворювання асоціювалось із зниженням екскреції 6-SMT переважно у нічний період. Зокрема, у хворих з тривалістю захворювання > 10 років рівень екскреції 6-SMT у нічний період був достовірно на 17,9 %, а середньодобовий рівень 6-SMT на 16,8 % нижче, ніж у хворих з тривалістю захворювання < 5 років. Більш значущі відмінності екскреції 6-SMT реєструвались у хворих на ОА залежно від рентгенологічної стадії за Kellgren/Lawrence: у хворих з III ста-

Таблиця 1. Циркадіанний профіль екскреції 6-сульфатоксимелатоніну у хворих на ОА (M ± σ, [95 % ДІ])

№	Характеристика групи	Екскреція 6-SMT, нг/мг креатиніну			
		18—22 год	22—6 год	Середньодобова	Відношення «ніч/день»
1.	Контроль, n = 36	8,87 ± 2,34 [5,3; 12,2]	38,8 ± 9,36 * [22,0; 50,7]	23,8 ± 5,79 [13,7; 31,0]	4,42 ± 0,50 [3,9; 5,36]
2.	Хворі на ОА, n = 141	8,29 ± 2,58 [5,2; 13,7]	25,3 ± 8,25 * [15,3; 38,5]	16,8 ± 4,80 [10,6; 24,3]	3,22 ± 1,14 [1,84; 5,60]
P _{1,2}		> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Стать хворих на ОА					
3.	Чоловіки, n = 33	8,75 ± 2,58 [5,4; 13,9]	25,5 ± 8,17* [15,5; 38,5]	17,2 ± 4,72 [11,4; 24,6]	3,08 ± 1,17 [1,88; 5,23]
4.	Жінки, n = 108	8,15 ± 2,57 [5,2; 13,5]	25,2 ± 8,43* [15,3; 36,6]	16,7 ± 4,84 [10,5; 23,8]	3,27 ± 1,18 [1,81; 5,59]
P _{3,4}		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Вік хворих на ОА					
5.	< 50 років, n = 14	9,25 ± 2,27 [6,31; 12,7]	33,5 ± 5,41* [26,0; 40,0]	21,4 ± 2,87 [17,4; 24,6]	3,80 ± 0,99 [2,38; 5,21]
6.	50—60 років, n = 76	8,49 ± 2,60 [5,2; 13,7]	26,5 ± 8,36* [15,6; 37,0]	17,5 ± 4,87 [11,1; 25,0]	3,28 ± 1,14 [1,84; 5,70]
7.	> 60 років, n = 51	7,73 ± 2,55 [5,0; 13,1]	21,5 ± 6,50* [14,6; 32,4]	14,6 ± 3,91 [10,1; 21,1]	2,97 ± 1,15 [1,80; 5,58]
P _{5,6}		> 0,05	< 0,01	< 0,01	> 0,05
P _{5,7}		< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,05
Тривалість ОА, роки					
8.	< 5 років, n = 25	8,87 ± 2,70 [5,95; 14,3]	29,1 ± 10,2 [15,7; 42,4]	19,0 ± 5,65 [11,7; 27,9]	3,44 ± 1,24 [1,71; 5,54]
9.	5—10 років, n = 68	8,42 ± 2,81 [5,32; 14,5]	25,0 ± 7,49 [15,5; 36,2]	16,7 ± 4,64 [10,5; 23,2]	3,13 ± 1,02 [1,92; 4,80]
10.	> 10 років, n = 48	7,80 ± 2,09 [4,97; 11,2]	23,9 ± 7,72 [14,8; 37,9]	15,8 ± 4,25 [10,5; 23,5]	3,24 ± 1,26 [1,77; 5,75]
P _{8,9}		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P _{8,10}		> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05
11.	II стадія Kellgren/ Lawrence, n = 77	8,76 ± 2,62 [5,4; 14,6]	28,6 ± 8,35 [15,3; 42,2]	18,7 ± 4,71 [11,7; 25,2]	3,47 ± 1,25 [1,73; 5,95]
12.	III стадія Kellgren/ Lawrence, n = 64	7,73 ± 2,43 [4,86; 13,3]	21,4 ± 6,24 [15,4; 34,8]	14,6 ± 3,89 [10,2; 22,3]	2,92 ± 0,93 [1,91; 4,74]
P _{11,12}		< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,05

Примітка. *p < 0,001 між показниками (18—22 год) та (22—6 год).

дією денний, нічний, середньодобовий рівні екскреції 6-SMT та відношення «ніч/день» були на 11,8; 25,1; 21,9 та 15,6 % (p < 0,05) нижче, ніж у хворих з II стадією ОА.

Далі ми проаналізували особливості циркадіанного профілю екскреції 6-SMT у хворих на ОА залежно від клінічної форми захворювання. Виявилось, що у хворих з гонартрозом, поєднаним з коксартрозом, секреція мелатоніну в денний та нічний періоди пригнічувалась більш суттєво, ніж у хворих на ізольований гонартроз (табл. 2). Так, у хворих на гонартроз у поєднанні з коксартрозом денний, нічний та середньодобовий рівні екскреції 6-SMT були достовірно на 13,0; 13,2 та 13,1 % нижче, ніж у хворих на гонартроз, при цьому відношення 6-SMT «ніч/день» суттєво не відрізнялось. Аналіз рівня екскреції 6-SMT у хворих на ОА залежно від наявності синовііту не виявив значущих міжгрупових від-

мінностей показника у денний та нічний періоди також не реєструвалось відмінностей за відношенням «ніч/день». Очевидно, у хворих на ОА розвиток запальної реакції в суглобових тканинах не асоціюється з пригніченням секреції мелатоніну.

Виникає питання щодо частоти аберантної секреції мелатоніну у хворих на ОА. Тому на наступному етапі всі хворі були розподілені за рівнем середньодобової екскреції 6-SMT на три групи: з умовно нормальним рівнем показника — > 19,4 нг/мг креатиніну (> 25-го перцентилу групи контролю), гранично зниженим — 13,7—19,4 нг/мг креатиніну (в інтервалі від 5-го до 25-го перцентилу групи контролю) та низьким — < 13,7 нг/мг креатиніну (нижче 5-го перцентилу групи контролю). При ранжируванні за такими критеріями серед хворих на ОА виявилось 34 % осіб з умовно нормальним середньодобовим рів-

Таблиця 2. Циркадіанний профіль екскреції 6-сульфатоксимелатоніну у хворих на ОА залежно від клінічної форми захворювання (M ± σ, [95 % ДІ])

№	Характеристика групи	Екскреція 6-SMT, нг/мг креатиніну			
		18—22 год	22—6 год	Середньодобова	Відношення «ніч/день»
1.	Гонартроз, n = 94	8,67 ± 2,76 [5,4; 14,6]	26,5 ± 8,57 [15,4; 38,9]	17,6 ± 4,99 [11,3; 25,0]	3,23 ± 1,14 [1,71; 5,62]
2.	Гонартроз + коксартроз, n = 47	7,54 ± 2,00 [4,9; 10,9]	23,0 ± 7,09 [14,9; 34,8]	15,3 ± 4,00 [10,1; 21,8]	3,20 ± 1,16 [1,96; 5,39]
p _{1,2}		< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05
3.	Гонартроз без синовііту, n = 103	8,39 ± 2,50 [5,3; 13,6]	26,0 ± 7,64 [15,2; 36,4]	17,2 ± 4,42 [11,0; 24,0]	3,26 ± 1,12 [1,84; 5,03]
4.	Гонартроз із синовіітом, n = 38	8,01 ± 2,80 [5,1; 13,7]	23,6 ± 9,62 [15,6; 43,2]	15,8 ± 5,63 [10,5; 27,3]	3,10 ± 1,21 [1,87; 5,69]
p _{3,4}		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

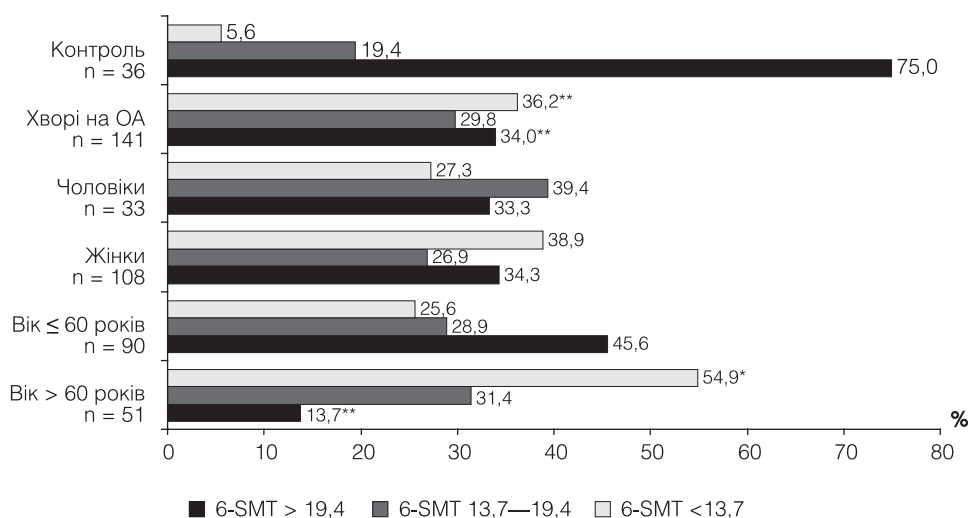
нем 6-SMT, що було в 2,2 раза нижчим, ніж у групі контролю (рис. 1). Частка хворих на ОА з низьким рівнем 6-SMT становила 36,2 %, що було у 6,46 раза вище, ніж у групі контролю. Статевий розподіл не виявив суттєвих відмінностей щодо частоти аберантних рівнів 6-SMT серед чоловіків та жінок з ОА. При розподілі хворих на ОА за віком виявилось, що серед пацієнтів віком > 60 років частка осіб з нормальним рівнем екскреції 6-SMT була в 3,32 раза нижче, а частка осіб з низьким рівнем екскреції 6-SMT у 2,14 раза вище, ніж серед осіб віком ≤ 60 років.

Виявилось, що серед хворих на ОА з тривалістю понад 10 років спостерігалась тенденція до підвищення частки осіб з низькими рівнями екскреції 6-SMT та зниження частки осіб з нормальними рівнями (рис. 2). Серед хворих на ОА III стадії частка осіб з нормальними рівнями 6-SMT була в 3,16 раза нижче, а частка осіб з

низькими рівнями 6-SMT, навпаки, в 2,88 раза вище, ніж серед хворих на ОА II стадії.

Аналіз частоти аберантних рівнів 6-SMT у хворих на ОА залежно від клінічної форми захворювання також виявив достовірні відмінності. Так, серед хворих на гонартроз із коксартрозом було лише 17 % осіб з нормальним рівнем екскреції 6-SMT, що достовірно (в 2,5 раза) нижче, ніж серед хворих на ізолюваний гонартроз.

Таким чином, серед хворих на ОА лише у третини осіб виявляються нормальні рівні екскреції 6-SMT, натомість зростає частка осіб з низькою екскрецією 6-SMT. Низькі показники екскреції 6-SMT частіше виявляються в осіб старше 60 років та осіб з III рентгенологічною стадією ОА. Середньодобовий рівень екскреції 6-SMT обернено корелює з віком ($r = -0,40$; $p < 0,001$) та менш тісно — з тривалістю захворювання ($r = -0,18$; $p < 0,05$).

**Рис. 1.** Частота аберантних показників середньодобової екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну) у хворих на ОА залежно від статі та віку

Примітка. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$, відносно частоти показника щодо попередньої групи (точний метод Фішера).

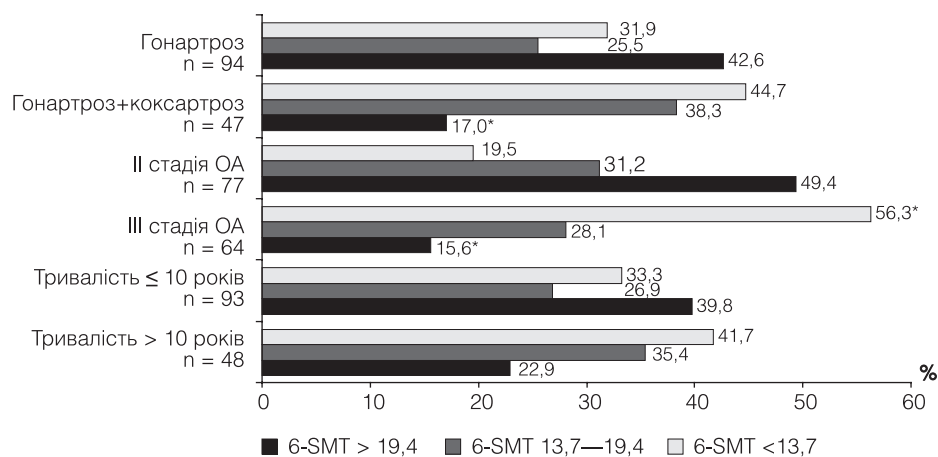


Рис. 2. Частота аберантних показників середньодобової екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну) у хворих на ОА залежно від тривалості, стадії клінічної форми захворювання

Примітка. * $p < 0,01$ відносно частоти показника щодо попередньої групи.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень, в яких було показано, що вік є важливою детермінантою пригнічення секреції мелатоніну [16, 19] та відомим немодифікованим патогенетичним чинником розвитку ОА [9, 12]. Наші результати підтверджують дотичність вік-асоційованого пригнічення секреції мелатоніну до формування патологічних змін у суглобах. Зауважимо, що показники екскреції 6-SMT у групі контролю узгоджувались із даними літератури щодо осіб цієї вікової категорії [15, 17].

Існує думка, що мелатонін може посилювати запальний процес у суглобах. Зокрема, в пацієнтів з ревматоїдним артритом відзначалось підвищення рівня нічної секреції мелатоніну, яке не корелювало з віком, статтю, тривалістю та активністю захворювання [2, 5]. Наявність синовііту у хворих на ОА в нашому дослідженні не асоціювалась із зростанням екскреції 6-SMT, і в цілому циркадіанний профіль показника був порівнянним з таким у хворих без синовііту. Слід зазначити, що наше дослідження мало певні обмеження — оскільки рівень екскреції 6-SMT у пацієнтів на ОА до розвитку синовііту не визначався, спрямованість змін секреції мелатоніну за цих умов залишається дискусійною.

Виявлене нами зниження екскреції 6-SMT у хворих на ОА свідчить про порушення циркаді-

анної продукції мелатоніну, що є потенційним чинником прогресування деструктивно-дистрофічних змін у суглобових тканинах.

Висновки

У хворих на ОА колінних суглобів ($n = 141$, 76,6 % жінок, середній вік ($58,4 \pm 7,91$) року) зареєстровано зниження середньодобового рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT) на 29,4 %, переважно за рахунок зниження нічного рівня 6-SMT (на 34,8 %) із зниженням співвідношення нічного та денного рівнів показника (на 27,1 %) відносно групи контролю ($p < 0,001$).

Особи з низькими показниками екскреції 6-SMT ($< 13,7$ нг/мг креатиніну) частіше виявлялись серед пацієнтів віком > 60 років (в 2,14 раза; $p < 0,01$) та пацієнтів з III стадією ОА (в 2,89 раза; $p < 0,01$). Середньодобовий рівень екскреції 6-SMT корелював з віком ($r = -0,40$; $p < 0,001$), тривалістю захворювання ($r = -0,18$; $p < 0,05$) і не асоціювався з наявністю синовііту.

Перспективи подальших досліджень. Порівняння циркадіанних ритмів продукції мелатоніну з циркадіанними ритмами продукції прозапальних медіаторів та маркерів деструкції суглобових тканин у хворих на ОА є перспективним напрямом подальших досліджень.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.В. Гуменюк, М.А. Станіславчук, Н.В. Заїчко; збір матеріалу — О.В. Гуменюк, Н.В. Заїчко; обробка матеріалу — О.В. Гуменюк, М.А. Станіславчук, Н.В. Заїчко; написання тексту — О.В. Гуменюк, Н.В. Заїчко; статистична обробка даних — О.В. Гуменюк, М.А. Станіславчук, Н.В. Заїчко; редагування тексту — М.А. Станіславчук.

Список літератури

1. Коляденко С.В., Станіславчук М.А. Мелатоніновий профіль і рівні ІЛ-8 та ІЛ-10 у хворих на фіброміалгію // Укр. ревматол. журн.— 2006.— № 1 (23).— С. 65—68.
2. Afkhamizadeh M., Sahebari M., Seyyed-Hoseini S.R. Morning melatonin serum values do not correlate with disease activity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study // *Rheumatol. Int.*— 2014.— N 34 (8).— P. 1145—1151. doi: 10.1007/s00296-013-2930-x
3. Altman R.D. Criteria for the classification of clinical osteoarthritis // *J. Rheumatology.*— 1991.— N 18 (Suppl. 27).— P. 10—12.
4. Arendt J. Assay of melatonin and its metabolites: results in normal and unusual environments // *J. Neural. Transm Suppl.*— 1986.— N 21.— P. 11—33.
5. Cutolo M. et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison // *Ann. Rheum. Dis.*— 2005.— N 64 (2).— P. 212—216. doi:10.1136/ard.2004.023416.
6. Cutolo M. et al. Melatonin influences interleukin-12 and nitric oxide production by primary cultures of rheumatoid synovial macrophages and THP-1 cells // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*— 1999.— N 876.— P. 246—254. doi: 10.1210/jcem-66-3-648
7. Galbo H., Kall L. Circadian variations in clinical symptoms and concentrations of inflammatory cytokines, melatonin, and cortisol in polymyalgia rheumatica before and during prednisolone treatment: a controlled, observational, clinical experimental study // *Arthritis. Res. Ther.*— 2016.— N 18 (1).— P. 174. doi:10.1186/s13075-016-1072-4.
8. Gossan N. et al. Ageing and osteoarthritis: a circadian rhythm connection // *Biogerontology.*— 2015.— N 16 (2).— P. 209—219. doi:10.1007/s10522-014-9522-3.
9. Greene M.A., Loeser R.F. Aging-related inflammation in osteoarthritis // *Osteoarthritis and cartilage.*— 2015.— N 23 (11).— P. 1966—1971. doi:10.1016/j.joca.2015.01.008.
10. Guo J.Y. et al. Melatonin inhibits Sirt1-dependent NAMPT and NFAT5 signaling in chondrocytes to attenuate osteoarthritis // *Oncotarget.* 2017. doi:10.18632/oncotarget.18356.
11. Hong Y. et al. Role of melatonin combined with exercise as a switch-like regulator for circadian behavior in advanced osteoarthritic knee // *Oncotarget.* 2017. doi:10.18632/oncotarget.19276.
12. Loeser R.F., Collins J.A., Diekmann B.O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis // *Nature reviews Rheumatology.*— 2016.— N 12 (7).— P. 412—420. Doi:10.1038/nrrheum.2016.65.
13. Markey S.P. et al. The correlation between human plasma melatonin levels and urinary 6-hydroxymelatonin excretion // *Clin. Chim. Acta.*— 1985.— N 150 (3).— P. 221—225.
14. Pei M., He F., Wei L., Rawson A. Melatonin enhances cartilage matrix synthesis by porcine articular chondrocytes // *J. Pineal. Res.*— 2009.— N 46(2).— P. 181—187. Doi:10.1111/j.1600-079X.2008.00646.x.
15. Peplonska B. et al. Night shift work characteristics and 6-sulfatoxymelatonin (MT6s) in rotating night shift nurses and midwives // *Occup. Environ. Med.*— 2012.— N 69 (5).— P. 339—346. doi: 10.1136/oemed-2011-100273.
16. Sack R.L. et al. Human melatonin production decreases with age // *J. Pineal Res.*— N 3 (4).— P. 379—388. doi: 10.1111/j.1600-079X.1986.tb00760.x.
17. Schernhammer E.S. et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and their correlations with lifestyle factors and steroid hormone levels // *J. Pineal Res.*— 2006.— N 40 (2).— P. 116—124. doi: 10.1111/j.1600-079X.2005.00285.x
18. Srinivasan V. et al. Immunomodulation by melatonin: its significance for seasonally occurring diseases // *Neuroimmunomodulation.*— 2008.— N 15 (2).— P. 93—101. doi: 10.1159/000148191.
19. Waldhauser F. et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1988.— N 66 (3).— P. 648—652.
20. Zhang W. et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis // *Ann Rheum Dis.*— 2010.— N 69 (3).— P. 483—489. doi:10.1136/ard.2009.113100.

О.В. Гуменюк, Н.А. Станіславчук, Н.В. Заичко

Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

Циркадианні ритми екскреції 6-сульфатоксимелатоніну с мочой у
больних остеоартрозом колінних сугавов

Цель работы — установить особенности циркадианних ритмов екскреції 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT) с мочой у больних остеоартрозом (ОА) колінних сугавов в зависимости от возраста, пола, длительности и стадии заболевания.

Материалы и методы. Обследован 141 больной ОА колінних сугавов (76,6 % женщины), в возрасте (58,4 ± 7,91) года, с длительностью заболевания (10,5 ± 6,50) года. У 33,3 % больних гонартроз сочетался с коксартрозом. Диагноз ОА устанавливали по критериям ACR (1991) и EULAR (2010). Содержимое 6-SMT в моче определяли при помощи набора 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann, Швеция).

Результаты и обсуждение. У больних ОА колінних сугавов регистрировалось снижение ночного и среднесуточного уровня екскреції 6-SMT (на 34,8 и 29,4 %), снижение соотношения екскреції «ночь/день» (на 27,1 %) относительно практически здоровых лиц (p < 0,001). Лица с низкими показателями екскреції 6-SMT (< 13,7 нг/мг креатинина) чаще оказывались среди пациентов в возрасте > 60 лет (в 2,14 раза; p < 0,01) и пациентов с III стадией ОА (в 2,89 раза; p < 0,01). Более выраженное снижение екскреції 6-SMT (на 13,0 %) обнаружилось у больних с сочетанием ОА колінних и тазобедренных сугавов. Уровень екскреції 6-SMT достоверно ассоциировался с возрастом больних и длительностью заболевания (r = -0,40; -0,18; p < 0,05) и не ассоциировался с наличием синовита.

Выводы. Снижение екскреції 6-SMT у больних ОА свидетельствует о нарушении циркадианних ритмов продукции мелатоніну и является потенциальным фактором прогресса деструктивно-дистрофических изменений в сугавных тканях.

Ключевые слова: остеоартроз, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, циркадианні ритми.

O.V. Humeniuk, M.A. Stanislavchuk, N.V. Zaichko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

The circadian rhythms of 6--Sulfatoxymelatonin urine excretion in patients with knee osteoarthritis

Objective – to establish the peculiarities of the circadian rhythms of 6-sulfatoxymelatonin (6-SMT) urine excretion in patients with knee osteoarthritis (OA) depending on age, gender, duration and stage of the disease.

Materials and method. Examinations involved 141 patients with knee OA (from them 76.6 % females), aged (58.4 ± 7.91) years with a disease duration of (10.5 ± 6.5) years. In 33.3 % of patients, gonarthrosis was combined with coxarthrosis. The OA was diagnosed based on ACR (1991) and EULAR (2010) criteria. The 6-SMT urine levels were measured with the use of 6-Sulfatoxymelatonin ELISA kit (Buhlmann, Sweden).

Results and discussions. The following results have been received for patients with the knee OA: decrease in the nocturnal and mid-day 6-SMT excretion levels (34.8 % and 29.4 %), decrease in the ratio of night / day excretion by 27.1 % compared to practically healthy subjects ($p < 0.001$) in patients with knee joint OA. The subjects with low 6-SMT excretion (creatinine < 13.7 ng/mg) were more common for patients over 60 (in 2.14 times, $p < 0.01$) and for patients with Stage III OA (in 2.89 times, $p < 0.01$). More pronounced decrease in 6-SMT excretion (by 13.0 %) was revealed in patients with combination of gonarthrosis and coxarthrosis. The level of 6-SMT excretion had statistically significant association with the age of patients and duration of the disease ($r = -0.40; -0.18, p < 0.05$) rather than with the synovitis diagnosis.

Conclusions. Decrease in 6-SMT excretion in OA patients suggests of a disturbance of the circadian rhythms of melatonin production and is a potential factor of progression of the destructive and dystrophic changes in the articular tissues.

Key words: osteoarthritis, melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, circadian rhythms.