

# ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛІВ, СИСТЕМИ ОКСИДАНТНО-ПРОТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ОЖИРІННЯМ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ З УРАХУВАННЯМ ГЕНОТИПІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ 10 (IL-10, C-592A) ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

**Ю.І. Сердулець**

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

## Ключові слова:

остеоартроз,  
абдомінальне  
ожиріння,  
цукровий діабет  
типу 2,  
артеріальна  
гіпертензія,  
ліпідний профіль,  
ген IL-10  
(rs1800872),  
цитокіни;  
оксидантний  
стрес, лікування.

Клінічна та  
експериментальна  
патологія Т.17, №2  
(64). С.79-86.

DOI:10.24061/1727-  
4338.XVII.2.64.2018.110

E-mail: int\_medicine  
@bsmu.edu.ua

**Мета роботи** - дослідити динаміку показників ліпідного та цитокінового профілів, системи оксидантно-протиоксидантного захисту у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією, ожирінням і цукровим діабетом 2 типу з урахуванням генотипів інтерлейкіну 10 (IL-10, C-592a) під впливом лікування

**Матеріал і методи.** Етап скринінгу пройшли 74 хворих на ОА із супутнім АО, АГ та ЦД 2 та 25 практично здорових осіб. Поліморфізм IL-10 (C-592A) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції, а при оцінюванні ефективності лікування брали до уваги наявність коморбідної патології.

**Результати.** Під впливом лікування вміст ЗХС та ХС ЛПНЩ після лікування достовірно зменшився у всіх хворих із генотипам гена IL-10 (C-592A), з вірогідною міжгруповою різницею показників із носіями AA та CA-генотипу IL-10 (C-592A). Встановлено, що вміст ТГ серед носіїв AA-генотипу після лікування був найвищим: так, порівняно з носіями CC-генотипу - на 29,3 % ( $p_{CC}=0,029$ ) та на 43,9% порівняно з носіями CA-генотипу ( $p=0,006$ ). Вміст ЛПНЩ достовірно зменшувався за наявності CC-генотипу у 1,27 рази ( $p=0,003$ ) та AA-генотипу - близько у двічі ( $p=0,0002$ ), з вірогідною міжгруповою різницею показників із носіями AA та CC-генотипу ( $p_{CC}=0,0001$ ) та CA-генотипу ( $p_{CA}=0,001$ ) IL-10 (C-592A). У пацієнтів із AA-генотипом після застосування комплексного лікування за призначення аторвастатину індекс атерогенності значно знижувався (у 1,66 рази,  $p=0,002$ ). Встановили вірогідне зниження активності показників оксидативного стресу (ефективніше у носіїв C-алеля гена IL-10 (C-592A)) та тлі невірогідного зростання протиоксидантного захисту, що не мало залежності від поліморфних варіантів гена IL-10 (rs1800872). Концентрація прозапального цитокіну IL-18 у хворих на остеоартроз зменшувалась у носіїв CC-генотипу на 25,6%, CA-генотипу - на 18,58%, AA-генотипу - на 15,37% ( $p>0,05$ ). А вміст протизапального IL-10, навпаки, зріс - на 11,69%, 18,0% та 23,08% ( $p>0,05$ ), відповідно. Під впливом лікування встановили незначне підвищення позаклітинного матричного білка матриліну 3: у носіїв CC-генотипу на 4,4%, CA-генотипу - на 13,5% та AA-генотипу - на 13,8% ( $p>0,05$ ).

**Висновки.** Після проведеного лікування покращення показників ліпідного профілю у носіїв AA-генотипу було найбільш суттєвим.

## Ключевые слова:

остеоартроз,  
абдоминальное  
ожирение,  
сахарный диабет  
типу 2,  
артериальная  
гипертензия,  
липидный  
профиль, ген IL-  
10 (rs1800872);  
цитокины,  
оксидантный  
стресс, лечение.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЕЙ, СИСТЕМЫ ОКСИДАНТНО-ПРОТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С УЧЕТОМ ГЕНОТИПОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА 10 (IL - 10, C - 592A) ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ

**Ю.И. Сердулець**

**Цель работы** - исследовать динамику показателей липидного и цитокінового профілей, системы оксидантно-протиоксидантной защиты у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией, ожирением и сахарным диабетом 2 типа с учетом генотипов интерлейкина 10 (IL - 10, C - 592a) под влиянием лечения.

**Материал и методы.** Этап скрининга прошли 74 больных ОА с сопутствующим АО, АГ и СД 2 и 25 практически здоровых лиц. Полиморфизм IL-10 (C-592a) определяли методом полимеразной цепной реакции, а при оценивании эффективности лечения принимали во внимание наличие коморбидной патологии.

**Результаты.** Под влиянием лечения содержимое ОХС и ХС ЛПНП после лечения достоверно уменьшилось у всех больных из генотипом гена IL-10 (C-592A), с вероятной межгрупповой разницей показателей у носителей AA та CA-генотипа IL-10 (C-592A). Определено, что содержание ТГ у носителей AA-генотипа после лечения был самым высоким: так, при сравнении с носителями CC-генотипа - на 29,3 % ( $p_{CC}=0,029$ ) и на 43,9% сравнительно с носителями CA-генотипа ( $p=0,006$ ). Содержание ЛПНП достоверно уменьшался при наличии CC-генотипа у 1,27 раза ( $p=0,003$ ) и AA-генотипа - приблизительно вдвое ( $p=0,0002$ ), с вероятной межгрупповой разницей показателей с носителями AA та CC-генотипа ( $p_{CC}=0,0001$ ) и CA-генотипа ( $p_{CA}=0,001$ ) IL-10 (C-592A). У пациентов с AA-генотипом после применения комплексного лечения при назначении аторвастатина индекс атерогенности значительно уменьшался (в 1,66 раза,  $p=0,002$ ). Установили достоверное уменьшение активности показателей оксидативного стресса (эффективные у носителей C-аллеля гена IL-10 (C-592A)) на фоне увеличения показателей антиоксидантной защиты, что не имело зависимости от полиморфных вариантов гена IL-10 (rs1800872). Концентрация провоспалительного цитокина IL-18 у больных на остеоартроз уменьшалась у носителей CC-генотипа на 25,6%, CA-генотипа - на 18,58%, AA-генотипа - на 15,37% ( $p>0,05$ ). А содержание противовоспалительного IL-10 наоборот вырос - на 11,69%, 18,0% и 23,08% ( $p>0,05$ ), соответственно. Под влиянием лечения установили небольшое увеличение внеклеточного матричного белка матрилина-3: у носителей CC-генотипа на 4,4%, CA-генотипа - на 13,5% и AA генотипа - на 13,8% ( $p>0,05$ ).

**Выводы.** После проведенного лечения улучшение показателей липидного профиля у носителей AA-генотипа было более существенным.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №2 (64), С.79-86.

#### DYNAMICS OF INDICATORS OF LIPID AND CYTOKINE PROFILES, SYSTEM OF OXIDANT AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION, OBESITY AND TYPE 2 DIABETES CONSIDERING GENOTYPES OF INTERLEUKIN 10 (IL-10, C-592A) UNDER THE INFLUENCE OF TREATMENT

J.I.Serdulets

**Purpose.** To study the dynamics of indicators of lipid and cytokine profiles, system of oxidant and antioxidant protection in patients with osteoarthritis in combination with arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes considering genotypes of interleukin 10 (IL-10, C-592a) under the influence of treatment.

**Material and methods.** The stage of screening was passed through by 74 patients with OA, AH and D 2 and 25 practically healthy individuals. Polymorphism IL-10 (C-592A) was determined by polymerase chain reaction, and when evaluating the effectiveness of treatment, the presence of comorbid pathology was taken into account.

**Results.** Under the influence of treatment, the content of total cholesterol and LDL cholesterol after treatment significantly decreased in all patients with genotypes IL-10 gene (C-592A), with the possible intergroup difference in the indices with carriers of AA and CA-genotype IL-10 (C-592A). It was found that the TG (triacylglycerols) content among the carriers of the AA-genotype after treatment was the highest: so in comparison with carriers of the CC-genotype - by 29,3% ( $p_{CC}=0,029$ ) and 43,9% compared with carriers of the CA-genotype ( $p=0,006$ ). The content of LDL cholesterol significantly decreased in the presence of the CC-genotype by 1.27 times ( $p=0.003$ ) and the AA-genotype - about twice ( $p=0.0002$ ), with the possible intergroup difference between the AA and CC-genotype carriers ( $p_{CC}=0.0001$ ) and the CA-genotype ( $p_{CA}=0.001$ ) IL-10 (C-592A). In patients with the AA-genotype after the application of complex treatment prescribing atorvastatin, the index of atherogenicity decreased significantly (1.66 times,  $p=0.002$ ). The probable decrease in the activity of oxidative stress indicators was established (more effective in carriers of the C-allele of the IL-10 gene (C-592A)) against a background of an unlikely increase in antioxidant defense that did not depend on polymorphous variants of the IL-10 gene (rs1800872). The concentration of proinflammatory cytokine IL-18 in patients with osteoarthritis decreased by 25.6% in the CC-genotype carriers, by 18.58% in the CA-genotype, by 15.37% in the AA-genotype ( $p>0.05$ ). The content of anti-inflammatory IL-10, on the contrary, increased by 11.69%, 18.0% and 23.08% ( $p>0.05$ ), respectively. Under the influence of treatment, an insignificant increase in the extracellular matrix protein matrilin 3 was observed: in the carriers of the CC-genotype by 4.4%, in the CA-genotype - by 13.5%, and in the AA

#### Key words:

osteoarthritis; abdominal obesity, diabetes type 2, arterial hypertension, lipid profile, IL-10 gene (rs1800872), cytokines, oxidant stress, treatment.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №2 (64). P.79-86.

genotype - by 13.8% ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** After the treatment, the improvement of lipid profiles in the AA-genotype carriers was the most significant.

### Вступ

Основними цільовими ефектами під час лікування хворих на остеоартроз (ОА) є зменшення больового синдрому, запальних процесів, сповільнення дегенерації хрящової тканини.

Розкриття молекулярних механізмів деградації хряща та уточнення причин, що призводять до персистуючого запалення безпосередньо у тканинах суглоба, стало підставою для розробки не тільки симптомомодифікуючих (швидкодіючих), але й структурномодифікуючих (повільнодіючих) препаратів, що активно впливають на перебіг і темпи подальшого прогресування захворювання [1, 2], зокрема на тлі супутньої патології. Завдяки своїм плейотропним властивостям статини сьогодні застосовуються для лікування багатьох захворювань.

Термін плейотропія передбачає вплив препарату на декілька мішеней, які запускають різні біохімічні процеси в організмі. Статини впливають на ендотелій за допомогою збільшення синтезу монооксиду нітрогену, виявляють протизапальну дію, яка здійснюється завдяки зниженню синтезу прозапальних цитокінів та С-реактивного білка, а також антиішемічний та протіоксидантний ефекти [3].

Плейотропний ефект статинів має також й імуносупресивну дію, запобігання розвитку остеопорозу шляхом збільшення синтезу кістковоутворюючого білка фактора 2 росту і проліферації фібробластів.

Потенційно статини можуть бути використані як засоби проти прогресування ОА, що досягається інгібуванням синтезу цитокінів та металопротеаз.

Результати багатьох досліджень [4] засвідчують про те, що статини, окрім гіполіпідемічної активності, виявляють протизапальну, антипроліферативну і антиагрегантну активність, демонструють спроможність до поліпшення еластичних властивостей ендотелію судин і знижують процеси гіперкоагуляції, підвищують скоротливу здатність міокарда лівого шлуночку і регулюють діяльність автономної нервової системи [3].

Доведено, що застосування статинів ефективно нормалізує роботу ендотеліальної NOS, що ініціює непрямої протизапальний ефект як в судинній стінці, так і в суглобовому хрящі і субхондральній кістці. У Роттердамському дослідженні показано зменшення рентгенологічних змін в колінних суглобах при ОА під впливом статинів. Однак при цьому клініко-функціональні прояви суглобового синдрому не оцінювались [5]. Адаже в дослідженнях науковців доведено безпосередній руйнівний вплив порушень ліпідного обміну на суглобовий хрящ [6].

### Мета роботи

Дослідити динаміку показників ліпідного та цитокінового профілів, системи оксидантно-протіоксидантного захисту у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ), ожирінням (АО) і цукро-

вим діабетом (ЦД) 2 типу з урахуванням генотипів інтерлейкіну 10 (IL-10, C-592a) під впливом лікування.

### Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 74 хворих на ОА із супутнім АО, АГ та ЦД 2, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Середній вік пацієнтів становив  $58,03 \pm 14,91$  року, а тривалість захворювання була в межах від 5 до 32 років ( $15,52 \pm 6,25$  року). Серед обстежених було 78,38 % (58) жінок та 21,62 % (16) чоловіків. До групи контролю залучено 25 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Діагноз ОА встановлювали на основі скарг, анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень згідно з діагностичними критеріями наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 "Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом" та American College of Rheumatology (ACR, 1991).

Клінічне обстеження пацієнтів містило аналіз скарг, збір анамнезу, фізикальний огляд та оцінку антропометричних показників: зросту, маси тіла, окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС), визначення індексу маси тіла (ІМТ) за співвідношенням маси до зросту (м), піднесеного у квадрат, також співвідношення ОТ/ОС. Відповідно до загальноприйнятих критеріїв при визначенні  $ОТ > 94$  см у чоловіків та  $> 80$  см у жінок констатовано абдомінальне ожиріння. Згідно з індексом Кетле, діагноз "ожиріння" встановлювали хворим за  $ІМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$  [7].

Діагноз АГ верифіковано згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 р. та рекомендаціями Української асоціації кардіологів, 2012 [8] та Європейського товариства гіпертензії і кардіології (ESC, ESH, 2013, 2016) [9, 10].

Діагноз ЦД встановлювали згідно з наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118. Верифікацію ЦД 2-го типу проводили на основі "Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2-го типу" (2012) [11].

Геному ДНК для молекулярно-генетичного дослідження 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 C-592A гена IL-10 (rs1800872) [12] використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів ("Metabion", Німеччина) із застосуванням комерційного набору Dream Taq Green PCR Master Mix (фірми "Thermo Scientific", США) в ампліфікаторі "FlexCycler BU" (Analytik Jena, Німеччина). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК (амплікони) гена IL-10 підлягали гідро-

літичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції AflIII ("New England BioLabs", Великобританія) та RsaI ("Thermo Scientific", США) відповідно. Реакцію рестрикції ділянки гена IL-10 (C-592A) здійснювали протягом 12 годин також при температурі 37 С [13]. Стан рестрикційних фрагментів гена IL-10 (C-592A) аналізували в 3% агарозному гелі (агароза фірми "Cleaver Scientific", Великобританія) з додаванням бромистого етидію. Для оцінки розміру отриманих рестрикційних фрагментів вносили в гель маркер молекулярних мас GeneRuler 50 bp DNA Ladder ("Thermo Scientific", США) та проводили візуалізацію за допомогою транслюмінатора. Обробку отриманого зображення електрофоретичних смуг виконували із використанням комп'ютерної програми Vitran та архівували.

Ліпідний профіль у хворих на ОА досліджували через аналіз вмісту у плазмі загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ), а також холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), триацилгліцеролів (ТГ), із подальшим розрахунком коефіцієнта атерогенності (КА) у хворих на ОА та контрольній групі. За популяційну норму ліпідів вважали показники, що відповідали вітчизняним рекомендаціям [14, 15, 16], європейським та загальносвітовим стандартам (ESC, ESH, 2013; АНА/ACC/TOS, 2013) : брали до уваги наявність коморбідних станів - ОЖ, АГ, ЦД 2: за ЗХС- $<4,5$  ммоль/л для осіб високого серцево-судинного ризику (ССР),  $<4,0$  ммоль/л для осіб вкрай 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" КА для осіб до 30 років приймали  $<2,5$  ум.од., старше 30 років  $<3,5$  ум.од.

Основну частину статистичного аналізу було проведено з використанням програм "Statistica 7.0" (SPSS) та Microsoft Excel 2007. Вірогідність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням двовибіркового t-критерію Student або U-критерію Wilcoxon-Mann-Whitney (при нерівномірному розподілі); для залежних вибірок - парного t-критерію Student або t-критерію Wilcoxon, відповідно. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Базове стандартне лікування остеоартрозу проводили згідно з Протоколом МОЗ України №263 (розділ "Ревматологія"), яке містило застосування НПЗП (мелоксикам, 15 мг/добу - ін'єкційно чи per os, або диклофенак, 150 мг/добу ін'єкційно чи per os, рідше - німесулід, 200 мг/добу, в саше). За відсутності ознак синовіїту використовували хондропротектори з вмістом хондроїтину сульфату натрію 500 мг, глюкозаміну гідрохлорид 500 мг ("Артифлекс плюс" ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна) по 1 таблетці тричі на добу впродовж 3 місяців, препарати кальцію (Кальцемін-сільвер, "Контракт Фармакал Корпорейшн", США для "Байер Консьюмер Кер АГ", Швейцарія.) по 1 таблетці двічі на добу.

Враховуючи наявність супутньої патології, а саме АГ, АО та ЦД 2, пацієнтам запропоновано до базисної терапії включити антигіпертензивну терапію, статини

та метаболічну терапію (з метою ефективності лікування супутньої патології).

Для контролю АГ призначали інгібітори АПФ: лізиноприл ("Лізиноприл" - ТОВ "Авант", м. Київ, Україна) у дозі 5-10 мг на добу в 2 прийоми, чи еналаприл ("Енап®" - КРКА, д.д., Ново место, Словенія) у дозі 2,5-20 мг на добу в 2 прийоми, чи раміприл ("Раміприл" - Blufarma industry Farmasyutika, SA, Португалія) у дозі 5-10 мг на добу в 2 прийоми.

За призначеним лікуванням хворих розподілили на групи з урахуванням поліморфних варіантів гена IL-10 (C-592A): пацієнти з СС-генотипом - 39 осіб, з СА-генотипом - 28 осіб та АА-генотипом гена IL-10 (C-592A) - 7 пацієнтів. На тлі базової терапії усі хворі отримували аторвастатин ("Аторіс" - ПАТ НВЦ "Боршагівський ХФЗ" 20 мг 1 р на день (пацієнти з АА-генотипом 40 мг 1 р на день), упродовж 3 місяців під контролем функціональних проб печінки) та L-аргініну ("Тівортін"-ЮРІЯ ФАРМ) внутрішньовенно краплинно у дозі 100 мл розчину препарату на добу, з подальшим переходом на L-аргініну аспартату 200 мг 3 р на добу, упродовж 1 місяця.

### Результати та їх обговорення

Аналіз змін ліпідного обміну під впливом лікування хворих на остеоартроз з урахуванням генотипів гена IL-10 (C-592A) наведено в таблиці 1.

Вміст ЗХС та ХС ЛПНЩ після лікування достовірно зменшився у всіх хворих із генотипом гена IL-10 (C-592A), з вірогідною міжгруповою різницею показників із носіями АА та СА-генотипу IL-10 (C-592A).

Встановлено, що вміст ТГ серед носіїв АА-генотипу після лікування був найвищим: так, порівняно з носіями СС-генотипу - на 29,3 % ( $p_{CC}=0,029$ ) та на 43,9% порівняно з носіями СА-генотипу ( $p=0,006$ ).

Вміст ЛПНЩ достовірно зменшувався за наявності СС-генотипу у 1,27 раза ( $p=0,003$ ) та АА-генотипу - близько у двічі ( $p=0,0002$ ), з вірогідною міжгруповою різницею показників із носіями АА та СС-генотипу ( $p_{CC}=0,0001$ ) та СА-генотипу ( $p_{CA}=0,001$ ) IL-10 (C-592A). Натомість показники ХС ЛПДНЩ змінювалися незначно з вірогідною міжгруповою різницею показників із носіями АА та СС-генотипу ( $p_{CC}=0,039$ ). Показники ХС ЛПВЩ мали тенденцію до зростання у всіх пацієнтів.

У пацієнтів із АА-генотипом після застосування комплексного лікування за призначення аторвастатину індекс атерогенності значно знижувався (у 1,66 раза,  $p=0,002$ ). Щодо інших генотипів, то зміни були невірогідними.

Результати активності оксидативного стресу та системи протиоксидантного захисту у хворих на остеоартроз із ожирінням та ЦД 2 типу після лікування з урахуванням генотипів гена IL-10 (C-592A) наведені в табл. 2.

У динаміці лікування спостерігали зменшення вмісту малонового альдегіду в еритроцитах (МА (ер)) хворих із СС-генотипом- на 12,12 % ( $p=0,0001$ ), СА-генотипом - на 16,11 % ( $p=0,217$ ) та 7,42 % ( $p=0,43$ ) у власників АА-генотипу. На тлі зниження МАер пропорційно зменшувався і рівень МАпл - на 18,28 % і 18,85%

Таблиця 1

Зміни вмісту ліпідів під впливом лікування у хворих на остеоартроз із урахуванням генотипів гена IL-10 (C-592A), M±m

Показники	Контроль	Генотипи гена IL-10 у хворих					
		CC, n=39		CA, n=28		AA, n=7	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХС, ммоль/л	4,56 ±0,33	5,58 ±0,31	4,37 ±0,21 p=0,0018	5,78 ±0,29	4,35 ±0,25 p=0,0005	6,40 ±0,41	3,75 ±0,35 p=0,0005
ТГ, ммоль/л	0,83 ±0,15	1,26 ±0,32	1,09 ±0,09 p=0,610	1,32 ±0,52	0,98 ±0,1 p=0,52	1,69 ±0,11	1,41 ±0,11 p=0,078 p <sub>CC</sub> =0,029 p <sub>CA</sub> =0,006
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,83 ±0,24	3,35 ±0,16	2,63 ±0,17 p=0,003	3,23 ±0,32	2,69 ±0,23 p=0,17	3,63 ±0,32	1,81 ±0,07 p=0,0002 p <sub>CC</sub> =0,0001 p <sub>CA</sub> =0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,46 ±0,13	1,42 ±0,09	1,45 ±0,07 p=0,79	1,38 ±0,11	1,42 ±0,07 p=0,76	1,22 ±0,07	1,30 ±0,01 p=0,28
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,47 ±0,06	0,51 ±0,11	0,49 ±0,04 p=0,86	0,53 ±0,23	0,46 ±0,06 p=0,76	0,79 ±0,07	0,65 ±0,28 p=0,63 p <sub>CC</sub> =0,039
КА, у.о.	2,23 ±0,35	2,75 ±0,13	2,38 ±0,14 p=0,056	2,78 ±0,71	2,39 ±0,17 p=0,59	3,13 ±0,17	1,89 ±0,26 p=0,002

Примітки: 1. ЗХС - загальний холестерол; ХС ЛПВЩ / ЛПНЩ/ЛПДНЩ - холестеролліпопротеїнів високої / низької / дуже низької щільності; ТГ - триацилгліцероли; КА - коефіцієнт атерогенності.

2. p - вірогідність різниць до і після лікування за кожним показником та генотипом; p<sub>CC</sub> - вірогідність різниць показників із носіями CC-генотипу гена IL-10 (C-592A); p<sub>CA</sub> - вірогідність різниць показників із носіями CA-генотипу IL-10 (C-592A).

Таблиця 2

Зміни активності оксидативного стресу та антиоксидантного захисту у сироватці хворих на остеоартроз під впливом лікування з урахуванням генотипів гена IL-10 (C-592A), M±m

Показники	Конт- роль	Генотипи гена IL-10 у хворих					
		CC, n=39		CA, n=28		AA, n=7	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МДА плазми, мкмоль/л	3,36 ±0,22	3,30 ±0,21	2,79 ±0,13 p=0,029	3,72 ±0,11	3,13 ±0,2 p=0,02	4,13 ±0,34	3,6 ±0,51 p=0,41
МДА еритроцитів, мкмоль/л	9,43 ±0,11	9,53 ±0,19	8,5 ±0,22 p=0,0001	10,09 ±1,07	8,69 ±0,34 p=0,217	9,12 ±0,62	8,49 ±0,46 p=0,43
ВГ, ммоль/л	0,74 ±0,05	0,59 ±0,10	0,65 ±0,03 p=0,567	0,63 ±0,08	0,71 ±0,02 p=0,336	0,69 ±0,10	0,73 ±0,39 p=0,92
ГП, нмоль ВГ/хв*г гемоглобіну	215,61 ±16,20	255,68 ±13,65	242,9 ±13,5 p=0,517	249,91 ±21,40	220,94 ±10,75 p=0,23	248,90 ±18,75	228,4 ±11,75 p=0,374
ГСТ, нмоль ВГ/хв*г гемоглобіну	80,96 ±7,56	129,39 ±10,25	110,5 ±4,5 p=0,311	135,54 ±25,90	120,5 ±6,43 p=0,58	146,0 ±12,34	138,1 ±7,21 p=0,59 p <sub>CC</sub> =0,0002

Примітки: 1. МДА - малоновий діальдегід; ВГ - відновлений глутатіон; ГП - глутатіонпероксидаза; ГСТ - глутатіон-S-трансфераза.

2. p - вірогідність різниць до і після лікування за кожним показником та генотипом; p<sub>CC</sub> - вірогідність різниць показників із носіями CC-генотипу гена IL-10 (C-592A); p<sub>CA</sub> - вірогідність різниць показників із носіями CA-генотипу IL-10 (C-592A).

( $p < 0,05$ ), відповідно із тенденцією до зменшення у носіїв АА-генотипу - 14,72% ( $p > 0,05$ ).

Оцінюючи показники протиоксидантного захисту в крові після лікування, ми встановили незначне зростання рівнів відновленого глутатіону (ВГ) у носіїв СС-генотипу гена ІІ-10 (С-592А) - на 9,68%, СА-генотипу - на 11,27%, АА-генотипу - на 5,8% ( $p > 0,05$ ). Показник ГП, навпаки, знижувався у процесі лікування, однак статистично незначимо - на 5,26%, 13,11% та 8,98% ( $p > 0,05$ ), відповідно. Активність глутатіон-S-трансферази також мала тенденцію до зниження під впливом терапії: у носіїв СС-генотипу гена ІІ-10 (С-592А) - на 17,09%, СА-генотипу - на 12,48%, АА-генотипу - на 5,72% ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, під впливом проведеного лікування встановили вірогідне зниження активності показників оксидативного стресу (ефективніше у носіїв С-алеля гена ІІ-10 (С-592А)) та тлі невірогідного зростання протиоксидантного захисту, що не мало залежності від поліморфних варіантів гена ІІ-10 (rs1800872).

Під впливом терапії концентрація прозапального цитокіну ІІ-18 у хворих на остеоартроз зменшувалась у носіїв СС-генотипу на 25,6%, СА-генотипу - на 18,58%, АА-генотипу - на 15,37% ( $p > 0,05$ ). А вміст протизапального ІІ-10, навпаки, зріс - на 11,69%, 18,0% та 23,08% ( $p > 0,05$ ), відповідно (табл. 3).

Під впливом лікування встановили незначне підви-

Таблиця 3

**Зміни вмісту інтерлейкінів 10, 18 та матриліну 3 у сироватці крові під впливом лікування у хворих на остеоартроз з урахуванням генотипів гена ІІ-10 (С-592А),  $M \pm m$**

Показники	Контр-роль	Генотипи гена ІІ-10 у хворих					
		СС, n=39		СА, n=28		АА, n=7	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІІ-18, пг/мл	180,91 ±15,45	219,60 ±54,71	174,8 ±68,8 p=0,612	217,73 ±83,12	183,62 ±55,45 p=0,734	181,60 ±41,29	157,4 ±18,18 p=0,602
ІІ-10, пг/мл	14,14 ±2,12	12,91 ±1,70	14,62 ±1,57 p=0,98	8,47 ±1,25	10,33 ±1,47 p=0,339	8,0 ±1,76	10,4 ±1,96 p=0,381
МАТН3, нг/мл	43,54 ±11,27	42,11 ±15,03	44,06 ±5,16 p=0,90	37,02 ±13,32	42,81 ±7,95 p=0,710	38,60 ±19,35	44,8 ±13,26 p=0,796

Примітка. р – вірогідність різниць до і після лікування за кожним показником та генотипом; рсс – вірогідність різниць показників із носіями СС-генотипу гена ІІ-10 (С-592А); рса – вірогідність різниць показників із носіями СА-генотипу ІІ-10 (С-592А).

щення позаклітинного матричного білка матриліну 3: у носіїв СС-генотипу на 4,4%, СА-генотипу - на 13,5% та АА-генотипу - на 13,8% ( $p > 0,05$ ). Отримана позитивна тенденція змін МАТН3 під впливом лікування, на нашу думку, опосередковано засвідчує зростання його експресії також і у хрящовій тканині, вказує на правильність обраної терапевтичної тактики і потребує віддалених динамічних спостережень.

### Висновки

1. У лікуванні хворих на остеоартроз необхідно враховувати наявність коморбідної патології та поліморфізм гена ІІ-10 (С-592А).

2. Застосування на тлі базисної терапії, у хворих на наявності виявленого поліморфізму гену поліморфізм гена ІІ-10 (С-592А), аторвастатину в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією, ожирінням і цукровим діабетом 2 типу з корекцією дози з АА-генотипом гена ІІ-10 (С-592А) покращує показники ліпідного спектру ( $p < 0,05$ ), цитокінового профілю та сприяє зниженню проявів оксидативного стресу.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективним залишається пошук нових персоналізованих підходів до лікування остеоартрозу у хворих у поєднанні з артеріальною гіпертензією, ожирінням і цукровим діабетом 2 типу з урахування поліморфізму генів.

### Список літератури

1. Журавльова ЛВ, Олійник МО. Хворобомодифікуюче лікування остеоартрозу у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Буковинський медичний вісник. 2015;19(4):66-70.
2. Танас ОВ, Хухліна ОС. Динаміка показників цитокінового та оксидантного гомеостазу при лікуванні діабетом у пацієнтів з остеоартрозом та коморбідними захворюваннями. Вісник проблем біології і медицини. 2014;2(3):241-4.
3. Корж ІВ. Застосування аторвастатину в лікуванні хворих на остеоартроз, що поєднується з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Вісник проблем біології і медицини. 2013;2(2):123-7.
4. Clockaerts S, Van Osch GJ, Bastiaansen-Jenniskens YM, Verhaar JA, Van Glabbeek F, Van Meurs JB, et al. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):642-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200092
5. Hofman A, Breteler MMB, Tikka-Kleemola P, Janssen HLA, Krestin GP, Kuipers EJ, et al. The rotterdam study: 2010 objectives and design update. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(9):553-72. doi: 10.1007/s10654-009-9386-z
6. Zachariah JP, Quiroz R, Enserro D, Andersson C, Keaney JF Jr, Sullivan LM, et al. Association of Parental Obesity and Diabetes Mellitus With Circulating Adipokines in Nonobese Nondiabetic Offspring. [Internet]. *JAMA.* 2017[cited 2018 May 22];6:e004973. Available from: <http://jama.ahajournals.org/content/6/7/e004973> doi: 10.1161/JAMA.116.004973
7. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 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* [Internet]. 2014[cited 2018 May 22];129(25 Suppl 2):S102-40. Available from: [http://circ.ahajournals.org/content/129/25\\_suppl\\_2/S102](http://circ.ahajournals.org/content/129/25_suppl_2/S102) doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
8. Свіщенко ЄП, Баргій АЕ, Єна ЛМ, Коваленко ВМ, Коваль Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №2 (64)

CM, Mellina IM, et al. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік). Артеріальна гіпертензія. 2012;18(1):96-152.

9.2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:894-9.

10.Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.

11.Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу. Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 [Інтернет]. Київ: МОЗ України, 2012[цитовано 2018 Тра 22]. Доступно: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20121221\\_1118.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1118.html)

12.Sydorchuk LP, Serdulets YuI, Fediv OI, Havrysh LO, Teleki YaM, Sydorchuk AR, et al. The polymorphism of Matrilin-3 (rs77245812) and interleukin-10 (rs1800872) Genes in osteoarthritis patients with arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus. *Archives of the Balkan Medical Union* [Internet]. 2017[cited 2018 May 22];52(4):422-9. Available from: <http://umbalk.org/wp-content/uploads/2017/12/08.THE-POLYMORPHISM-OF-MATRILIN-3-RS77245812.pdf>

13. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. *Physiol Rev.* 2006;86(2):515-81. doi: 10.1152/physrev.00024.2005

14.Мітченко ОІ, Луцай МІ, Свіщенко ЄП, Сіренко ЮМ, Маньковський БМ, Ковальова ОМ, та ін. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. [Інтернет]. Київ; 2011[цитовано 2018 Тра 22]. 48 с. Доступно: [http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/guidelines\\_dyslipid\\_2011\\_new.pdf](http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/guidelines_dyslipid_2011_new.pdf)

15.Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в частині профілактики серцево-судинних захворювань. Наказ МОЗ України № 564 від 13.06.2016 [Інтернет]. Київ; 2016[цитовано 2018 трав 22]. Доступно: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20160613\\_0564.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160613_0564.html)

16. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Hoes Catriona S. Jennings Ulf Landmesser Terje R. Pedersen. 2016 ESC/EAS Joint Guidelines on Management of Dyslipidemia. *European Heart Journal.* 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272

## References

1.Zhuravlova LV, Oliinyk MO. Khvorobomodyfikuiuche likuvannia osteoartroz u patsiientiv iz suputnim tsukrovym diabetom 2-ho typu [Disease-modifying treatment of osteoarthritis in patients with concomitant diabetes mellitus type 2]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk.* 2015;19(4):66-70. (in Ukrainian).

2.Tanas OV, Khukhlina OS. Dynamika pokaznykiv tsytokinovoho ta oksydantnoho homeostazu pry likuvanni diatsereinom u patsiientiv z osteoartrozom ta komorbidnymy zakhvoriuvanniamy [Dynamics of indicators of cytokine and oxidative homeostasis in the treatment of diacerein in patients with osteoarthritis and comorbid diseases]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2014;2(3):241-4. (in Ukrainian).

3.Korzh IV. Zastosuvannia atorvastatynu v likuvanni khvorykh na osteoartroz, scho poiednuet'sia z arterial'noiu hipertenziiu ta ozhyrinniam [The use of atorvastatin in the treatment of patients with osteoarthritis, which is associated with arterial hypertension and obesity]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2013;2(2):123-7. (in Ukrainian).

4.Clockaerts S, Van Osch GJ, Bastiaansen-Jenniskens YM, Verhaar JA, Van Glabbeek F, Van Meurs JB, et al. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):642-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200092

5.Hofman A, Breteler MMB, Tikka-Kleemola P, Janssen HLA, Krestin GP, Kuipers EJ, et al. The rotterdam study: 2010 objectives

and design update. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(9):553-72. doi: 10.1007/s10654-009-9386-z

6.Zachariah JP, Quiroz R, Enserro D, Andersson C, Keane JF Jr, Sullivan LM, et al. Association of Parental Obesity and Diabetes Mellitus With Circulating Adipokines in Nonobese Nondiabetic Offspring. [Internet]. *JAHA.* 2017[cited 2018 May 22];6:e004973. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/content/6/7/e004973> doi: 10.1161/JAHA.116.004973

7.Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 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* [Internet]. 2014[cited 2018 May 22];129(25 Suppl 2):S102-40. Available from: [http://circ.ahajournals.org/content/129/25\\_suppl\\_2/S102](http://circ.ahajournals.org/content/129/25_suppl_2/S102) doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee

8.Svischenko YeP, Bahrii AE, Yena LM, Kovalenko VM, Koval' SM, Mellina IM, et al. Arterial'na hipertenzija. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh (2012 rik) [Arterial hypertension. Updated and Adapted Clinical Invention based on Evidence (2012)]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2012;18(1):96-152. (in Ukrainian).

9.2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:894-9.

10.Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.

11.Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу [On Approving and Implementation of Medical-Technological Documents on the Standardization of Medical Aids in Type 2 Diabetes]. *Nakaz MOZ Ukrainy № 1118 vid 21.12.2012.* [Internet]. Kyiv; 2016[tsytovano 2018 trav 22]. Dostupno: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20121221\\_1118.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1118.html) (in Ukrainian).

12. Sydorchuk LP, Serdulets YuI, Fediv OI, Havrysh LO, Teleki YaM, Sydorchuk AR, et al. The polymorphism of Matrilin-3 (rs77245812) and interleukin-10 (rs1800872) Genes in osteoarthritis patients with arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus. *Archives of the Balkan Medical Union* [Internet]. 2017[cited 2018 May 22];52(4):422-9. Available from: <http://umbalk.org/wp-content/uploads/2017/12/08.THE-POLYMORPHISM-OF-MATRILIN-3-RS77245812.pdf>

13.Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. *Physiol Rev.* 2006;86(2):515-81. doi: 10.1152/physrev.00024.2005

14.Mitchenko OI, Lutai MI, Svischenko YeP, Sirenko YuM, Man'kovs'kyi BM, Koval'ova OM, et al. Dyslipidemii: diahnostyka, profilyaktyka ta likuvannia. Metodychni rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy 2011 r. [Dislipidemia: diagnosis, prevention and treatment. Methodical recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine 2011] [Internet]. Kyiv; 2011[tsytovano 2018 Tra 22]. 48 s. Dostupno: [http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/guidelines\\_dyslipid\\_2011\\_new.pdf](http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/guidelines_dyslipid_2011_new.pdf) (in Ukrainian).

15.Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy v chastyni profilyaktyky sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan' [On approval and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care in the part of prevention of cardiovascular diseases]. *Nakaz MOZ Ukrainy № 564 vid 13.06.2016* [Internet]. Kyiv; 2016[tsytovano 2018 trav 22]. Dostupno: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20160613\\_0564.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160613_0564.html) (in Ukrainian).

16.Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Hoes Catriona S. Jennings Ulf Landmesser Terje R. Pedersen. 2016 ESC/EAS Joint Guidelines on Management of Dyslipidemia. *European Heart Journal.* 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272

**Відомості про авторів:**

Сердулець Ю.І. - аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

**Сведения об авторах:**

Сердулець Ю.И. - аспирант кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

**Information about authors:**

Serdulets Yu.I.- post-graduate department of internal medicine and infectious diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

*Стаття надійшла до редакції 15.04.2018*

*Рецензент – доц. Н.П.Григор'єва*

*© Ю.І.Сердулець, 2018*

---