

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

Вінницький національний
 медичний університет
 ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: остеоартроз,
 галектин-3, інтерлейкін-1,
 хрящовий олігомерний
 матриксний протеїн,
 циркадіанні ритми.

ЦИРКАДІАННИЙ ПРОФІЛЬ РІВНІВ ГАЛЕКТИНУ-3, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β ТА ХРЯЦЦОВОГО ОЛІГОМЕРНОГО МАТРИКСНОГО ПРОТЕЇНУ В КРОВІ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

Досліджено циркадіанний профіль рівня галектину-3 в сироватці крові у хворих на остеоартроз (ОА) колінних суглобів та оцінено його зв'язок із циркадіанними змінами рівнів інтерлейкіну (ІЛ)-1 β та хрящового олігомерного матриксного протеїну (СОМР) у крові. Встановлено, що у хворих на ОА відбувається значиме підвищення рівня галектину-3 у сироватці крові порівняно з практично здоровими особами. Рівень галектину-3 не виявляє циркадіанного характеру, на відміну від рівнів ІЛ-1 β (зростає в нічний період) та СОМР (знижується в нічний період). Більш високі рівні (в 1,6–1,7 раза) галектину-3 реєстрували у хворих на ОА ІІІ стадії та за наявності синовіту. Підвищення рівня галектину-3 корелювало з віком і тривалістю ОА, але більш сильно асоціювалося з підвищенням рівнів СОМР та ІЛ-1 β у крові. Підвищення рівня галектину-3 в сироватці крові є маркером прогресування запальних та деструктивних змін у суглобах у хворих на ОА.

ВСТУП

Остеоартроз (ОА) — мультиетіологічне захворювання синовіальних суглобів дегенеративно-запального характеру з прогресуючим ураженням хрящів, ремоделюванням епіфізів та формуванням остеофітів, з подальшою стійкою деформацією суглобів [1, 5]. На ранніх етапах зміни в суглобових тканинах можуть підлягати зворотному розвитку, однак виявити ОА-трансформацію хряща на початкових етапах складно. В окремих роботах виявлена значна циркадіанна варіабельність маркерів деструктивно-дистрофічних та запальних змін у суглобах, зокрема рівнів у крові хрящового олігомерного матриксного протеїну (СОМР) [3, 12], маркерів обміну колагену ІІ типу [14], інтерлейкіну (ІЛ)-1 β [6]. Нещодавно встановлено, що чутливим маркером імунозапальних змін у суглобах є високий рівень галектину-3 у крові [8, 10]. Родина галектинів регулює продукцію цитокінів, клітинну адгезію, запалення, апоптоз, фіброгенез [8], дотична до механізмів старіння та дегенерації хрящової тканини [15, 16]. Клініко-патогенетичне значення галектину-3 та його зв'язок з іншими маркерами суглобової деструкції у хворих на ОА остаточно не з'ясовані.

Мета роботи — дослідити циркадіанний профіль рівня галектину-3 у хворих на ОА колінних суглобів та оцінити його зв'язок зі змінами рівнів ІЛ-1 β та СОМР у крові.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежений 141 хворий на ОА колінних суглобів (76,6% жінки), середній вік — 58,4 \pm 7,91 року, тривалість захворювання — 10,5 \pm 6,50 року, ОА ІІ–ІІІ рентгенологічної стадії за Kellgren — Lawrence. У 47 (33,3%) пацієнтів гонартроз поєднувався з коксартрозом, у 38 (27,0%) пацієнтів виявлено синовіт. Контрольну групу становили 36 практично здорових осіб, середній вік яких — 57,1 \pm 9,95 року (72,2% жінки), без скарг на хронічний біль будь-якої локалізації, без скарг з боку внутрішніх органів, без патологічних змін при фізикальному обстеженні. Діагноз ОА встановлювали на основі класифікаційних критеріїв АCR 1991 для колінних та кульшових суглобів [2], рекомендацій EULAR (2010) [18], наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 р. № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія». Усі пацієнти перебували в ревматологічному відділенні Науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і були поінформовані щодо мети дослідження. Дослідження відповідало основним біоетичним нормам Гельсінкської декларації (1989), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародному кодексу медичної етики (1983) та законам України.

Забір крові проводили о 20:00 та 04:00 у стандартних умовах. За 24 год до забору крові обстежувані особи утримувалися від важкого фізичного навантаження. Вміст ІЛ-1 β , галектину-3, COMP у сироватці крові визначали імуноферментним методом за наборами «Интерлейкин-1бета-ИФА-Бест» («Вектор-Бест», Росія), «Human Galectin-3» («Bioscience», «Bender MedSystems», Австрія), «Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein ELISA» («BioVendor», Чехія). Оцінювали денний (20:00), нічний (04:00) та середньодобовий рівні, а також відношення нічного до денного рівнів показника.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм MS Excel, IBM Statistics SPSS 22, STATISTICA 6.0. Достовірність результатів визначали за t-критерієм Стьюдента (при параметичному розподілі даних) та критерієм Мана — Уїтні (при непараметричному розподілі даних). Нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро — Уїлка. Результати наведено як $M \pm \sigma$. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У практично здорових осіб контрольної групи рівень галектину-3 у сироватці крові о 20:00 коливався від 5,08 до 15,3 нг/мл (95% довірчий інтервал — ДІ) і в середньому становив $9,96 \pm 3,11$ нг/мл, о 04:00 коливався від 5,55 до 16,4 нг/мл (95% ДІ) і в середньому становив $10,3 \pm 3,44$ нг/мл, відно-

шення ніч/день становило $1,03 \pm 0,13$ (табл. 1). Таким чином, у практично здорових осіб не спостерігалось циркадіанних коливань рівня галектину-3 у сироватці крові. У хворих на ОА рівень галектину-3 о 20:00 коливався від 8,40 до 26,8 нг/мл (95% ДІ), о 04:00 — від 7,96 до 32,5 нг/мл (95% ДІ), що за середніми величинами було вищим на 58,6 та 66,0%, ніж у практично здорових осіб. Відсутність суттєвих циркадіанних коливань рівня галектину-3 у сироватці крові у хворих на ОА підтвердило і відношення ніч/день, яке суттєво не відрізнялося від показника у групі контролю.

У хворих на ОА не виявлено статистично значущих відмінностей рівня галектину-3 залежно від статі, але виявлено асоціацію з віком і тривалістю захворювання. Так, у хворих на ОА віком 50–60 та >60 років рівень галектину-3 о 20:00 був вищим на 21,3 та 37,0%, а о 04:00 — вищим на 30,0 та 40,8%, ніж у хворих віком <50 років. Рівень галектину-3 у хворих із тривалістю захворювання 5–10 та >10 років о 20:00 був вищим на 21,1 та 39,8%, а о 04:00 — вищим на 36,0 та 56,8%, ніж у хворих із тривалістю ОА <5 років. Між рівнем галектину-3 у крові та віком і тривалістю ОА виявлено прямий кореляційний зв'язок ($r=0,28; 0,23; p<0,01$). Підвищення рівня галектину-3 у сироватці крові супроводжувалося поглибленням деструктивно-запальних змін у суглобах. У пацієнтів з ОА III стадії денний, нічний та середньодобовий рівні галектину-3 були вищими на 44,7; 53,8 та 61,7 %, ніж у осіб з ОА II стадії. Більш суттєве підвищення денного, нічного та се-

Таблиця 1

Циркадіанний профіль рівня галектину-3 у сироватці крові у хворих на ОА

Характеристика групи	Рівень галектину-3 у сироватці крові, нг/мл ($M \pm \sigma$)			
	20:00	04:00	середньодобовий	відношення ніч/день
1 Контроль (n=36)	9,96 \pm 3,11	10,3 \pm 3,44	10,1 \pm 3,23	1,03 \pm 0,13
2 Хворі на ОА (n=141)	15,8 \pm 5,61	17,1 \pm 7,39	16,4 \pm 6,38	1,07 \pm 0,22
$P_{1,2}$	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
Стать хворих на ОА				
3 Чоловіки (n=33)	15,1 \pm 5,76	16,5 \pm 7,57	15,8 \pm 6,44	1,09 \pm 0,27
4 Жінки (n=108)	16,1 \pm 5,57	17,2 \pm 7,36	16,6 \pm 6,38	1,06 \pm 0,21
$P_{3,4}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Вік хворих на ОА, років				
5 <50 (n=14)	12,7 \pm 3,96	13,0 \pm 1,10	12,9 \pm 3,89	1,06 \pm 0,35
6 50–60 (n=76)	15,4 \pm 5,18	16,9 \pm 7,27	16,2 \pm 6,07	1,09 \pm 0,24
7 >60 (n=51)	17,4 \pm 6,20	18,3 \pm 7,94	17,8 \pm 7,02	1,03 \pm 0,14
$P_{5,6}$	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
$P_{5,7}$	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
Тривалість ОА, років				
8 <5 (n=25)	12,8 \pm 3,20	12,5 \pm 4,20	12,7 \pm 3,59	1,01 \pm 0,09
9 5–10 (n=68)	15,5 \pm 6,11	17,0 \pm 7,71	16,2 \pm 6,83	1,06 \pm 0,14
10 >10 (n=48)	17,9 \pm 5,10	19,6 \pm 7,16	18,7 \pm 5,93	1,08 \pm 0,24
$P_{8,9}$	<0,05	<0,01	<0,01	>0,05
$P_{8,10}$	<0,05	<0,001	<0,001	>0,05
11 ОА II стадії (n=77)	13,2 \pm 3,45	13,3 \pm 3,85	13,2 \pm 3,55	1,04 \pm 0,13
12 ОА III стадії (n=64)	19,1 \pm 6,02	21,5 \pm 1,02	20,3 \pm 0,86	1,09 \pm 0,16
$P_{11,12}$	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
13 Гонартроз (n=94)	15,0 \pm 5,07	15,9 \pm 6,69	15,4 \pm 5,73	1,05 \pm 0,24
14 Гонартроз + коксартроз (n=47)	17,6 \pm 6,27	19,4 \pm 8,18	18,5 \pm 7,14	1,09 \pm 0,17
$P_{13,14}$	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
15 Гонартроз без синовіту (n=103)	13,8 \pm 3,70	13,9 \pm 4,03	13,9 \pm 3,77	1,02 \pm 0,19
16 Гонартроз із синовітом (n=38)	21,5 \pm 6,30	25,5 \pm 7,86*	23,5 \pm 6,72	1,19 \pm 0,25
$P_{15,16}$	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01

* $p < 0,05$ між показниками 20:00 та 04:00 у групі.

редньодобового рівнів галектину-3 реєстрували у хворих на гонартроз + коксартроз (на 17,3; 22,0; 20,1%; $p < 0,05$), а також у осіб із синовітом (на 55,8; 83,4; 69,0%; $p < 0,001$). Розвиток синовіту в колінних суглобах асоціювався з більш значущим приростом рівня галектину-3 у крові в нічний період (на 18,6%; $p < 0,05$).

Інформації щодо рівня галектину-3 у крові у хворих на ОА різного віку нами не знайдено, проте підвищення рівня показника з віком відзначено у загальній популяції [7]. Відсутність циркадіанної варіабельності рівня галектину-3 у практично здорових осіб та хворих на ревматоїдний артрит було також відзначено в роботі S.F. Issa та співавторів [9, 10].

Результати дослідження циркадіанних ритмів рівня ІЛ-1 β у крові свідчать, що у практично здорових осіб о 04:00 реєструється приріст рівня ІЛ-1 β у сироватці крові на 65,1% порівняно з рівнем о 20:00 ($p < 0,001$) (табл. 2).

У хворих на ОА рівень ІЛ-1 β у сироватці крові був вищим, ніж у практично здорових осіб, як у денний, так і в нічний періоди (на 27,4 та 33,9%; $p < 0,001$), при цьому нічний приріст показника становив 73,6% ($p < 0,001$). Приріст нічного рівня ІЛ-1 β зростав зі збільшенням віку, тривалості та рентгенологічної стадії ОА, особливо за наявності синовіту. Зокрема, нічний приріст рівня ІЛ-1 β у пацієнтів із тривалістю захворювання < 5 ; 5–10 та > 10 років становив 44,2; 70,6 та 85,0% відповідно. Відношення ІЛ-1 β ніч/день у хворих на ОА із тривалістю > 10 років було вищим на 29,9%, ніж у осіб із тривалістю захворювання

< 5 років. У хворих на ОА III стадії денний та нічний рівні ІЛ-1 β були вищими на 17,0 та 55,9%, а відношення ІЛ-1 β ніч/день — вищим на 36,0%, ніж у хворих на ОА II стадії. У хворих на ОА із синовітом рівень ІЛ-1 β у сироватці крові в денний та нічний періоди був вищим на 31,1 та 58,7%, а відношення ніч/день — вищим на 24,8%, ніж у хворих без синовіту. Приріст рівня ІЛ-1 β у хворих без синовіту в нічний період становив 62,5%, а у хворих із синовітом — 96,8% відповідно. Подібний циркадіанний характер змін рівня ІЛ-1 β у сироватці крові із піковим зростанням о 04:00–05:00 виявлено у хворих на ревматоїдний артрит [6].

Встановлено (табл. 3), що у практично здорових осіб нічний рівень СОМР був нижчим на 28,3%, ніж денний рівень. У хворих на ОА також реєструвалося нічне падіння рівня СОМР на 32,0%, однак денний, нічний та середньодобовий рівні показника були вищими (на 119; 108 та 114%; $p < 0,001$), ніж у практично здорових осіб. У хворих на ОА денний та нічний рівні СОМР не виявлено значущих гендерних особливостей, але показники суттєво підвищувалися з віком, зі збільшенням тривалості та рентгенологічної стадії захворювання, при комбінованому ураженні колінних та кульшових суглобів, а також за наявності синовіту. У роботі M.L. Andersson та співавторів (2006) [3] виявлено, що у хворих на ревматоїдний артрит та ОА рівень СОМР залишається стабільним у період з 08:00 до 21:00, але вночі знижується з найнижчими значеннями у період з 04:00 до 05:00.

Таблиця 2

Циркадіанний профіль рівня ІЛ-1 β у сироватці крові у хворих на ОА

Характеристика групи	Рівень ІЛ-1 β у сироватці крові, пг/мл (M \pm o)			
	20:00	04:00	середньодобовий	відношення ніч/день
1 Контроль (n=36)	2,41 \pm 1,22	3,98 \pm 1,74*	3,20 \pm 1,43	1,72 \pm 0,35
2 Хворі на ОА (n=141)	3,07 \pm 1,06	5,33 \pm 2,35*	4,20 \pm 1,59*	1,76 \pm 0,63
$P_{1,2}$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$
Стать хворих на ОА				
3 Чоловіки (n=33)	3,19 \pm 1,08	5,22 \pm 2,69*	4,20 \pm 1,78	1,61 \pm 0,63
4 Жінки (n=108)	3,01 \pm 1,06	5,24 \pm 2,26*	4,12 \pm 1,54	1,78 \pm 0,62
$P_{3,4}$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Вік хворих на ОА, років				
5 < 50 (n=14)	2,79 \pm 0,86	3,83 \pm 1,23*	3,31 \pm 0,89	1,45 \pm 0,47
6 50–60 (n=76)	2,99 \pm 1,08	5,30 \pm 2,38*	4,14 \pm 1,61	1,81 \pm 0,70
7 > 60 (n=51)	3,25 \pm 1,07	5,58 \pm 2,43*	4,42 \pm 1,64	1,75 \pm 0,50
$P_{5,6}$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
$P_{5,7}$	$> 0,05$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$
Тривалість ОА, років				
8 < 5 (n=25)	2,76 \pm 0,80	3,98 \pm 1,72*	3,37 \pm 1,15	1,47 \pm 0,49
9 5–10 (n=68)	3,09 \pm 1,07	5,27 \pm 2,48*	4,18 \pm 1,65	1,72 \pm 0,66
10 > 10 (n=48)	3,19 \pm 1,15	5,90 \pm 2,21*	4,55 \pm 1,57	1,91 \pm 0,60
$P_{8,9}$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	0,1
$P_{6,10}$	0,1	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$
11 ОА II стадії (n=77)	2,83 \pm 0,94	4,17 \pm 1,89*	3,50 \pm 1,31	1,50 \pm 0,52
12 ОА III стадії (n=64)	3,31 \pm 1,10	6,50 \pm 2,17*	4,91 \pm 1,49	2,04 \pm 0,63
$P_{11,12}$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
13 Гонартроз (n=94)	2,95 \pm 1,00	5,20 \pm 2,43*	4,07 \pm 1,60	1,77 \pm 0,62
14 Гонартроз + коксартроз (n=47)	3,32 \pm 1,14	5,59 \pm 2,18*	4,45 \pm 1,53	1,74 \pm 0,65
$P_{13,14}$	0,1	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
15 Гонартроз без синовіту (n=103)	2,83 \pm 0,94	4,60 \pm 2,05*	3,72 \pm 1,38	1,65 \pm 0,59
16 Гонартроз із синовітом (n=38)	3,71 \pm 1,11	7,30 \pm 1,96*	5,50 \pm 1,37	2,06 \pm 0,65
$P_{15,16}$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,01$

У табл. 2 і 3: * $p < 0,001$ між показниками 20:00 та 04:00 у групі.

Циркадіанний профіль рівня СОМР у сироватці крові у хворих на ОА

Характеристика групи	Рівень СОМР у сироватці крові, нг/мл (M±σ)			
	20:00	04:00	середньодобовий	відношення ніч/день
1 Контроль (n=36)	540±179	387±142*	464±159	0,71±0,09
2 Хворі на ОА (n=141)	1185±357	806±274*	995±298	0,68±0,15
P _{1,2}	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
Стать хворих на ОА				
3 Чоловіки (n=33)	1215±296	829±249*	1022±255	0,68±0,14
4 Жінки (n=108)	1176±375	799±283*	987±310	0,68±0,15
P _{3,4}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Вік хворих на ОА, років				
5 <50 (n=14)	981±181	619±172*	800±162	0,63±0,13
6 50–60 (n=76)	1131±337	756±255*	943±273	0,68±0,16
7 >60 (n=51)	1321±379	933±275*	1127±311	0,71±0,13
P _{5,6}	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
P _{5,7}	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
Тривалість ОА, років				
8 <5 (n=25)	1066±233	689±247*	878±227	0,64±0,14
9 5–10 (n=68)	1177±351	814±254*	996±287	0,70±0,14
10 >10 (n=48)	1251±390	838±291*	1045±316	0,68±0,16
P _{8,9}	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
P _{8,10}	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
11 ОА II стадії (n=77)	1069±246	710±240*	889±226	0,66±0,15
12 ОА III стадії (n=64)	1325±417	922±270*	1123±324	0,71±0,14
P _{11,12}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
13 Гонартроз (n=94)	1107±325	724±250*	916±272	0,66±0,14
14 Гонартроз + коксартроз (n=47)	1340±372	970±247*	1155±284	0,74±0,15
P _{13,14}	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05
15 Гонартроз без синовіту (n=103)	1147±307	776±260*	961±267	0,68±0,15
16 Гонартроз із синовітом (n=38)	1324±440	914±284*	1119±337	0,71±0,15
P _{15,16}	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Результати кореляційного аналізу свідчать, що у хворих на ОА між рівнями прозапальних медіаторів — галектину-3 та ІЛ-1β — наявний прямий зв'язок, сильніший між нічними показниками ($r=0,54-0,55$; $p<0,01$), ніж між денними показниками ($r=0,39-0,41$; $p<0,01$). Рівень СОМР (денний, нічний та середньодобовий) прямо корелював із рівнями галектину-3 ($r=0,38-0,43$; $p<0,01$) та ІЛ-1β ($r=0,21-0,32$; $p<0,01$) у сироватці крові. Очевидно, у хворих на ОА галектин-3 промотує розвиток синовіту та прогресування деструктивних змін у суглобах через посилення продукції ІЛ-1β, особливо у нічний період. Виявлено, що галектин-3 експресується в синовіальних фібробластах і нокаут його гена супроводжується пригніченням секреції прозапальних цитокінів [4]. Стимулювальний вплив галектину-3 на макрофагальну продукцію ІЛ-1β був засвідчений *in vivo* [17]. Як відомо, ІЛ-1β пригнічує синтез колагену II типу та агреканів, активує низку прозапальних цитокінів та хемокінів, викликає деструктивні зміни в суглобах [11, 13].

ВИСНОВКИ

1. Рівень галектину-3 у сироватці крові здорових осіб та хворих на ОА не має циркадіанного характеру. Хворі на ОА мають значно вищий (на 64,0%) середньодобовий рівень галектину-3 у крові.

2. Виявлено циркадіанний характер продукції ІЛ-1β у здорових осіб та хворих на ОА колінних суглобів із максимальним приростом у нічний час (на 65–73,6%). У хворих на ОА зареєстровано під-

вищення у крові денного, нічного та середньодобового рівнів ІЛ-1β.

3. Циркадіанний характер рівнів СОМР у сироватці крові у хворих на ОА та осіб контрольної групи проявлявся суттєвим зниженням у нічний час (на 29–32%). Хворі на ОА характеризувалися значно вищими денними, нічними та середньодобовими рівнями СОМР у крові.

4. Встановлено наявність асоціативних зв'язків рівнів галектину-3, ІЛ-1β та СОМР з віком хворих, давністю захворювання, рентгенологічною стадією ОА та наявністю синовіту. Рівень галектину-3 в крові хворих на ОА асоціюється з вмістом ІЛ-1β та СОМР.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.М., Борткевич О.П. (2010). Остеоартроз: Практич. настанова. 3-тє вид., доп., зі змін., МОПОН, Київ, 608 с.
2. Altman R.D. (1991) Criteria for the classification of clinical osteoarthritis J. Rheumatology, 18 (Suppl. 27): 10–12.
3. Andersson M.L., Petersson I.F., Karlsson K.E. et al. (2006) Diurnal variation in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in patients with knee osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 65(11): 1490–1494.
4. Arad U., Madar-Balakirski N., Angel-Korman A. et al. (2015) Galectin-3 is a sensor-regulator of toll-like receptor pathways in synovial fibroblasts. Cytokine, 73(1): 30–35.
5. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. (2014) An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin. Arthritis Rheum., 44(3): 253–263.
6. Cutolo M., Otsa K., Aakre O., Sulli A. (2005) Nocturnal hormones and clinical rhythms in rheumatoid arthritis. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1051: 372–381.

7. de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T. et al. (2012) The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J. Intern. Med.*, 272(1): 55–64.
8. Hu Y., Yéléhé-Okouma M., Ea H.K. et al. (2017) Galectin-3: A key player in arthritis. *Joint Bone Spine*, 84(1): 15–20.
9. Issa S.F., Christensen A.F., Lottenburger T. et al. (2015) Within-day variation and influence of physical exercise on circulating Galectin-3 in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals. *Scand. J. Immunol.*, 82(1): 70–75.
10. Issa S.F., Duer A., Østergaard M. et al. (2017) Increased galectin-3 may serve as a serologic signature of pre-rheumatoid arthritis while markers of synovitis and cartilage do not differ between early undifferentiated arthritis subsets. *Arthritis Res. Ther.*, 19(1): 80.
11. Li Z.M., Li M. (2017) Improvement in orthopedic outcome score and reduction in IL-1 β , CXCL13, and TNF- α in synovial fluid of osteoarthritis patients following arthroscopic knee surgery. *Genet. Mol. Res.*, 16(3). doi: 10.4238/gmr16039487.
12. Lottenburger T., Junker P., Hørslev-Petersen K. (2011) Diurnal variation of connective tissue metabolites in early and long-standing rheumatoid arthritis and in healthy individuals. *Scand. J. Rheumatol.*, 40(2): 88–94.
13. Mabey T., Honsawek S. (2015) Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World J. Orthoped.*, 6(1): 95–105.
14. Quintana D.J., Garnero P., Huebner J.L. et al. (2008) PIIANP and HELIXII diurnal variation. *Osteoarthritis Cartilage*, 16(10): 1192–1195.
15. Richardson S.M., Ludwinski F.E., Gnanalingham K.K. et al. (2017) Notochordal and nucleus pulposus marker expression is maintained by sub-populations of adult human nucleus pulposus cells through aging and degeneration. *Sci. Rep.*, 7(1): 1501.
16. Sanchis-Gomar F., Santos-Lozano A., Pareja-Galeano H. et al. (2016) Galectin-3, osteopontin and successful aging. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 54(5): 873–877.
17. Simovic Markovic B., Nikolic A., Gazdic M. et al. (2016) Galectin-3 plays an important pro-inflammatory role in the induction phase of acute colitis by promoting activation of NLRP3 inflammasome and production of IL-1 β in macrophages. *J. Crohns. Colitis.*, 10(5): 593–606.
18. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 69(3): 483–489.

ЦИРКАДΙΑННИЙ ПРОФІЛЬ УРОВНЕЙ ГАЛЕКТИНА-3, ІНТЕРЛЕЙКИНА-1 β І ХРЯЩЕВОГО ОЛІГОМЕРНОГО МАТРИКСНОГО ПРОТЕІНА В КРОВІ У БОЛЬНИХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННИХ СУСТАВІВ

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

Резюме. *Исследован циркадианный профиль уровня галектина-3 в сыворотке крови у больных остеоартрозом (ОА) коленных суставов и оценена его связь с циркадианными изменениями уровней интерлейкина (ИЛ)-1 β и хрящевого олигомерного матриксного протеина (СОМР) в крови. Установлено, что у больных ОА происходит существенное повышение уровня галектина-3 в сыворотке крови сравнительно с практически здоровыми лицами. Уровень галекти-*

на-3 не проявляет циркадианного характера, в отличие от уровней ИЛ-1 β (повышается в ночной период) и СОМР (снижается в ночной период). Более высокие уровни (в 1,6–1,7 раза) галектина-3 регистрировали у больных ОА III стадии и при наличии синовита. Повышение уровня галектина-3 коррелировало с возрастом и длительностью ОА, но сильнее ассоциировалось с повышением уровней СОМР и ИЛ-1 β в крови. Повышение уровня галектина-3 в сыворотке крови является маркером прогрессирования воспалительных и деструктивных изменений в суставах у больных ОА.

Ключевые слова: остеоартроз, галектин-3, интерлейкин-1, хрящевой олигомерный матриксный протеин, циркадианные ритмы.

CIRCADIAN PROFILE OF BLOOD GALECTIN-3, INTERLEUKIN-1 β AND CARTILAGINOUS OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN INDICES IN PATIENTS WITH KNEE JOINT OSTEOARTHRITIS

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

Summary. *We have examined the circadian profile of the galectin-3 blood serum level in patients with knee joint osteoarthritis (OA) and evaluated its connection with circadian changes in the levels of interleukin (IL)-1 β and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in the blood. It has been found that OA patients demonstrated a significant increase in the level of serum galectin-3 compared with practically healthy subjects. The level of galectin-3 does not present with a circadian nature, unlike the levels of IL-1 β (nocturnal growth) and COMP (nocturnal drop). Higher levels (1.6–1.7-fold) of galectin-3 were reported in Stage III OA patients diagnosed synovitis. The increase in the level of galectin-3 correlated with age and duration of OA, and perhaps stronger associated with a growth of blood SOMR and IL-1 β . The growth of serum galectin-3 is a marker of progression of inflammatory and destructive changes in the joints of OA patients.*

Key words: osteoarthritis, galectin-3, interleukin-1, cartilaginous oligomeric matrix protein, circadian rhythms.

Адреса для листування:

Станіславчук Микола Адамович
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 46
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова,
кафедра внутрішньої медицини № 1
E-mail: mstanislav53@yahoo.com