

ОСТЕОАРТРОЗ: ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ КРІЗЬ ПРИЗМУ ХРОНОПАТОЛОГІЇ ТА ХРОНОМЕДИЦИНИ

О.П. Микитюк

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Метою роботи є аналіз сучасних літературних даних щодо добових варіацій клінічної симптоматики остеоартрозу, хроноорганізації хрящової тканини в нормі і патології, оцінка взаємозв'язку між аспектами патогенезу, клінічними проявами та віддаленими наслідками прогресування захворювання з позицій хрономедицини.

Висновки. Остеоартроз характеризується широким спектром молекулярних порушень у нетиповий для проведення клінічних рутинних аналізів час - період відпочинку, вечірньо-нічні години. Увагу клініцистів слід звертати не лише на ефективне усунення больового синдрому та хондропroteкцію, але й на виявлення і корекцію системних проявів десинхронозу, профілактику розвитку метаболічного синдрому і запобігання появі коморбідної патології.

Ключові слова: остеоартроз, десинхроноз, больовий синдром, інсомнія.

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №3 (65), Ч.2.-С.168-172.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.177

E-mail: oksanam@gmail.com

ОСТЕОАРТРОЗ: ВГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ХРОНОПАТОЛОГИИ И ХРОНОМЕДИЦИНЫ

О.П. Микитюк

Целью работы стал анализ современных литературных данных касательно суточных вариаций клинической симптоматики остеоартроза, хроноорганизации хрящевой ткани в норме и патологии, оценка взаимосвязи между аспектами патогенеза, клиническими проявлениями и отдаленными последствиями с позиций хрономедицины.

Выводы. Остеоартроз характеризуется широким спектром молекулярных нарушений в нетипичное для проведения клинических рутинных анализов время - период отдыха, вечерне-ночные часы. Внимание клиницистов следует обращать не только на эффективную элиминацию болевого синдрома и хондропroteкцию, но и на выявление, коррекцию системных проявлений десинхроноза, профилактику развития метаболіческого синдрома и предупреждение появления коморбідной патологии.

Ключевые слова: остеоартроз, десинхроноз, болевой синдром, инсомния.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №3 (65), Ч.2.- С.168-172.

OSTEOARTHRITIS: VIEW ON THE PROBLEM THROUGH THE PRISM OF CHRONOPATHOLOGY AND CHRONOMEDICINE

О.П. Микитюк

Abstract. Analysis of the modern literature data concerning daily variations of clinical symptoms of the osteoarthritis, chronoorganization of cartilage tissue in health and pathology, estimation of interrelations between pathogenesis aspects, clinical manifestations and remote consequences from the position of chronomedicine was the aim of the review paper.

Conclusions: osteoarthritis is characterized by the wide spectrum of molecular violations manifesting in atypical for routine clinical testing time - resting period, evening-night hours. Attention of clinicians should be driven not only on effective removal of the pain syndrome and chondroprotection, but on detection and correction of systemic signs of jet-leg, prophylaxis of metabolic syndrome development and comorbid pathology prevention.

Key words: osteoarthritis, desynchronosis, pain syndrome, insomnia.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №3 (65),P.2.- P.168-172.

Вступ

Остеоартроз (ОА) - дегенеративне вік-асоційоване поліетіологічне захворювання суглобів, із прогресуючою деструкцією суглобових хрящів, морфофункціональними змінами тканин (кістка, синовія, зв'язки), яка супроводжується стійким вираженим больовим синдромом, обмеженням рухливості аж до інвалідизації хворих. ОА - найбільш часте захворювання великих суглобів у країнах Європи, яке вражає значний відсоток

популяції і є причиною значних витрат бюджетних коштів на симптоматичну терапію, яка, однак, не усуває причини захворювання [1]. Незважаючи на активний науковий пошук ефективних терапевтичних засобів та широкий спектр хондропroteкторів, ефективних ліків для зупинки прогресування ОА не знайдено, що визначає доцільність глибокого вивчення різних аспектів генезу та прогресування захворювання.

Мета роботи

Аналізувати сучасні літературні дані щодо добових варіацій клінічної картини ОА, вивчення відомостей щодо хроноорганізації хрящової тканини в нормі і патології, оцінка взаємозв'язку між аспектами патогенезу, клінічними проявами та віддаленими наслідками прогресування захворювання з позицій хрономедицини.

Основна частина

На даний час, за статистикою, майже третина людей у світі після 60 років мають клінічні прояви і понад половина - радіологічні ознаки ОА [2]. Згідно з нашими спостереженнями у період 2004-2017 рр., понад 80% хворих на ОА мають надлишкову масу тіла (індекс маси тіла ІМТ 25.0-29.9 кг/м², з них 40% страждають на тучність (ІМТ 30.0-39.9 кг/м²), і близько 10% надзвичайно тучні (ІМТ понад 40 кг/м²). Асоціація ОА з надлишковою масою тіла є визначальним чинником коморбідності: переважна більшість хворих на первинний ОА мають ознаки гіперліпідемії і супутні захворювання серцево-судинної системи (понад 75%), порушення толерантності до глюкози (близько 20%), тобто компоненти метаболічного синдрому (МС).

Майже 50-річний досвід фундаментальних досліджень клінічної картини ОА підтверджує існування добових та сезонних варіацій клінічних та лабораторних параметрів у хворих із запальними та дегенеративними розладами опорно-рухового апарату. Ряд дослідників (Job-Deslandre, 1987; Bellamy 1990; Levi, 1993; G. Labreque, 1995 та ін.) паралельно відзначили, що максимально виражені больові відчуття їх турбували пацієнтів із прогресуючим ОА суглобів нижніх кінцівок у вечірні години - між 21.00 (кінець "активного" періоду доби) і 2.00. У переважній більшості хворих мав місце лише один пік інтенсивності болю за добу, і максимальні відчуття скутості та обмеження рухів збігалися у часі з періодом відчуття болю. Біль у суглобах у вечірньо-нічні години розцінений як високоспецифічний для ОА і навіть включений окремим підпунктом до опитувальника WOMAC (Індекс Остеоартриту університетів Онтаріо та МакМастер), за яким оцінюють важкість перебігу захворювання та ефективність лікування.

Добові варіації болю не є наслідком суб'єктивної оцінки хворими, оскільки підтверджуються синхронними змінами біохімічних показників за ОА [3]. Біологічні ритми процесів вільнорадикальної модифікації макромолекул, стан антиоксидантного захисту, колагеноліз характеризуються повною перебудовою добової організації - з утратою циркадіанної періодичності, зростанням амплітуди та зсувом пікових значень на інший проміжок доби. Максимальні біохімічні альтерації (високий вміст продуктів вільнорадикальної модифікації ліпідів, білків; вищий вміст компонентів сполучної тканини - сіалових кислот і гексозамінів; зниження активності/вмісту антиоксидантів) відзначають у вечірньо-нічний час, тобто потенційний період спокою, за якого в нормі мала б проявитися синтетично-репаративна активність хрящової тканини, спрямована на репарацію набутих за день мікроушкоджень. Така часова дезорганізація порушує діяльність адаптивних ме-

ханізмів, що виражається у посиленні напруженості регуляторних систем, зниженні функціонального резерву тканин [1].

Що визначає періодичність біохімічних процесів на рівні суглоба? У 2006 році вперше продемонстровано наявність автономного периферійного біологічного годинника у хондроцитах. Ідентифіковано наявність ряду хроногенів у хрящовій тканині за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції, зокрема гену годинника CLOCK, Per1 і Per2, періодична експресія яких запускає 24-годинний цикл біохімічно-молекулярних процесів [4,5]. Ген CLOCK є механочутливим, тобто його експресію регулює механічне перевантаження та мікротравматизація. Важлива участь CLOCK-гена в регуляції вільнорадикального статусу.

У нормі циркадіанний профіль транскрипції хряща є сталим. Понад 4% усіх генів хондроцитів експресуються ритмічно, з них більшість є тканинспецифічними. На початку фази спокою активуються транскрипти екстрацелюлярного матриксу (фібрилін, ламінін, колагени, нетрин) та близько половини конститутивних протеаз, задачею яких є ефективна репарація та тканинне ремодельовання. Максимальна активність проліферації та репарації припадає на середину фази спокою організму.

Як за старіння хряща, так і на ранніх стадіях розвитку ОА змінюється експресія базового транскрипційного фактора біологічного годинника BMAL1 хондроцитами. Ритмічна зміна вмісту BMAL1 у нормі є диригентом оркестру генів, які визначають гомеостаз хрящової тканини, охоплюючи каскади, які відповідають за анаболізм, катаболізм і запуск апоптозу. Втрата періодичності BMAL1 [6] супроводжується перебудовою метаболізму хондроцита у бік активації катаболізму, наступною дезорганізацією транскрипції хроногенів Nr1d1, Dbp, Rora, і E4bp4, лавиноподібним порушенням фосфорилування ряду транскрипційних молекул і зменшенням експресії Sox9, Acan, and Col2a1, що визначають синхронний синтез компонентів міжклітинного матриксу [7]. Гіперпродукція реактогенних форм кисню, вища активність протеолізу, зокрема колагенолізу в організмі у атиповий час (вночі), коли основні природні ресурси, спрямовані на компенсацію зазначених явищ у денний час, вичерпані, а нові, в силу патогенетичних особливостей захворювання (надмірне споживання в умовах запалення, десинхроноз) не утворилися, зменшує шанси репарації на успіх. З часом такі перебудови біологічних ритмів показників закріплюються організмом і формують новий хронобіологічний фенотип-маску.

На ранніх стадіях захворювання важливим чинником розвитку симптоматики та біохімічних змін у вечірній час є циркадіанна варіабельність схильності до розвитку запальної реакції. Так, синтез медіаторів судинної фази запалення (гістамін, брадикінін) має добову залежність. Описаний циркадіанний ритм простагландину E2 у плазмі та хрящі щурів із вищим вмістом та чутливістю тканин до нього в обідньо-вечірні години. Мікроциркуляція у місці розвитку запальної реакції впливає на ритми інтенсивності її розвитку: периферій-

ний кровообіг виражений вночі і найнижчий вранці [3]. Плазмові рівні та інтерлейкін-1 β -продукуюча здатність моноцитів людей максимальні з настанням сну. Останній, у свою чергу, пригнічує експресію генів, що кодуєть антиоксидантні ферменти, і таким чином зменшує загальний антиоксидантний потенціал клітин. Одним із ефектів Інтерлейкіну-1 β у хрящі є нівелювання циркадіанної періодичності експресії генів *Cry1-luc* і *PER2::LUC*, що стримують надлишкову експресію факторів катаболізму хрящової тканини [8]. Вміст туморнекротизуючого фактору у крові здорових людей виявляє два піки - о 7.30 і 13.30, але секреція його прогресивно збільшується з віком. Чутливість хряща до факторів росту у вечірньо-нічний час найменша, а вміст, приміром, інсуліноподібного фактора росту - незначний увечері і максимальний у ранкові години.

Антиноцицептивна система теж організована ритмічно. Ендогенні опіоїдні пептиди мають циркадіанний ритм в плазмі й мозку: пікові значення β -ендорфіну та енкефалінів спостерігають наприкінці фази спокою і на початку активності. Показано, що анальгетична властивість плацебо має теж добові коливання: так, при застосуванні його під час больового синдрому у денний час (9.00-21.00), можна досягти полегшення у 25% випадків і збільшити поріг больової чутливості у здорових осіб до 30%. Проте при застосуванні вночі плацебо не справляє жодного анальгетичного ефекту. У підсумку, больова чутливість людини у нічний час здебільшого вища за таку ж у денний [3].

Значна вираженість больового синдрому у вечірньо-нічний час, неспроможність відволіктися на соціальні задачі (родичі та сусіди відпочивають) спричиняють наступну проблему хворих на ОА: важкість в ініціації та підтримці сну.

Яке ж значення для прогресування ОА має нічний сон? Біологічне старіння саме по собі асоційоване з нічними розладами сну та сонливістю вдень, які перебігають на фоні змін продукції прозапальних інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлин- α [1]. Доведено, що з розладами сну у старшій віковій групі асоційоване порушення секреції мелатоніну. На початкових стадіях десинхронозів суттєво зростають рівні β -ендорфіну, що спричиняє ейфоріє-подібні стани з недооцінкою ситуації і схильністю до фізичних та психічних перевантажень. Інсомнія призводить до зменшення секреції кортизолу на другий день; синхронізатора периферійного біологічного годинника, це з часом призводить до повної дезорганізації внутрішніх метаболічних процесів як ще одного з проявів старіння.

Показано, що ОА і хронічна інсомнія - паралельно існуючі стани [2], які погіршують перебіг один одного синергічно (гірший сон супроводжується посиленням ноцицепції; сильніший біль значніше порушує сон). Розлади сну, що супроводжують нічний больовий синдром, є суттєвою причиною порушення якості життя за ОА [9]: значніші розлади сну корелювали з більшою кількістю суглобів, уражених ОА, важчим перебігом ОА, особливо колінних суглобів, гіршою самооцінкою свого стану, зниженням фізичного функціонування, гіршою працездатністю, депресією, погіршен-

ням соціальної активності [10,11].

Дослідження електроенцефалограм різних когорт пацієнтів виявило, що персистуючий біль, характерний для ОА, порушує різні фази сну (подовжує засинання, робить сон у всі фази нестійким аж до періодичного пробудження, спричиняючи фрагментацію сну та порушення його архітектоники в цілому з переважанням фази повільного сну [12], супроводжується втратою відновлюючого ефекту нічного відпочинку на ранок та розвитком хронічної втоми. Вагоме дослідження, проведене у США у 2003 році, виявило, що у віці старше 55 років 72% пацієнтів скаржилися на порушення сну і періодичні пробудження, 15% - скорочення нічного сну менше 6 год на добу, 18% - на сонливість удень, 29% зазначали погану якість сну, безсоння турбувало 56% опитаних [11]. У віці після 65 років проблеми зі сном на фоні больового синдрому турбували 89% популяції, відсотковий склад по кожній вищезазначеній формі розладу сну подвоювався. Пацієнти, неспроможні подолати біль та заснути, штучно подовжують фотоперіод: включають світло, шукаючи ліки; телевізор (комп'ютер), намагаючись відволіктися, тощо.

Доведено, що клінічно значиме купування больового синдрому за ОА із досягненням нічного сну тривалістю принаймі 6,5 годин визначає достовірно кращий прогноз у піврічному проміжку часу [13]. Радикальне усунення вогнища болю - ендопротезування - повністю коригує порушення сну, депресивність та втому упродовж 3-4 місяців після операції, що вказує на користь стійкої асоціації між больовим синдромом та інсомнією за ОА.

Чим ще небезпечне безсоння у хворих на ОА? Штучне подовження фотоперіоду хворими з безсонням замикає вадне коло, адже доведено [14], що воно саме по собі здатне стати триггером до розвитку раннього ОА навіть у молодому віці. Порушення циркадіанної ритмічності сприяє прогресуванню ОА [15]: за тривалішого фотоперіоду в експерименті спостерігають пригнічення акумуляції протеогліканів, індукцію експресії ферментів, що відповідають за деградацію міжклітинного матриксу і пригнічення анаболічних медіаторів за експериментальних умов. Ці ефекти охоплюють активацію сигнальних каскадів PKC & ERK-RUNX2/NF κ B та β -катенінового, стимуляцію матриксової металопротеази-13 (колагенази), агреканаз (ADAMTS-4,5,9 (відповідають за розщеплення агреканів матриксу хряща), пригнічення тканинного інгібітора металопротеаз-3, трансформуючого фактора росту- β [16] і транскрипційного фактора SOX-9 (відповідальний за синтез колагену), модифікацію каскаду антиоксидантного захисту (білки Gclc і Gstm1), та генів, пов'язаних із апоптозом Xіар у хондроцитах дослідних тварин, які страждають на тривалий десинхроноз та індукцію фенотипу хряща, типового для ОА.

Навіть короткотривала (декілька тижнів) експозиція до малоінтенсивного освітлення у нічний час здатна "перезавантажити" функціонування біологічного годинника - як центрального, на рівні супрахіазматичних ядер, так і периферійного, на рівні експресії генів і регуляторних білків периферійними тканинами. Клітини

периферійних органів, задіяні у контролі метаболізму - печінка, жирова тканина, м'язи - підлаштовуючись, змінюють експресію цілої мережі хроногенів, унаслідок чого сотні тканиноспецифічних біохімічних процесів змінюють свою часову організацію [17]. Освітлення суттєвої інтенсивності у нічний час може призводити з часом до порушення синхронізації циркадіанних ритмів за рахунок стійкого зниження рівня циркулюючого мелатоніну і переустановки циркадіанного пейсмейкера в супрахізматичних ядрах. Триваліший десинхроноз супроводжується системними ефектами: змінами харчової поведінки і надмірним приростом маси тіла [18]. Ризик розвитку метаболічного синдрому - як у цілому, так і окремих його компонентів (артеріальна гіпертензія, ожиріння, порушення толерантності до глюкози і зміни опорно-рухового апарату), прямо пропорційний до кількості років систематичної експозиції до інверсних або подовжених режимів освітлення [15]. Надлишкова маса тіла для хворих на ОА є вкрай небажаною: зумовлена метаболічними чинниками та підтримується за рахунок вимушеної гіподинамії в умовах обмеження функціонування уражених суглобів, складнощів пересування тощо, вона є фактором додаткового механічного перевантаження суглобів активації механочутливих генів хондроцитів, що обумовлюють гіперактивність катаболізму.

Характерним для МС є стан низькомолекулярного системного запалення, з вищим вмістом у крові С-реактивного білка, прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 β та -6, -18); і адипокінів (лептин, резистин), схильністю до прогресування гіперліпемії [19]; усі зазначені явища за десинхронозу достовірно посилюються [20]. Кожен з вищеперечислених медіаторів сам по собі здійснює внесок у прогресування ОА на молекулярному рівні. Так, лептин активує RhoA/ROCK/LIMK/коліфін-каскад, що призводить до дезорганізації цитоскелету хондроцитів і зміни їх фенотипу у бік гіпертрофії з подальшою ініціацією апоптозу та значно індукує синтез матричних металопротеаз-1, -3 та -13, поглиблюючи хондродеструкцію. У здорових людей рівні та добова періодичність синтезу лептину адипоцитами тонко регулюються циркадіанним осцилятором, визначаючи добову синхронізацію та оптимізацію метаболізму [21]; проте при десинхронозах цей зв'язок втрачається, розвивається лептинорезистентність і зумовлені нею порушення в організмі. Очевидно, що розвиток синдрому десинхронозу, "зсуву фаз" є важливою ланкою розвитку і прогресування ОА, індуктором появи коморбідності та ускладнень.

Висновки

Хрящ суглобів - динамічна структура з власною часовою організацією. ОА - патологія, яку раніше вважали локальним хронічним дегенеративним процесом на рівні суглобів, характеризується широким спектром молекулярних порушень у нетиповий для проведення клінічних рутинних аналізів час - період відпочинку, вечірньо-нічні години. Увагу клініцистів слід звертати не лише на ефективне усунення больового синдрому та хондропротекцію, але й на виявлення і корекцію сис-

темних проявів десинхронозу, профілактику розвитку метаболічного синдрому і приєднання коморбідної патології.

Список літератури

- Gossan N, Boot-Handford R, Meng QJ. Ageing and osteoarthritis: a circadian rhythm connection. *Biogerontology*. 2015;16(2):209-19. doi: 10.1007/s10522-014-9522-3
- Spira AP, Runko VT, Finan PH, Kaufmann CN, Bounds SC, Liu L et al. Circadian rest/activity rhythms in knee osteoarthritis with insomnia: a study of osteoarthritis patients and pain-free controls with insomnia or normal sleep. *Chronobiol Int*. 2015;32(2):242-7. doi: 10.3109/07420528.2014.965314
- Пішак ОВ, Волошин ОІ, Микитюк ОП, Арич ГІ, Малкович НМ. Порушення хроноритмів метаболічних процесів при остеоартрози і подагри та патогенетичні аспекти лікування: монографія. Вишніця: Черемош; 2010. 215 с.
- Kanbe K, Inoue K, Xiang C, Chen Q. Identification of clock as a mechanosensitive gene by large-scale DNA microarray analysis: downregulation in osteoarthritic cartilage. *Mod Rheumatol*. 2006;16(3):131-6. doi: 10.1007/s10165-006-0469-3
- Dudek M, Meng QJ. Running on time: the role of circadian clocks in the musculoskeletal system. *Biochem J*. 2014;463(Pt 1):1-8. doi: 10.1042/BJ20140700
- Gossan N, Zeef L, Hensman J, Hughes A, Bateman JF, Rowley L, et al. The circadian clock in murine chondrocytes regulates genes controlling key aspects of cartilage homeostasis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2334-45. doi: 10.1002/art.38035
- Dudek M, Gossan N, Yang N, Im HJ, Ruckshanthi JP, Yoshitane H, et al. The chondrocyte clock gene Bmal1 controls cartilage homeostasis and integrity. *J Clin Invest*. 2016;126(1):365-76. doi: 10.1172/JCI82755
- Guo B, Yang N, Borysiewicz E, Dudek M, Williams JL, Li J, et al. Catabolic cytokines disrupt the circadian clock and the expression of clock-controlled genes in cartilage via an NF κ B-dependent pathway. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1981-8. doi: 10.1016/j.joca.2015.02.020
- Frangé C, Hachul H, Tufik S, Andersen ML. Circadian rhythms, insomnia and osteoarthritis pain. *Chronobiol Int*. 2015;32(9):1323-4. doi: 10.3109/07420528.2015.1082482
- Gillingham SJ, Alvi F, Lovell ME. The effect of increasing age on nocturnal joint pain in patients about to undergo hip or knee joint arthroplasty. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;50(1):34-5. doi: 10.1016/j.archger.2009.01.006
- Abad VC, Sarinas PS, Guilleminault C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev*. 2008;12(3):211-28. doi: 10.1016/j.smrv.2007.09.001
- Frangé C, Hachul H, Tufik S, Andersen ML. Circadian rhythms, insomnia and osteoarthritis pain. *Chronobiol Int*. 2015;32(9):1323-4. doi: 10.3109/07420528.2015.1082482
- Salwen JK, Smith MT, Finan PH. Mid-Treatment Sleep Duration Predicts Clinically Significant Knee Osteoarthritis Pain reduction at 6 months: Effects From a Behavioral Sleep Medicine Clinical Trial. *Sleep [Internet]*. 2017[cited 2018 Jul 22];40(2):zsw064. Available from: <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1093/sleep/zsw064&route=6> doi: 10.1093/sleep/zsw064
- Huang C, Liu J, Xia C, Hu Y. Effects of melatonin on expression of bone morphogenetic protein 2 and interleukin 1 β in articular cartilage of rat with osteoarthritis. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2010;24(9):1082-7.
- Gnocchi D, Bruscalupi G. Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications. *Biology (Basel)*. 2017;6(10):5. doi: 10.3390/biology610010
- Akagi R, Akatsu Y, Fisch KM, Alvarez-Garcia O, Teramura T, Muramatsu Y, et al. Dysregulated circadian rhythm pathway in human osteoarthritis: NR1D1 and BMAL1 suppression alters TGF- β signaling in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(6):943-51. doi: 10.1016/j.joca.2016.11.007
- Briançon-Marjollet A, Weissenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:25. doi: 10.1186/s13098-015-0018-3
- Fonken LK, Aubrecht TG, Meléndez-Fernández OH, Weil ZM, Nelson RJ. Dim Light at Night Disrupts Molecular Circadian

Rhythms and Affects Metabolism. *J Biol Rhythms*. 2013;28(4): 262-71. doi: 10.1177/0748730413493862

19. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos FJL, et al. Obesity. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17034.

20. Kim SW, Jang EC, Kwon SC, Han W, Kang MS, Nam YY, et al. Night shift work and inflammatory markers in male workers aged 20-39 in a display manufacturing company. *Ann Occup Environ Med*. 2016;28:48. doi: 10.1186/s40557-016-0135-y

21. Albrecht U. The circadian clock, metabolism and obesity. *Obes Rev*. 2017;18(Suppl. 1):25-33. doi: 10.1111/obr.12502

References

1. Gossan N, Boot-Handford R, Meng QJ. Ageing and osteoarthritis: a circadian rhythm connection. *Biogerontology*. 2015;16(2):209-19. doi: 10.1007/s10522-014-9522-3

2. Spira AP, Runko VT, Finan PH, Kaufmann CN, Bounds SC, Liu L et al. Circadian rest/activity rhythms in knee osteoarthritis with insomnia: a study of osteoarthritis patients and pain-free controls with insomnia or normal sleep. *Chronobiol Int*. 2015;32(2):242-7. doi: 10.3109/07420528.2014.965314

3. Pishak OV, Voloshyn OI, Mykytiuk OP, Arych HI, Malkovych NM. Porushennia khronorytmiv metabolichnykh protsesiv pry osteoartrozi i podahri ta patohenetychni aspekty likuvannia [Chronic disorders of metabolic processes in osteoarthritis and gout and pathogenetic aspects of treatment]: monohrafiia. *Vyzhnytsia: Cheremosh*; 2010. 215 p. (in Ukrainian).

4. Kanbe K, Inoue K, Xiang C, Chen Q. Identification of clock as a mechanosensitive gene by large-scale DNA microarray analysis: downregulation in osteoarthritic cartilage. *Mod Rheumatol*. 2006;16(3):131-6. doi: 10.1007/s10165-006-0469-3

5. Dudek M, Meng QJ. Running on time: the role of circadian clocks in the musculoskeletal system. *Biochem J*. 2014;463(Pt 1):1-8. doi: 10.1042/BJ20140700

6. Gossan N, Zeef L, Hensman J, Hughes A, Bateman JF, Rowley L, et al. The circadian clock in murine chondrocytes regulates genes controlling key aspects of cartilage homeostasis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2334-45. doi: 10.1002/art.38035

7. Dudek M, Gossan N, Yang N, Im HJ, Ruckshanthi JP, Yoshitane H, et al. The chondrocyte clock gene Bmal1 controls cartilage homeostasis and integrity. *J Clin Invest*. 2016;126(1):365-76. doi: 10.1172/JCI82755

8. Guo B, Yang N, Borysiewicz E, Dudek M, Williams JL, Li J, et al. Catabolic cytokines disrupt the circadian clock and the expression of clock-controlled genes in cartilage via an NFκB-dependent pathway. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1981-8. doi: 10.1016/j.joca.2015.02.020

9. Frange C, Hachul H, Tufik S, Andersen ML. Circadian

rhythms, insomnia and osteoarthritis pain. *Chronobiol Int*. 2015; 32(9):1323-4. doi: 10.3109/07420528.2015.1082482

10. Gillingham SJ, Alvi F, Lovell ME. The effect of increasing age on nocturnal joint pain in patients about to undergo hip or knee joint arthroplasty. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;50(1):34-5. doi: 10.1016/j.archger.2009.01.006

11. Abad VC, Sarinas PS, Guilleminault C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev*. 2008;12(3):211-28. doi: 10.1016/j.smrv.2007.09.001

12. Frange C, Hachul H, Tufik S, Andersen ML. Circadian rhythms, insomnia and osteoarthritis pain. *Chronobiol Int*. 2015;32(9):1323-4. doi: 10.3109/07420528.2015.1082482

13. Salwen JK, Smith MT, Finan PH. Mid-Treatment Sleep Duration Predicts Clinically Significant Knee Osteoarthritis Pain reduction at 6 months: Effects From a Behavioral Sleep Medicine Clinical Trial. *Sleep [Internet]*. 2017[cited 2018 Jul 22];40(2):zsw 064. Available from: <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1093/sleep/zsw064&route=6> doi: 10.1093/sleep/zsw064

14. Huang C, Liu J, Xia C, Hu Y. Effects of melatonin on expression of bone morphogenetic protein 2 and interleukin 1beta in articular cartilage of rat with osteoarthritis. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2010;24(9):1082-7.

15. Gnocchi D, Bruscalupi G. Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications. *Biology (Basel)*. 2017;6(10):5. doi: 10.3390/biology6010010

16. Akagi R, Akatsu Y, Fisch KM, Alvarez-Garcia O, Teramura T, Muramatsu Y, et al. Dysregulated circadian rhythm pathway in human osteoarthritis: NR1D1 and BMAL1 suppression alters TGF-β signaling in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25(6):943-51. doi: 10.1016/j.joca.2016.11.007

17. Briancçon-Marjollet A, Weissenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:25. doi: 10.1186/s13098-015-0018-3

18. Fonken LK, Aubrecht TG, Meléndez-Fernández OH, Weil ZM, Nelson RJ. Dim Light at Night Disrupts Molecular Circadian Rhythms and Affects Metabolism. *J Biol Rhythms*. 2013;28(4):262-71. doi: 10.1177/0748730413493862

19. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos FJL, et al. Obesity. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17034.

20. Kim SW, Jang EC, Kwon SC, Han W, Kang MS, Nam YY, et al. Night shift work and inflammatory markers in male workers aged 20-39 in a display manufacturing company. *Ann Occup Environ Med*. 2016;28:48. doi: 10.1186/s40557-016-0135-y

21. Albrecht U. The circadian clock, metabolism and obesity. *Obes Rev*. 2017;18(Suppl. 1):25-33. doi: 10.1111/obr.12502

Відомості про авторів:

Микитюк О.П. - к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Сведения об авторах:

Микитюк О.П. - к.мед.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Information about authors:

Mykytyuk O.P. - PhD, associated professor at Department of Propedeutics of Internal Disease, HSEE of the Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Стаття надійшла до редакції 7.06.2018

Рецензент – проф. І.А. Пlesh

© О.П.Микитюк, 2018