

К.О. Заїчко
М.А. Станіславчук

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

УДК 616.72-002.77-055.2:546.172.6
DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.79.14821

ДОБОВА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РІВНЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ (NOS3) В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ендотеліальна NO-синтаза, добова варіабельність, жіноча стаття.

Ревматоїдний артрит (РА) належить до найбільш вагомих причин погіршення здоров'я та стійкої втрати працездатності населення різних країн. Провідною патогенетичною ланкою деструктивних змін у суглобах при РА вважають ангіогенез, одним із модуляторів якого виступає ендотеліальна NO-синтаза (NOS3). Встановлення зв'язку циркадних ритмів продукції NOS3 з перебігом захворювання дозволить персоніфікувати діагностично-лікувальні заходи у хворих на РА. **Мета:** вивчити добову варіабельність рівня NOS3 в сироватці крові у жінок, хворих на РА, та оцінити зв'язок із перебігом захворювання. **Матеріали та методи.** Обстежено 173 хворих на РА (100% жінки) віком $43,7 \pm 7,35$ року та 34 жінки групи контролю віком $42,4 \pm 10,5$ року. Діагноз РА встановлювали за критеріями ACR/EULAR 2010. Рівень NOS3 в сироватці крові визначали о 08:00 та 20:00 за набором фірми Cloud-Clone Corp. Дослідження проведено із дотриманням біоетичних норм. Статистичну обробку результатів проводили у пакеті прикладних програм SPSS22. **Результати.** У хворих на РА реєструються нижчі рівні NOS3 в сироватці крові о 08:00 та 20:00, ніж у практично здорових осіб. Зниження ранкової та вечірньої продукції NOS3 у пацієнтів з РА асоціюється з підвищенням рентгенологічної стадії захворювання та функціональних порушень і не залежить від серологічного варіанта захворювання; встановлений зв'язок між рівнем NOS3 в сироватці крові, рентгенологічною стадією та показниками активності захворювання і функціональною здатністю хворих (DAS28, CDAI, RAID, HAQ). **Висновки.** У жінок, хворих на РА, нижчі рівні NOS3 в сироватці крові в ранкові та вечірні години, ніж у здорових осіб. Зниження ранкової продукції NOS3 у пацієнтів із РА є предиктором тяжкості перебігу захворювання.

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) належить до найважливіших причин погіршення здоров'я та стійкої втрати працездатності населення різних країн. Поширеність РА неухильно підвищується, зокрема, в канадській популяції (Онтаріо) за 10 років вона зросла з 0,49 до 0,9% [22]. За даними офіційної статистики МОЗ України, у 2017 р. було зареєстровано 120 465 хворих на РА, а захворюваність становила 3569 осіб [1].

Провідною патогенетичною ланкою деструктивних змін у суглобах при РА вважають ангіогенез, який є складовою ланкою в умовах імунізапальної реакції синовії [21]. Головним медіатором ангіогенезу є васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), продукцію якого активують прозапальні цитокіни, простагландини, фактори клітинної проліферації, інгібітори апоптозу тощо [10, 19]. Одним із механізмів проангіогенної дії VEGF є модуляція експресії ендотеліаль-

ної NO-синтази (NOS3) та активація продукції NO [17, 18]. NOS3 експресується не лише в ендотелії судин, а й в остеоцитах і регулює остеогенез [4, 6]. Експресія NOS3 виявлена в синовіоцитах та інтерстиціальних клітинах синовіальної оболонки хворих на РА [13]. У хворих на РА в плазмі крові та синовіальній рідині виявляли високі концентрації кальретікуліну — мультифункціонального протеїну ендоплазматичного ретикула, який підвищує активність NOS3 [9]. Водночас клініко-патогенетичне значення NOS3 у хворих на РА не з'ясовано і потребує детальніших досліджень.

Мета дослідження — вивчити добову варіабельність рівня NOS3 в сироватці крові у жінок, хворих на РА, та оцінити зв'язок із перебігом захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 173 хворих на РА (100% жінки), середній вік ($M \pm \sigma$) стано-

вив $45,9 \pm 8,79$ року, тривалість захворювання — $7,96 \pm 6,38$ року. Дослідження проведено з дотриманням біоетичних норм відповідно до положень ВООЗ, Гельсінкської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (1989), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983), діючих законів України, що засвідчено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Діагноз РА встановлювали на основі критеріїв ACR/EULAR (2010) [2], наказу МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263. Рентгенологічну стадію РА встановлювали за Steinbroker, функціональний клас (ФК) визначали згідно з переглянутими критеріями ACR 1991 р. [12]. Активність РА встановлювали за клінічними індексами DAS28-ШОЕ, CDAI, функціональну здатність визначали за індексом HAQ (україномовна версія (HAQ-DI Ukraine/Ukrainian, ID 2387)), вплив захворювання на загальний стан пацієнта визначали за індексом RAID (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease, україномовна версія) [3, 11].

Серед обстежених переважали особи із серопозитивним варіантом РА (ревматоїдний фактор (РФ) виявлявся у 78,6% осіб, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) — у 83,2% осіб), помірною та високою активністю процесу (DAS28-ШОЕ $>5,1$ виявлявся у 65,9% осіб), II–III рентгенологічною стадією (80,9% осіб), II–III ФК (96,5% осіб). Позасуглобові прояви РА виявлені у 42 (24,3%) хворих, найчастіше реєстрували анемію хронічного захворювання (21,4% осіб) та лімфаденопатію (17,9% осіб).

Рівень NOS3 в сироватці крові визначали 2 рази на добу (08:00 та 20:00). Забір крові здійснювали за допомогою вакуумних систем «Vacuette» (Greiner Bio-One, Австрія). Перед заборою крові обстежувані особи уникали фізичних та психічних навантажень, вранці забір крові проводили натще, ввечері — щонайменше через 2 год після їжі. Сироватку отримували шляхом центрифугування цільної крові при 1500 g упродовж 20 хв при $18-22^{\circ}\text{C}$ і до тестування зберігали при -20°C . Рівень NOS3 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial (NOS3)» (Cloud-Clone Corp., США, SEA868Hu, L170922832) відповідно до інструкції фірми-виробника. Для встановлення референтних значень рівня NOS3 було обстежено 34 практично здорових жінки віком $42,4 \pm 10,5$ року, які склали групу контролю.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили у пакеті прикладних програм MS Excel, IBM Statistics SPSS 22. Обчислювали середню арифметичну величину, квадратичне відхилення та середні помилки середньої арифметичної. Достовірність відмінностей для парних та незалежних вибірок оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (при параметричному розподілі), U-критерію Манна — Уїтні (при непараметричному розподілі). Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Шапіро — Уїлка. Для оцінки зв'язку між показниками проводили кореляційний аналіз за Спірманом.

При перевірці статистичних гіпотез критичним рівнем значущості відмінностей вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено (табл. 1), що у практично здорових осіб та хворих на РА реєструються добові коливання рівня NOS3 в сироватці крові із підвищенням у вечірній час в середньому в 1,38 та 1,42 рази ($p < 0,001$). Однак у хворих на РА рівні NOS3 о 08:00, 20:00 та середньодобовий були достовірно нижчими (в 1,2 рази в середньому), ніж у осіб групи контролю.

У хворих на РА реєстрували достовірне пригнічення продукції NOS3 з віком, збільшенням тривалості захворювання та підвищенням рентгенологічної стадії, без суттєвих відмінностей між серопозитивними (за РФ та/або АЦЦП) та серонегативними пацієнтами. Так, у хворих на РА віком ≤ 25 років рівні NOS3 вранці (о 08:00), ввечері (о 20:00) та середньодобовий були достовірно вищими на 15,7; 22,9 та 19,9%, ніж у хворих віком 45–60 років. У хворих із тривалістю РА > 10 років рівні NOS3 о 08:00, 20:00 та середньодобовий були достовірно нижчими на 18,4; 24,2 та 21,0%, ніж у хворих із тривалістю РА до 5 років.

Додатковий аналіз рівня NOS3 у підгрупах пацієнтів, розподілених за рентгенологічною стадією залежно від тривалості захворювання, виявив достовірну закономірність (рис. 1): у групі хворих із тривалістю РА до 5 років відмінності за ранковим та вечірнім рівнем NOS3 у осіб з I, II та III стадією за Steinbroker виявилися більш вираженими, ніж у групах з тривалістю захворювання ≥ 5 років. Зокрема, у хворих, які до 5 років досягли III стадії за Steinbroker, рівні NOS3 о 08:00, 20:00 та середньодобовий виявилися достовірно нижчими на 24,7; 23,6 та 24,0%, а у хворих із II стадією — нижчими на 15,5; 14,8 та 15,3%, ніж у хворих із I стадією відповідно. Зі збільшенням тривалості РА відмінності за рівнем NOS3 між пацієнтами з II та III стадією втрачалися.

За результатами ROC-аналізу (рис. 2) встановлено, що ранковий рівень NOS3 > 420 нг/л є предиктором повільної рентгенологічної прогресії РА з чутливістю 0,808 та специфічністю 0,793 (площа під ROC-кривою — 0,881; 95% довірчий інтервал (CI) 0,794–0,969; $p < 0,001$). У хворих на РА з рівнем NOS3 > 420 нг/л шанси повільної прогресії РА є вищими, ніж у хворих з аберантними рівнями NOS3 (відносний ризик (OR)=2,48; 95% CI 1,02–6,04). ROC-аналіз вечірнього та середньодобового рівнів NOS3 засвідчив, що ці показники мають меншу діагностичну цінність як предиктори рентгенологічної прогресії РА: площі під ROC-кривими становили 0,639 (95% CI 0,492–0,786; $p = 0,077$) та 0,743 (95% CI 0,612–0,874; $p = 0,002$) відповідно.

Аналіз клініко-лабораторних показників активності захворювання у хворих на РА свідчить, що зниження ранкової продукції NOS3 асоціюється з помірним підвищенням болювого синдрому (табл. 2). Так, у групі хворих на РА з рівнем NOS3 > 469 нг/л (квартиль Q_4) кількість болючих суглобів (КБС) виявилася меншою (в 1,36 рази), а загальна оцінка здоров'я пацієнтом (ЗОЗП) — нижчою в 1,32 рази, ніж у хворих з рівнем NOS3 < 357 нг/л (квартиль Q_1). Від квартиля Q_1

Добова варіабельність рівня NOS3 в сироватці крові хворих на РА

Характеристика групи	Рівень NOS3 в сироватці крові, нг/л (M±σ)		
	08:00	20:00	середній
1 Контроль, n=34	512,9±92,8	706,5±103,2	627,1±92,6
2 Хворі на РА, n=173	415,7±87,7	593,2±124,7	504,4±95,3
$P_{2,1}$	<0,001	<0,05	<0,01
Вікові групи хворих на РА			
3 18–25 років, n=7	471,9±62,6	707,9±119,4	589,9±78,5
4 26–44 років, n=58	423,2±105,0	611,2±134,2	517,2±108,2
$P_{3,4}$	>0,05	<0,05	<0,05
5 45–60 років, n=108	408,0±77,3	576,1±115,2	492,0±85,4
$P_{3,5}$	<0,05	<0,05	<0,05
$P_{3,4}$	>0,05	>0,05	>0,05
Тривалість РА			
6 <5 років, n=55	431,4±98,3	618,9±135,8	525,1±106,4
7 5–10 років, n=78	416,3±86,9	597,4±115,4	506,8±89,4
$P_{7,6}$	>0,05	>0,05	>0,05
8 >10 років, n=40	397,7±63,0	555,3±113,5	479,5±77,0
$P_{8,6}$	<0,05	<0,05	<0,05
$P_{8,7}$	>0,05	>0,05	>0,05
Імунологічна характеристика РА			
9 Серо(+) за РФ, n=136	416,0±84,8	593,3±124,6	504,7±91,3
10 Серо(+) за АЦЦП, n=144	416,2±84,4	597,0±123,9	506,6±90,4
$P_{9,10}$	>0,05	>0,05	>0,05
11 Серо(-) за АЦЦП та РФ, n=28	411,9±113,5	596,8±144,4	504,4±120,3
$P_{9,11}$	>0,05	>0,05	>0,05
$P_{10,11}$	>0,05	>0,05	>0,05
Рентгенологічна стадія РА за Steinbroker			
7 I стадія, n=33	450,6±109,1	694,1±128,9	572,3±103,3
8 II стадія, n=72	423,9±86,8	588,2±113,6	506,0±89,8
$P_{7,8}$	>0,05	<0,05	<0,05
9 III стадія, n=68	390,0±68,8	549,5±106,5	469,8±78,8
$P_{7,9}$	<0,05	<0,01	<0,01
$P_{8,9}$	<0,05	<0,05	<0,05
Функціональний клас			
10 ФК I, n=6	480,6±75,6	686,3±112,5	583,5±87,4
11 ФК II, n=108	421,6±93,2	608,8±126,4	515,2±97,8
$P_{10,11}$	>0,05	>0,05	>0,05
12 ФК III, n=59	398,1±74,1	559,1±110,8	478,6±81,6
$P_{10,12}$	<0,05	<0,05	<0,05
$P_{11,12}$	>0,05	<0,05	<0,05

до квартиля Q_4 спостерігалася тенденція до зниження показників активності запального процесу — кількості набряклих суглобів (КНС), ШОЕ та СРБ.

Зниження ранкової продукції NOS3 асоціювалось з підвищенням активності захворювання відповідно до індексів DAS28-ШОЕ, DAS28-СРБ, CDAI, HAQ та

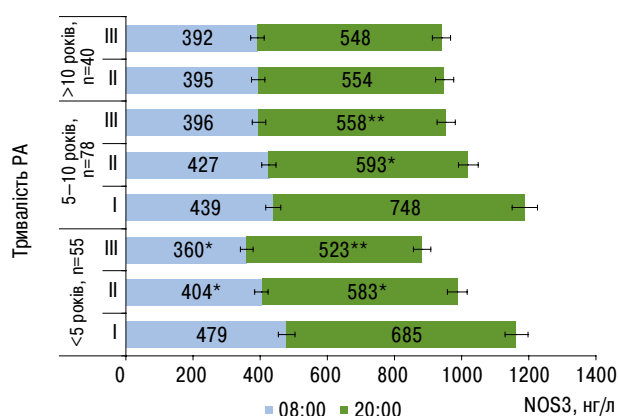


Рис. 1. Добова варіабельність рівня NOS3 в сироватці крові хворих на РА за зіставлення тривалості та рентгенологічної стадії захворювання (M±σ). * $p<0,05$; ** $p<0,01$ порівняно з групою РА I рентгенологічної стадії

RAID (табл. 3). Так, у квартилі Q_1 частка осіб з DAS28-ШОЕ >5,1; CDAI >22; HAQ >2 та RAID >6 була вищою в 1,51; 2,02; 2,87 та 2,04 раза, ніж у квартилі Q_4 .

У хворих на РА встановлені достовірні асоціативні зв'язки між показниками перебігу захворювання та рівнем NOS3 у сироватці крові. Вік і тривалість захворювання достовірно обернено корелювали з вечірнім та середньодобовим рівнем NOS3 ($r_{sp}=-0,21-0,25$; $p<0,05$), але з ранковим рівнем зв'язок був слабким ($r_{sp}=-0,15-0,16$; $p=0,053-0,039$). Натомість, зв'язок показників клінічної активності захворювання (КНС, DAS28-СРБ, CDAI та ін.) був більшим з ранковим рівнем NOS3 ($r_{sp}=-0,27-0,32$; $p<0,01$), ніж з вечірнім показником ($r_{sp}=-0,19-0,27$; $p<0,05$). У хворих на РА не виявлено достовірних асоціацій між показниками продукції NOS3 та лабораторними маркерами активності запального процесу (ШОЕ та СРБ).

Таким чином, зниження продукції NOS3, особливо в ранковий період, супроводжується підвищенням тяжкості перебігу РА. Зниження рівня NOS3 в сироватці крові у хворих на РА може бути зумовлено дією різних чинників. Як відомо, з віком відбувається поступове пригнічення експресії NOS3, знижується NO-синтазна активність цього ензиму, натомість

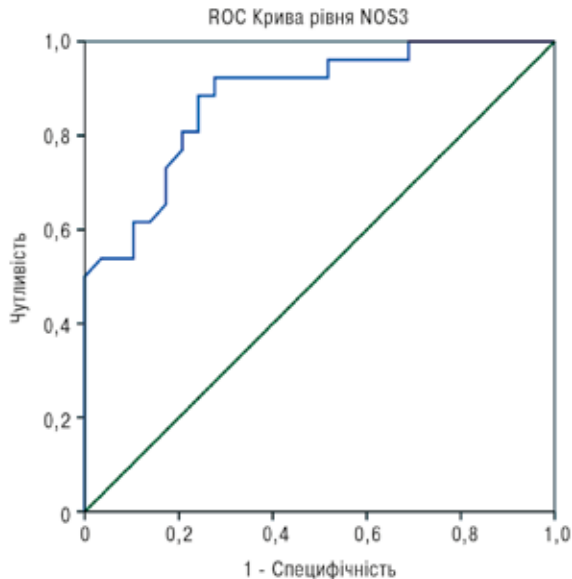


Рис. 2. ROC-крива NOS3 в сироватці крові (08:00) як предиктор повільної рентгенологічної прогресії РА

посилається його здатність до продукції активних форм кисню [5, 8]. Відомо, що глюкокортикоїди, прозапальні цитокіни (ФНП- α), ядерний фактор κB інгібують експресію eNOS та зменшують стабільність її мРНК [15, 16, 20]. Продукція зазначених чинників має циркадний характер і є найбільш вираженою вранці [7], що може детермінувати ранкове зниження рівня NOS3 в сироватці крові у хворих на РА.

Слід відзначити, що через систему NOS3/NO реалізується дія найпотужнішого проангіогенного медіатора — VEGF, який за умов РА володіє прозапальним, антиапоптотичним та остеодеструктив-

ним ефектом [14]. Вочевидь, зниження активності NOS3 повинно сприятливо впливати на перебіг РА, однак результати наших досліджень виявилися протиріччя може бути описаний в роботах Т. Nakagawa (2013, 2007) феномен у регуляції системи VEGF/NOS3 [17, 18]. Зазвичай пригнічення ендотеліальної продукції NO відбувається за умов зниженої експресії VEGF, однак при значному падінні активності NOS3 експресія VEGF парадоксально зростає і через NO-незалежні сигнальні системи стимулює патологічний ангіогенез [17, 18]. Зниження рівня NOS3 в сироватці крові може свідчити про дисбаланс у системі VEGF/NOS3. Таким чином, зниження продукції NOS3 у жінок, хворих на РА, асоціюється з вищою активністю захворювання і тяжкими деструктивними змінами в суглобах. Перспективами подальших досліджень є детальніше вивчення добової варіабельності рівня NOS3 у хворих на РА (в тому числі чоловічої статі) залежно від генетичних та набутих чинників, які асоціюються з розладами ендотеліальної продукції NO.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на РА реєструються нижчі рівні NOS3 в сироватці крові о 08:00 та 20:00, ніж у практично здорових осіб. Зниження ранкової та вечірньої продукції NOS3 у хворих на РА асоціюється з підвищенням рентгенологічної стадії захворювання та функціональних порушень і не залежить від серологічного варіанта захворювання.

2. Підвищення активності РА за DAS28-ШОЕ, DAS28-СРБ, CDAI, втрата функціональної здатності хворих за HAQ та збільшення впливу захво-

Таблиця 2

Показники активності захворювання у хворих на РА залежно від квартильного розподілу рівня NOS3 в сироватці крові (08:00)

Квартили NOS3	Показники активності РА (M \pm σ)				
	КБС	КНС	ШОЕ, мм/год	СРБ, мг/л	ЗОЗП ВАШ, мм
Q ₁ (<357 нг/л), n=45	15,0 \pm 6,81	7,60 \pm 3,74	26,1 \pm 13,7	16,8 \pm 12,6	68,1 \pm 15,6
Q ₂ (357–415 нг/л), n=43	13,2 \pm 7,14	7,67 \pm 4,95	28,8 \pm 14,8	16,2 \pm 14,8	59,1 \pm 17,3
Q ₃ (415–469 нг/л), n=42	12,8 \pm 6,45	6,98 \pm 4,32	27,0 \pm 13,9	14,5 \pm 12,3	58,5 \pm 17,3
Q ₄ (>469 нг/л), n=43	11,0 \pm 6,24	5,95 \pm 3,91	23,2 \pm 15,9	13,0 \pm 12,4	51,3 \pm 20,2
p _{2,1}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{3,1}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p _{3,2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{4,1}	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,01
p _{4,2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p _{4,3}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 3

Частота виявлення високої активності захворювання у хворих на РА відповідно до квартильного розподілу рівня NOS3 в сироватці крові (08:00)

Квартили NOS3	Кількість хворих з високою активністю РА, n (%)				
	DAS28-ШОЕ >5,1	DAS28-СРБ >5,1	CDAI >22	HAQ >2	RAID >6
Q ₁ (<357 нг/л), n=45	35 (77,8%)	36 (80,0%)	40 (88,9%)	12 (26,7%)	30 (66,7%)
Q ₂ (357–415 нг/л), n=43	30 (69,8%)	24 (55,8%)	30 (69,8%)	8 (18,6%)	23 (53,5%)
Q ₃ (415–469 нг/л), n=42	27 (64,3%)	23 (54,8%)	30 (71,4%)	6 (14,3%)	19 (45,2%)
Q ₄ (>469 нг/л), n=43	22 (51,2%)	17 (39,5%)	22 (51,2%)	4 (9,3%)	14 (32,6%)
p _{2,1}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{3,1}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{3,2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{4,1}	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01
p _{4,2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p _{4,3}	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Достовірність відмінностей визначена за Fisher exact test, 2-tailed.

рювання за RAID асоціюються зі зниженням рівня NOS3 вранці, в той час як вік і тривалість захворювання — зі зниженням вечірнього рівня NOS3 в сироватці крові.

3. У хворих на РА рівень NOS3 >420 нг/л вранці є предиктором повільної прогресії рентгенологічних змін в суглобах упродовж перших 5 років із чутливістю 80,8%, специфічністю — 79,3%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. (2019) Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска». Київ, 224 с.
2. Станіславчук М., Заїчко К. (2019) Крос-культуральна адаптація та валідація україномовної версії RAID у хворих на ревматоїдний артрит. Укр. ревматол. журн., 3(77): 51–55.
3. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. (2010) Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis., 69: 1580–1588.
4. Caballero-Aliás A., Loveridge N., Pitsillides A. et al. (2004) Osteocytic Expression of Constitutive NO Synthase Isoforms in the Femoral Neck Cortex: A Case-Control Study of Intracapsular Hip Fracture. J. Bone Miner. Res., 20(2): 268–273.
5. Cau S., Carneiro F., Tostes R. (2012) Differential Modulation of Nitric Oxide Synthases in Aging: Therapeutic Opportunities. Frontiers in Physiology, 3.
6. Cho K., Demissie S., Dupuis J. et al. (2008) Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene and bone density/ultrasound and geometry in humans. Bone, 42(1): 53–60.
7. Cutolo M. (2016) Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. RMD Open, 2(1): e000203.
8. Delp M., Behnke B., Spier S. et al. (2008) Ageing diminishes endothelium-dependent vasodilatation and tetrahydrobiopterin content in rat skeletal muscle arterioles. J. Physiol., 586(4): 1161–1168.
9. Ding H., Hong C., Wang Y. et al. (2014) Calreticulin promotes angiogenesis via activating nitric oxide signalling pathway in rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Immunol., 178(2): 236–244.
10. Elshabrawy H., Chen Z., Volin M. et al. (2015) The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. Angiogenesis, 18(4): 433–448.
11. Gossec L., Paternotte S., Aanerud G. et al. (2011). Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. Ann. Rheum. Dis., 70(6): 935–942.
12. Hochberg M.C., Chang R.W., Dwosh I. et al. (1992) The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arth. Rheum., 35(5): 498–502.
13. Ishiuchi N., Yoshino S., Yokoyama M., Asano G. (1999) Expression of endothelial nitric oxide synthase and inducible nitric oxide synthase in synovium of rheumatoid arthritis. Ryumach., 39(5): 49–56.
14. Kim H., Kim K., Kim B. et al. (2015) The Effect of Vascular Endothelial Growth Factor on Osteoclastogenesis in Rheumatoid Arthritis. PLoS ONE, 10(4): e0124909.
15. Lee K., Kim J., Kwak S. et al. (2014) Functional role of NF-κB in expression of human endothelial nitric oxide synthase. Biochem. Biophys. Res. Commun., 448(1): 101–107.
16. Liu Y., Mladinov D., Pietrusz J. et al. (2008) Glucocorticoid response elements and 11β-hydroxysteroid dehydrogenases in the regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. Cardiovasc. Res., 81(1): 140–147.
17. Nakagawa T. (2007) Uncoupling of the VEGF-endothelial nitric oxide axis in diabetic nephropathy: an explanation for the paradoxical effects of VEGF in renal disease. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 292(6), pp. F1665–F1672.
18. Nakagawa T., Sato W., Kosugi T., Johnson R. (2013) Uncoupling of VEGF with Endothelial NO as a Potential Mechanism for Ab-

normal Angiogenesis in the Diabetic Nephropathy. J. Diab. Res., 2013: 1–7 (<https://doi.org/10.1155/2013/184539> 2013).

19. Paleolog E. (2009) The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? Int. J. Exp. Pathol., 90(3): 249–261.

20. Searles C. (2006) Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. Am. J. Physiol.-Cell Physiol., 291(5): C803–C816.

21. Semerano L., Clavel G., Assier E. et al. (2011) Blood vessels, a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis? Joint Bone Spine, 78(2): 118–123.

22. Widdifield J., Paterson J.M., Bernatsky S. et al. (2014) The epidemiology of rheumatoid arthritis in Ontario, Canada. Arth. Rheumatol., 66(4): 786–793. doi: 10.1002/art.38306.

СУТОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ (NOS3) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: СВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.А. Заїчко, Н.А. Станіславчук

Винницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова

Резюме. Ревматоїдний артрит (РА) относится к одной из наиболее весомых причин ухудшения здоровья и стойкой утраты трудоспособности населения разных стран. Ведущим патогенетическим звеном деструктивных изменений в суставах при РА считают ангиогенез, одним из модуляторов которого выступает эндотелиальная NO-синтаза (NOS3). Установление связи циркадных ритмов продукции NOS3 с течением заболевания позволит персонализировать лечебно-диагностические мероприятия у больных РА. **Цель:** изучить суточную вариабельность уровня NOS3 в сыворотке крови у женщин, больных РА, и оценить связь с течением заболевания. **Материалы и методы.** Обследовано 173 больных РА (100% женщины) в возрасте 43,7±7,35 года и 34 женщины группы контроля в возрасте 42,4±10,5 года. Диагноз РА устанавливали по критериям ACR/EULAR 2010. Уровень NOS3 в сыворотке крови определяли в 08:00 и 20:00 по набору фирмы Cloud-Clone Corp. Исследование проведено с соблюдением биоэтических норм. Статистическую обработку результатов проводили в пакете прикладных программ SPSS22. **Результаты.** У больных РА регистрируются более низкие уровни NOS3 в сыворотке крови в 08:00 и 20:00, чем у практически здоровых лиц. Снижение утренней и вечерней продукции NOS3 у больных РА ассоциируется с повышением рентгенологической стадии заболевания и функциональных нарушений и не зависит от серологического варианта заболевания; установлена связь между уровнем NOS3 в сыворотке крови, рентгенологической стадией и показателями активности заболевания и функциональной способностью больных (DAS28, CDAI, RAID, HAQ). **Выводы.** У женщин, больных РА, ниже уровни NOS3 в сыворотке крови в утренние и вечерние часы, чем у здоровых

лиц. Снижение утренней продукции NOS3 у пациентов с РА является предиктором тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндотелиальная NO-синтаза, суточная вариабельность, женский пол.

DAILY VARIABILITY IN SERUM ENDOTHELIAL NO-SYNTASE (NOS3) LEVELS IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: ASSOCIATION WITH DISEASE COURSE

K.O. Zaichko, M.A. Stanislavchuk

M.I. Pyrogov Vinnitsya National Medical University

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most important causes of poor health and persistent disability in different countries. The leading pathogenetic link of destructive changes in the joints in RA is angiogenesis, one of the modulators of which is endothelial NO-synthase (NOS3). Linking the circadian rhythms of NOS3 products with the course of the disease will allow the personification of diagnostic and treatment measures in RA patients. **Aim:** to study the daily variability of serum NOS3 levels in women with RA and to evaluate the association with the course of the disease. **Materials and methods.** 173 patients with RA (100% female) aged 43.7±7.35 years and 34 female of the control groups aged 42.4±10.5 years were enrolled in the study. The diagnosis of RA was estab-

lished by ACR/EULAR criteria 2010. Serum NOS3 level was determined at 08:00 and 20:00 by Cloud-Clone Corp. The study was conducted in compliance with bioethical standards. Statistical processing of the results was performed in the SPSS22 application package. **Results.** In patients with RA, in comparison to the healthy subjects, serum NOS3 levels were lower at 08:00 and 20:00. The decrease in morning and evening NOS3 production in RA patients is associated with an increase in the radiological stage of the disease and functional disorders; a relationship was established between the level of NOS3 in serum, the X-ray stage and indicators of disease activity and functional ability of patients (DAS28, CDAI, RAID, HAQ). **Conclusions.** In patients with RA, lower serum NOS3 levels were found in the morning and evening than in healthy subjects. The decrease in NOS3 morning production in RA patients is a predictor of the severity of the disease.

Key words: rheumatoid arthritis, endothelial NO-synthase, daily variability, female gender.

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

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Орфанні захворювання

Підготувала А. Хиць

Орфанні хвороби — це вроджені чи набуті захворювання, які трапляються вкрай рідко — рідше ніж один випадок на 2000 населення країни. Ця група захворювань не лише має тяжкий і хронічний перебіг, але й супроводжується зниженням якості та зменшенням тривалості життя пацієнтів. Такі люди зазвичай потребують дороговартісного, безперервного та пожиттєвого лікування.

Більшість орфанних захворювань діагностують у ранньому віці, у 35% випадків вони стають причиною смерті малюків віком до 1 року, у 10% — дітей віком до 5 років, у 12% — віком від 5 до 15 років. Європейський комітет експертів з рідкісних захворювань у світі визнає до 8 тис. нозологій, однак лише 250 з них мають свій шифр у Міжнародній класифікації хвороб. За даними Міністерства охорони здоров'я, в Україні затверджено 275 нозологій.

Більшість орфанних захворювань мають генетичну природу, тому люди змушені жити з ними все життя, хоча не завжди симптоми з'являються відразу після народження. За даними Європейського альянсу організацій пацієнтів із орфанними (рідкісними) захворюваннями (Rare Diseases Europe), дві із трьох орфанних нозологій виявляють у ранньому дитячому віці, у 65% випадків вони мають тяж-

кий інвалідизуючий перебіг, у 50% — погіршений прогноз для життя.

Кожне з цих захворювань окремо вважається рідкісним, водночас за епідеміологічними даними, у 6–8% сукупного населення країн — членів Європейського Союзу діагностовано рідкісні захворювання, а їх загальна кількість становить 27–36 млн осіб, що дозволяє віднести орфанні захворювання до важливої медико-соціальної проблеми системи охорони здоров'я та суспільства в цілому.

Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) схвалило три нових препарати для лікування при орфанних захворюваннях — серповидно-клітинної анемії, мантийноклітинної лімфоми і гострої печінкової порфірії. Цим препаратам присвоєно статус проривної терапії (Breakthrough Therapy), що означає перевагу над існуючими варіантами лікування на підставі попередніх результатів клінічних досліджень і пріоритетний розгляд FDA.

Food and Drug Administration (2019) FDA approves first targeted therapy to treat patients with painful complication of sickle cell disease. FDA NEWS RELEASE. Nov. 15.

Food and Drug Administration (2019) FDA approves therapy to treat patients with relapsed and refractory mantle cell lymphoma supported by clinical trial results showing high response rate of tumor shrinkage. FDA NEWS RELEASE. Nov. 14.

Food and Drug Administration (2019) FDA approves first treatment for inherited rare disease. FDA NEWS RELEASE. Nov. 20.