

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ МАТРИЛІНУ 3-ГО ТИПУ (RS77245812) ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ 10 (RS1800872) НА ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ЗА ПОЄДНАННЯ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ОЖИРІННЯМ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ

Ю.І. Сердулець

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна²

M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine, Kyiv

Ключові слова:

матрилін-3, інтерлейкін 10, інтерлейкін 18, остеоартроз.

Буковинський медичний вісник. Т.22, № 1 (85). Р. 124-132

DOI:

10.24061/2413-0737. XXII.1.85.2018.18

E-mail:

SerDeem@bigmir.net

Мета роботи — вивчити цитокіновий механізм імунологічних порушень у хворих на остеоартроз (ОА) за поєднання з АГ, АО і ЦД 2-го типу залежно від поліморфізму генів матриліну 3-го типу (MATN-3, rs77245812) та інтерлейкіну 10 (IL-10, rs1800872).

Матеріал і методи. У дослідженні взяли участь 74 хворих на ОА із супутнім АО, АГ та ЦД 2/. Концентрацію цитокінів IL-18, IL-10 та матриксного білка матриліну 3 (MATN3) визначали в сироватці імуноферментним методом.

Результати. Серед носіїв СС генотипу гена MATN3 переважали особи із рівнем IL-10 у крові нижче норми на 28,58% ($p=0,001$), вмістом IL-18 вище норми — на 40,0% ($p<0,001$), та нормальною продукцією MATN3 — на 31,42% ($p<0,001$), відповідно. У носіїв А алеля гена IL-10 (rs1800872) відносна частота осіб із низьким вмістом IL-10 у сироватці перевищувала таку в гомозиготних власників основного С алеля, а кількість пацієнтів із нормальним рівнем IL-10, навпаки, була меншою на 26,15% (80% проти 53,85%; $\chi^2=5,64$; $p=0,017$). У гомозиготних носіїв мінорного А алеля, у яких відносна частота осіб із низьким вмістом протеїну MATN3 була більшою, ніж у таких із С алелем гена IL-10 на 43,07% ($p=0,033$): 71,43% проти 28,36%. У всіх хворих на ОА домінувала висока продукція прозапального IL-18, незалежно від поліморфних варіантів гена IL-10, — на 38,46% ($p=0,002$) і 42,86% ($p=0,003$), відповідно. Концентрація прозапального цитокіну IL-18 у хворих на ОА перевищувала таку групи контролю на 22,08% ($p=0,047$), але тільки в носіїв СС генотипу гена MATN3 (rs77245812), із нижчим вмістом IL-10, незалежно від алельного стану гена, — в 1,83 ($p<0,001$) і 2,18 рази ($p=0,018$), та меншою концентрацією MATN3 сироватки у власників мутаційного Т алеля — в 1,89 ($p=0,025$) і 2,03 рази ($p_{CC}=0,042$), відповідно. Встановили нижчий рівень протизапального IL-10 у носіїв А алеля гена IL-10 (rs1800872), ніж у групі контролю та у хворих на ОА із СС генотипом — на 40,10% ($p=0,027$) і 43,42% ($p=0,034$) та 34,39% ($p_{CC}=0,04$) і 38,03 ($p_{CC}=0,051$).

Висновок. Зміни імунозапальної відповіді організму та метаболізму у хрящовій тканині хворих на остеоартроз (ОА) характеризуються високою продукцією прозапального IL-18 у сироватці, нижчим вмістом протизапального IL-10 і позаклітинного матриксного білка MATN3.

Ключевые слова:
матрилин-3,
интерлейкин 10,
интерлейкин 18,
остеоартроз.

Буковинский медицин-
ский вестник. Т.22,
№1 (85). С. 124-132

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МАТРИЛИНА 3-ГО ТИПА (RS77245812) И ИНТЕРЛЕЙКИНА 10 (RS1800872) НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ ПРИ СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Ю.И. Сердулецъ

Цель работы — изучить цитокиновый механизм иммунологических нарушений у больных остеоартрозом (ОА) в сочетании с АГ, АО и СД 2-го типа в зависимости от полиморфизма генов матрилина 3-го типа (MATN-3, rs77245812) и интерлейкина 10 (IL-10, rs1800872).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 74 больных ОА с сопутствующим АО, АГ и СД 2-го типа. Концентрацию цитокинов IL-18, IL-10 и матриксного белка матрилина 3 (MATN3) определяли в сыворотке иммуноферментным методом.

Результаты. Среди носителей СС генотипа гена MATN3 преобладали лица с уровнем IL-10 в крови ниже нормы на 28,58% ($p=0,001$), содержанием IL-18 выше нормы — на 40,0% ($p<0,001$), и нормальной продукцией MATN3 — на 31,42% ($p<0,001$) соответственно. В носителей А аллеля гена IL-10 (rs1800872) относительная частота лиц с низким содержанием IL-10 в сыворотке превышала таковую у гомозиготных владельцев основного С аллеля, а количество пациентов с нормальным уровнем IL-10 наоборот была меньше на 26,15% (80% против 53,85%; $\chi^2=5,64$; $p=0,017$). В гомозиготных носителей минорного А аллеля, в которых относительная частота лиц с низким содержанием протеина MATN3 была больше, чем в таких с С аллелем гена IL-10 на 43,07% ($p=0,033$): 71,43% против 28,36%. У всех больных ОА доминировала высокая продукция провоспалительного IL-18, независимо от полиморфных вариантов гена IL-10 — на 38,46% ($p=0,002$) и 42,86% ($p=0,003$) соответственно. Концентрация провоспалительного цитокина IL-18 у больных ОА превышала таковую в группе контроля на 22,08% ($p=0,047$), но только у носителей СС генотипа гена MATN3 (rs77245812), с низким содержанием IL-10, независимо от аллельного состояния гена, — в 1,83 ($p<0,001$) и 2,18 раза ($p=0,018$) и меньшей концентрацией MATN3 сыворотки у владельцев мутационного Т аллеля — в 1,89 ($p=0,025$) и 2,03 раза ($PCC=0,042$) соответственно. Установили низкий уровень провоспалительного IL-10 у носителей А аллеля гена IL-10 (rs1800872), чем в группе контроля и у больных ОА с СС генотипом — на 40,10% ($p=0,027$) и 43,42% ($p=0,034$) и 34,39% ($PCC=0,04$) и 38,03 ($PCC=0,051$).

Вывод. Изменения иммунновоспалительного ответа организма и метаболизма в хрящевой ткани больных остеоартрозом (ОА) характеризуются высокой продукцией провоспалительных IL-18 в сыворотке, низким содержанием противовоспалительного IL-10 и внеклеточного матриксного белка MATN3.

Оригінальні дослідження

Key words: *matrillin-3, interleukin-10, interleukin-18, osteoarthritis.*

Bukovinian Medical Herald. V.22, № 1 (85). P. 124-132

INFLUENCE OF MATRILIN-3 (RS77245812) AND INTERLEUKIN 10 (RS1800872) GENES POLYMORPHISM ON THE CYTOKINE PROFILE INDICES IN OSTEOARTHRITIS PATIENTS COMBINED WITH HYPERTENSION, OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Yu.I. Serdulets

Study objective is to examine the cytokine mechanism of immunological disorders in patients with osteoarthritis (OA) combined with AH, AO, and type 2 DM depending on the matrillin-3 (MATN-3, rs77245812) and interleukin 10 (IL-10, rs1800872) genes polymorphism.

Material and methods. The study involved 74 OA patients with concomitant AO, AH and type 2 DM. The concentration of cytokines IL-18, IL-10 and matrix protein matrillin 3 (MATN3) was determined in serum by an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Among the carriers of CC-genotype of gene MATN3 prevailed patients with level of IL-10 in blood below the norm by 28,58% ($p=0,001$), IL-18 above the norm by 40,0% ($p<0,001$) and normal production of MATN3 by 31,42% ($p<0,001$) respectively. Among the carriers of the A-allele of gene IL-10 (rs1800872) the relative frequency of individuals with low IL-10 content in the serum exceeded that of the homozygous carriers of the main C-allele and the number of patients with normal IL-10 level was on the contrary less by 26,15% (80% versus 53,85%, $\chi^2=5,64$; $p=0,017$). In homozygous carriers of the minor A-allele in which the relative frequency of individuals with low MATN3 protein content was greater than in such with the C-allele of IL-10 gene by 43,07% ($p = 0,033$): 71,43% versus 28,36%. In all OA patients the high production of proinflammatory IL-18 dominated regardless of the polymorphic variants of IL-10 gene by 38,46% ($p = 0,002$) and 42,86% ($p=0,003$) respectively. The concentration of proinflammatory cytokines IL-18 in patients with OA exceeded that in the control group by 22,08% ($p = 0,047$) but only in the carriers of the CC genotype of MATN3 gene (rs77245812) with low IL-10 content, regardless of the allelic state of the gene, in 1,83 ($p < 0,001$) and 2,18 times ($p = 0,018$) and a lower concentration of MATN3 serum among the carriers of the mutated T-allele - in 1,89 ($p = 0,025$) and 2,03 times (PCC = 0,042) accordingly. A level of anti-inflammatory IL-10 among the carriers of the A-allele of IL-10 gene (rs1800872) was found to be lower than in the control group and in patients with OA with the CC genotype by 40,10% ($p = 0,027$) and 43,42% ($p = 0,034$) and 34,39% (PCC=0,04) and 38,03 (PCC= 0.051).

Conclusions. Changes in the autoimmune response of the body and in metabolism in the cartilaginous tissue of osteoarthritis (OA) patients are characterized by high production of proinflammatory IL-18 in the serum, low contents of anti-inflammatory IL-10 and extracellular matrix protein MATN3.

Вступ. Сьогодні фахівці все частіше приділяють увагу суглобу не як сукупності кісткових суглобових поверхонь, хрящових структур, синовіальної рідини, суглобової капсули і періар-

тикулярного апарату, а як єдиному органу з властивими йому запальними, нейротрофічними, імунними, метаболічними і функціональними складовими [1]. Саме тому на сучасному етапі

ОА розглядається як поліорганне захворювання з урахуванням ураження різних суглобових груп [2]. Небезпечним, з огляду на можливу синергічність, перехресність і взаємообтяженість патогенетичних ланок, та актуальним, з позиції частоти зустрічальності і тяжкості діагностики та лікування, є поєднання ОА із цукровим діабетом типу 2 (ЦД 2), артеріальною гіпертензією (АГ) і абдомінальним ожирінням (АО). Дані нозологічні одиниці мають ряд загальних механізмів прогресування: хронічне системне генералізоване імунологічне запалення (у тому числі в жировій тканині), інсулінорезистентність, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, генетичні предиктори, що кодуєть амінокислотні послідовності, чи системи ензимів регуляції як загальних процесів, так і зрушень на місцевому, чи системному рівнях (особливо за ожиріння) тощо [3, 4]. Окремі механізми генетичної детермінації імунологічної відповіді за ОА не до кінця досліджені і потребують подальшого вивчення.

Мета дослідження. Вивчити цитокіновий механізм імунологічних порушень у хворих на ОА за поєднання з АГ, АО і ЦД 2-го типу залежно від поліморфізму генів матриліну 3-го типу (MATN-3, rs77245812) та інтерлейкіну 10 (IL-10, rs1800872).

Матеріал і методи. У дослідженні взяли участь 74 хворих на ОА із супутнім АО, АГ та ЦД 2, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Групу контролю становили 25 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Середній вік пацієнтів становив $58,03 \pm 14,91$ року, а тривалість захворювання була в межах від 5 до 32 років ($12,17 \pm 8,83$ року). Серед обстежених було 78,38% (58) жінок та 21,62% (16) чоловіків.

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 включало 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 при $ІМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ [5].

Діагноз АГ верифіковано згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 р. та рекомендаціями Української асоціації кардіологів, 2012 [6]; ESC, ESH, 2013 [7].

Діагноз ЦД встановлювали згідно з наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118. Верифікацію діагнозу ЦД 2-го типу проводили на основі «Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2-го типу» [8].

Концентрацію цитокінів IL-18, IL-10 та матричного білка матриліну 3 (MATN3) визначали в сироватці імуноферментним методом відповідно до інструкції виробника реагентів: для IL-18, 10 — Platinum ELISA, eBioscience® (Austria), для MATN3 — RayBiotech® Human Matrilin-3 ELISA Kit (USA).

Геному ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з лімфоцитів периферичної крові за допомогою комерційної тест-системи «innuPREP Blood DNA Mini Kit» (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. Для визначення поліморфних варіантів С908Т гена MATN3 (rs77245812) та С-592А гена IL-10 (rs1800872) використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів [3]. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Специфічні фрагменти генів MATN3 (С908Т) та IL-10 (С-592А) ампліфікували 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) генів MATN3 та IL-10 підлягали гідролітичному розщепленню при температурі 37 °С за допомогою ендонуклеаз рестрикції AflIII («New England BioLabs», Великобританія) протягом години та RsaI («Thermo Scientific», США) упродовж 12 годин, відповідно. Стан рестрикційних фрагментів генів MATN3 (С908Т) та IL-10 (С-592А) 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.

Статистичну обробку виконували за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2007™ та «Statistica 7.0» (SPSS). Номінальні дані подано у вигляді кількісних та відсоткових значень. Достовірність даних для незалежних вибірок розра-

Оригінальні дослідження

ховували за t-критерієм Student (при розподілі масивів близькими до нормальних), чи U-критерію Wilcoxon-Mann-Whitney (при нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак — за критерієм χ^2 . Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Рівні продукції цитокінів і матриліну 3 у хворих на ОА залежно від поліморфних варіантів

гена MATN3 (C908T) наведено в таблиці 1. За збільшення продукції цитокінів приймали перевищення верхнього квартиля контрольної групи для прозапального ІЛ-18 — $>196,36$ пг/мл та зниження для протизапального ІЛ-10 більше нижчого квартиля контрольної групи — $<12,02$ пг/мл, а для MATN3 — $<32,27$ нг/мл, відповідно.

Серед носіїв СС генотипу гена MATN3 переважали особи з рівнем ІЛ-10 у крові нижче

Таблиця 1

Рівні продукції інтерлейкінів 10, 18 та матриліну 3 у сироватці хворих на остеоартроз залежно від поліморфних варіантів гена MATN3 (C908T)

Показник	Рівні продукції, n	Генотипи гена MATN3, n (%)		χ^2 p
		СС, n=70	СТ, n=4	
ІЛ-10	У межах норми, n=25	25 (35,71)	0	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$
	Нижче норми, n=49	45 (64,29)	4 (100,0)	
χ^2 ; p		$\chi^2 = 11,43$ $p = 0,001$	-	-
ІЛ-18	У межах норми, n=22	21 (30,0)	1 (25,0)	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$
	Вище норми, n=52	49 (70,0)	3 (75,0)	
χ^2 ; p		$\chi^2 = 22,4$ $p < 0,001$	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$	-
MATN3	У межах норми, n=50	46 (65,71)	4 (100,0)	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$
	Нижче норми, n=24	24 (34,29)	0	
χ^2 ; p		$\chi^2 = 13,83$ $p < 0,001$	-	-

Примітка. ІЛ – інтерлейкін; MATN3 – матрилін.

норми на 28,58% ($p = 0,001$), вмістом ІЛ-18 вище норми — на 40,0% ($p < 0,001$), та нормальною продукцією MATN3 — на 31,42% ($p < 0,001$), відповідно. Статистично значимих відмінностей між генотипами аналізованого гена за рівнями синтезу вище означених протеїнів не встановили. У носіїв несприятливого мінорного А алеля гена ІЛ-10 (rs1800872) відносна частота осіб із низьким вмістом ІЛ-10 у сироватці перевищувала таку в гомозиготних власників основного С алеля, а кількість пацієнтів із нормальним рівнем ІЛ-10, навпаки, була меншою на 26,15% (80% проти 53,85%; $\chi^2 = 5,64$; $p = 0,017$), відповідно (табл. 2). Аналогічну ситуацію спостерігали за рівнем продукції MATN3, але в гомозиготних носіїв мінорного А алеля, у яких відносна частота осіб із

низьким вмістом протеїну MATN3 була більшою, ніж у таких із С алелем гена ІЛ-10 на 43,07% ($p = 0,033$): 71,43% проти 28,36%. У всіх хворих на ОА домінувала висока продукція прозапального ІЛ-18, незалежно від поліморфних варіантів гена ІЛ-10, — на 38,46% ($p = 0,002$) і 42,86% ($p = 0,003$) відповідно. Концентрація прозапального цитокіну ІЛ-18 у хворих на ОА перевищувала таку групи контролю на 22,08% ($p = 0,047$), але тільки в носіїв СС генотипу гена MATN3 (rs77245812), із нижчим вмістом ІЛ-10, незалежно від алельного стану гена, — в 1,83 ($p < 0,001$) і 2,18 рази ($p = 0,018$), та меншою концентрацією MATN3 сироватки у власників мутаційного Т алеля — в 1,89 ($p = 0,025$) і 2,03 рази ($p_{CC} = 0,042$) відповідно (табл. 3).

Однофакторний дисперсійний аналіз під-

Таблиця 2

Рівні продукції інтерлейкінів 10, 18 та матриліну 3 у сироватці хворих на остеоартроз залежно від поліморфних варіантів гена IL-10 (C-592A)

Показник	Рівні продукції, n	Генотипи гена <i>IL-10</i> , n (%)			χ^2 p
		CC, n=39	CA, n=28	AA, n=7	
IL-10	У межах норми, n=25	18 (46,15)	6 (21,43)	1 (14,29)	$\chi^2=5,77$
	Нижче норми, n=49	21 (53,85)	22 (78,57)	6 (85,71)	p=0,056
χ^2 ; p		$\chi^2<1,0$ p>0,05	$\chi^2=16,07$ p<0,001	$\chi^2=4,57$ p=0,033	-
IL-18	У межах норми, n=22	12 (30,77)	8 (28,57)	2 (28,57)	$\chi^2<1,0$
	Вище норми, n=52	27 (69,23)	20 (71,43)	5 (71,43)	p>0,05
χ^2 ; p		$\chi^2=10,05$ p=0,002	$\chi^2=8,64$ p=0,003	$\chi^2=1,43$ p>0,05	-
MATN3	У межах норми, n=50	28 (71,79)	20 (71,43)	2 (28,57)	$\chi^2=5,37$
	Нижче норми, n=24	11 (28,21)	8 (28,57)	5 (71,43)	p>0,05
χ^2 ; p		$\chi^2=13,13$ p<0,001	$\chi^2=8,64$ p=0,003	$\chi^2=1,43$ p>0,05	-

Примітка. IL – інтерлейкін; MATN3 – матрилін.

Таблиця 3

Вміст інтерлейкінів 10, 18 та матриліну 3 у сироватці крові хворих на остеоартроз із урахуванням генотипів гена MATN3 (C908T), M±m

Показники	Контроль	Генотипи гена <i>MATN3</i> у хворих	
		CC, n=70	CT, n=4
IL-18, пг/мл	180,91±15,45	220,85±25,86 p=0,047	182,25±25,08
IL-10, пг/мл	14,14±2,12	7,72±2,43 p<0,001	6,50±2,23 p=0,018
MATN3, нг/мл	43,54±11,27	46,79±16,91	23,0±4,19 p=0,025 p _{CC} =0,042

Примітка. p – вірогідність різниць показників із групою контролю; p_{CC} – вірогідність різниць показників із носіями CC-генотипу гена MATN3.

твердив асоціацію промотора гена MATN3 (rs77245812) із прозапальним IL-18 (F=8,45, p=0,005) та позаклітинним білком активності хондроцитів MATN3 (F=7,79, p=0,007). Встановили нижчий рівень протизапального IL-10 у носіїв А алеля гена IL-10 (rs1800872), ніж у групі контролю та у хворих на ОА із СС генотипом — на 40,10% (p=0,027) і 43,42% (p=0,034) та 34,39% (p_{CC}=0,04) і 38,03 (p_{CC}=0,051) (табл. 4). Решта досліджуваних показників (IL-18 та MATN3) між генотипами гена IL-10 (rs1800872) не від-

різнялись.

Вищезазначений аналіз також підтвердив асоціацію промотора гена IL-10 (rs1800872) тільки із протизапальним IL-10 (F=78,42, p<0,001).

В окремих дослідженнях доведена ключова роль MATN-3, що експресується в хрящовій тканині, у формуванні фібрилярної матричної мережі, збереженні мікросередовища позаклітинного хрящового матриксу через взаємодію з колагеновими волокнами, низкою протеогліканів та глікопротеїнів тощо [9]. Дана білкова структура

Оригінальні дослідження

кодується відповідним геном MATN3, розташованому на короткому плечі 2-ї хромосоми 2p24-p23 [10]. S. M. Diab et al. встановили асоціацію мутації в гені MATN3 зі спадковою мікроепіфізарною дисплазією та спонділо-епіфізарною дисплазією, а також схильністю до розвитку ОА [11]. T. Mabeu et al. довели, що рівень IL-18 у синовіальній рідині не корелює зі стадією ОА, ІМТ чи віком [12], однак рівень IL-18 у плазмі, синовіальній рідині та зразках суглобових хрящів у пацієнтів із ОА коліна був значно вищим, ніж у здорових. Пацієнти з більшою тяжкістю захворювання мали вірогідно вищий рівень IL-18 у всіх середовищах [13]. Це свідчить про те, що IL-18 може бути маркером відмінності здорових осіб та хворих на ОА, а також використовуватись для оцінки тяжкості захворювання у пацієнтів з ОА, що узгоджується з отриманими нами результатами однофакторного дисперсійного аналізу: промотор гена

MATN3 (rs77245812) асоціює із прозапальним IL-18 ($F=8,45$, $p=0,005$) та позаклітинним білком активності хондроцитів MATN3 ($F=7,79$, $p=0,007$).

Окремі протизапальні цитокіни, такі, як IL-4, IL-10 та IL-13, опосередковано здійснюють анаболічний ефект і можуть модулювати запальну реакцію та повільне прогресування ОА [14]. У здоровому суглобі баланс між анаболічними та катаболічними цитокінами сприяє стабільним обмінним процесам у хрящовій тканині, тоді як при ОА з'являється дисбаланс [15]. У нашому дослідженні ми виявили подібний дисбаланс: нижчий рівень прозапального IL-10 у носіїв А алеля гена IL-10 (rs1800872), ніж у групі контролю та у хворих на ОА із СС генотипом — 40,10% ($p=0,027$) і 43,42% ($p=0,034$) та 34,39% ($p_{CC}=0,04$) і 38,03 ($p_{CC}=0,051$). Дані результати засвідчують дизрегуляцію анаболічно-катаболічних процесів у хрящовій тканині хворих на

Таблиця 4

Вміст інтерлейкінів 10, 18 та матриліну 3 у сироватці крові хворих на остеоартроз з урахуванням генотипів гена IL-10 (C-592A), M \pm m

Показники	Контроль	Генотипи гена <i>IL-10</i> у хворих		
		СС, n=39	СА, n=28	АА, n=7
IL-18, пг/мл	180,91 \pm 15,45	219,60 \pm 54,71	217,73 \pm 83,12	181,60 \pm 41,29
IL-10, пг/мл	14,14 \pm 2,12	12,91 \pm 1,70	8,47 \pm 1,25 $p=0,027$ $p_{CC}=0,04$	8,0 \pm 1,76 $p=0,034$ $p_{CC}=0,051$
MATN3, нг/мл	43,54 \pm 11,27	42,11 \pm 15,03	37,02 \pm 13,32	38,60 \pm 19,35

Примітка. p – вірогідність різниць показників із групою контролю; p_{CC} – вірогідність різниць показників із носіями СС-генотипу; p_{CA} – вірогідність різниць показників із носіями СА-генотипу.

ОА, на які впливають експресія поліморфних варіантів генів матриліну 3-го типу (rs77245812) та IL-10 (rs1800872). Вказані зміни потребують подальшого вивчення з метою персоналізованого лікування та спостереження за хворими.

Висновки

1. Зміни імунзапальної відповіді організму та метаболізму у хрящовій тканині хворих на остеоартроз характеризуються високою продукцією прозапального IL-18 у сироватці, що не мало залежності від поліморфних варіантів генів IL-10 і MATN3 (на 38,46-42,86%), нижчим вмістом протизапального IL-10 і позаклітинного матриксного білка MATN3, який експресується в хрящовій тканині, особливо в носіїв несприятливого мінорного А алеля гена IL-10 (rs1800872): за IL-10 — на 26,15, за білком MATN3 — на 43,07%, що загалом

віддзеркалює патологічні особливості дизрегуляції досліджуваних патогенетичних ланок дегенеративно-деструктивних уражень суглобів.

2. Промотор гена IL-10 (rs1800872) асоціює із протизапальним IL-10 ($F=78,42$), тоді як поліморфний сайт гена MATN3 (rs77245812) асоціює із високим вмістом прозапального IL-18 ($F=8,45$) та низьким рівнем позаклітинного білка активності хондроцитів MATN3 ($F=7,79$), особливо у носіїв СТ генотипу.

Перспективи подальших досліджень. Провести аналіз ефективності лікування хворих на остеоартроз за поєднання з артеріальною гіпертензією, ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу з урахуванням генотипів генів матриліну 3-го типу (MATN3, C908T) та протизапального інтерлейкіну 10 (IL-10, C-592A).

Список літератури

1. Головач ИЮ. Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2014;3(15):54-58.
2. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011; 377:2115-126. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-27.
3. Sydoruk LP, Serdulets YuI, Fediv OI, Havrysh LO, Teleki YaM, Sydoruk 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*. 2017;52(4):1-8.
4. Sydoruk LP, Sokolenko AA, Sydoruk AR, Kryklyvets LG, Biryuk IG, Fliundra IG, Sokolenko MA. Insulin resistance in patients with arterial hypertension and abdominal obesity depending on ACE and PPAR- γ 2 genes polymorphism: A new opinion concerning an old problem. *The New Armenian Medical Journal*. 2015; 9(2):43-51.
5. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, 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*. 2013. [Internet]. [Cited on 19.01.2018]. Available: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>.
6. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації; проект. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. *Артеріальна гіпертензія*. 2012;1:96-152.
7. 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). *Journal of Hypertension*. 2013;(31) 7:1281-57.
8. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу». [Интернет]. [Цитовано 19.01.2018 р.]. Доступно: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/reiestr-mtd/item/34-tsukrovyyi-diabet-2-typu>.
9. Gu J, Rong J, Guan F, Jiang L, Tao S, Guan G. MATN3 gene polymorphism is associated with osteoarthritis in Chinese Han population: a community-based case-control study. *Scientific World Journal*. 2012;6:1-6. <http://dx.doi.org/10.1100/2012/656084>.
10. Chapman KL, Mortier GR, Chapman K, Loughlin J, Grant ME, Briggs MD. Mutations in the region encoding the von Willebrand factor A domain of matrilin-3 are associated with multiple epiphyseal dysplasia. *Nat Genet*. 2001;28:393-6. <https://doi.org/10.1038/ng573>.
11. Diab SM, Kamal HM, Mansour AI, Fawzy RM, Azab BS. Clinical significance of Matrilin-3 gene polymorphism in Egyptian patients with primary knee osteoarthritis. *European Journal of Rheumatology*. 2017;4(3):200-204. doi:10.5152/eurjrheum.2016.16107.
12. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World Journal of Orthopedics*. 2015;6(1):95-105. doi:10.5312/wjo.v6.i1.95.
13. Wang Y, Xu D, Long L, Deng X, Tao R, Huang G. Correlation between plasma, synovial fluid and articular cartilage Interleukin-18 with radiographic severity in 33 patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Med*. 2014;14:297-304.
14. Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561459. doi: 10.1155/2014/561459.
15. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Research & Therapy*. 2017;19:18. doi:10.1186/s13075-017-1229-9.

References

1. Golovach IJu. Osteoartrit: sovremennye fundamental'nye i prikladnye aspekty patogeneza zabolevaniya [Osteoarthritis: modern fundamental and applied aspects of the pathogenesis of the disease]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2014;3(15):54-58. (in Russian).
2. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011; 377:2115-126. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-27.
3. Sydoruk LP, Serdulets YuI, Fediv OI, Havrysh LO, Teleki YaM, Sydoruk 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*. 2017;52(4):1-8.
4. Sydoruk LP, Sokolenko AA, Sydoruk AR, Kryklyvets LG, Biryuk IG, Fliundra IG, Sokolenko MA. Insulin resistance in patients with arterial hypertension and abdominal obesity depending on ACE and PPAR- γ 2 genes polymorphism: A new opinion concerning an old problem. *The New Armenian Medical Journal*. 2015; 9(2):43-51.
5. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, 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*. 2013. [Internet]. [Cited on 19.01.2018]. Available: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>.
6. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації; проект. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів [Arterial hypertension. Updated and adapted clinical trial based on evidence (2012): Practical recommendations; project. Working Group on Arterial Hypertension of the Ukrainian Association of Cardiologists]. *Артеріальна гіпертензія*. 2012;1:96-152. (in Ukrainian).
7. 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). *Journal of Hypertension*. 2013; (31) 7:1281-57.
8. Nakaz MOZ Ukrayiny vid 21.12.2012 r. № 1118 «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry tsukrovomu diabeti 2 typu» [Internet]. [Cited on 19.01.2018]. Available: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/reiestr-mtd/item/34-tsukrovyyi-diabet-2-typu>. (in Ukrainian).
9. Gu J, Rong J, Guan F, Jiang L, Tao S, Guan G. MATN3 gene polymorphism is associated with osteoarthritis in Chinese Han population: a community-based case-control study. *Scientific World Journal*. 2012;6:1-6. <http://dx.doi.org/10.1100/2012/656084>
10. Chapman KL, Mortier GR, Chapman K, Loughlin J, Grant ME, Briggs MD. Mutations in the region encoding the von Willebrand factor A domain of matrilin-3 are associated with multiple epiphyseal dysplasia. *Nat Genet*. 2001;28:393-6.

Оригінальні дослідження

<https://doi.org/10.1038/ng573>.

11. Diab SM, Kamal HM, Mansour AI, Fawzy RM, Azab BS. Clinical significance of Matrilin-3 gene polymorphism in Egyptian patients with primary knee osteoarthritis. *European Journal of Rheumatology*. 2017;4(3):200-204. doi:10.5152/eurjrheum.2016.16107.

12. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World Journal of Orthopedics*. 2015;6(1):95-105. doi:10.5312/wjo.v6.i1.95.

13. Wang Y, Xu D, Long L, Deng X, Tao R, Huang G. Correlation between plasma, synovial fluid and articular cartilage

Interleukin-18 with radiographic severity in 33 patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Med*. 2014;14:297-304.

14. Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561459. doi: 10.1155/2014/561459.

15. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Research & Therapy*. 2017;19:18. doi:10.1186/s13075-017-1229-9.

Відомості про авторів:

Сердулець Ю.І. — аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» без відриву від виробництва, лікар-ординатор ревматологічного відділення ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна. Ел. пошта: SerDeem@bigmir.net

Сведения об авторах:

Сердулец Ю.И. — аспирант кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», без отрыва от производства, врач-ординатор ревматологического отделения ОКУ «Черновицкая областная клиническая больница», г. Черновцы, Украина. Эл. почта: SerDeem@bigmir.net

Information about the author:

Serdulets Yu.I. — postgraduate of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, resident physician of the Rheumatology Department of “Chernivtsi regional clinical hospital”, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 26.01.2018

Рецензент – проф. Волошин О.І.

© Ю.І. Сердулець, 2018
