

УДК 616.72-007.24+616-002.78]:577.121.4+612.017.2

*О.В. Пішак, О.І. Волошин, О.П. Микитюк, Г.І. Арич, Н.М. Малкович***ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ І ПОДАГРИ (ПОВІДОМЛЕННЯ I)**Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, клінічної імунології та алергології (в.о. зав. – проф. О.І. Волошин)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** У статті висвітлені результати завершеної у 2009 році науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, клінічної імунології та алергології на тему “Хроноритмологічні аспекти вдосконалення діагностики та лікування хворих на остеоартроз, подагру, ревматоїдний артрит”. Розглянуті патогенетичні взаємозв’язки між інтенсивністю клінічних проявів згаданих хвороб та змінами в хроноритмах основних метаболічних процесів організму: параметрів про- та антиоксидантної систем та системи протеолізу-фібринолізу.

**Ключові слова:** хроноритми, остеоартроз, подагра, про-оксидантна, антиоксидантна системи, фібриноліз, протеоліз.

**Вступ.** В останні десятиріччя у світовій біології та медицині відмічається зростаючий інтерес до вивчення ритмічної організації біологічних процесів у нормі та патології. У цій галузі намітилася низка нових самостійних напрямів: хронобіологія, хронопатологія, хроноterapia, хронофармакологія, хронопрофілактика тощо. Численні патологічні процеси в організмі супроводжуються порушенням часової організації (десинхронозом) фізіологічних функцій та процесів, тому є об’єктом посиленої уваги науковців різних профілів [1, 3, 5, 6].

Саме з урахуванням цього в рамках виконання науково-дослідної роботи вивчено циркадіанні ритми метаболічних процесів у хворих з досить поширеними нині захворюваннями – остеоартрозу (ОА) та подагри.

Іншою метою було дослідження коморбідних явищ в обраного нами контингенту осіб, які могли б мати спільні патогенетичні ланки розвитку, помітний чи прихований феномен взаємного обтяження перебігу цих недуг та обмеження реалізації загальновищаних терапевтичних комплексів чи зниження ефективності від їх застосування [2].

**Мета дослідження.** Вивчити особливості порушень хроноритмів про- і антиоксидантних, протеолітичної і фібринолітичної систем крові у хворих на ОА та подагру задля обґрунтування вдосконалення лікувального процесу.

**Матеріал і методи.** Проведене клінічно-лабораторне обстеження 120 хворих на ОА і 81 – на подагру. Групи досліджуваних зіставимі за віком, статтю, клінічними проявами основного та супутнього захворювань. Рандомізація хворих проводилася методом випадкової вибірки. Діагнози ОА та подагри встановлювали на підставі діагностичних критеріїв Інституту ревматології РАМН.

Застосовані клінічні, лабораторні, функціональні, біохімічні та хроноритмологічні методи дослідження (визначення показників пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), системи глутатіону крові, активність ферментативного та неферментативного

фібринолізу та протеолізу крові за стандартними методиками). Контрольні дослідження вказаних параметрів проведені у 24 практично здорових осіб, що зіставлені за віком та статтю.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням варіаційного статистичного аналізу на IBM PC Pentium III.

Оцінку характеру ритмів показників проводили з використанням індивідуального та групового Косинор-аналізу, на базі програми Chronos-Fit (Гейдельберг, Німеччина, 2002 р). Для показників, що виявляли циркадіанну залежність, визначали відсоток ритмічності (коефіцієнт детермінації ритму, відсоток варіабельності даних, що визначає ритмічність), мезор (усереднене добове значення), акрофазу (час набуття показником максимального значення), амплітуду ритму (що дорівнює амплітуді синусоїди), враховували характер ритму.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Основна роль у патогенезі ОА відводиться процесам протеолізу екстрацелюлярного матриксу хряща та компонентів мембран хондроцитів, які відповідальні за інтеграцію міжклітинної речовини та регуляцію репаративних процесів шляхом трансмісії досередини клітини сигналів цитокінових регуляторів метаболізму [4]. Тому в процесі виконання НДР вивчено організацію та взаємодію в часі параметрів, що характеризують дані процеси, а також добову організацію протекторних антиоксидантних механізмів за ОА.

У пацієнтів з ОА до лікування узагальнений ритм відновленого глутатіону (ВГ) втрачав добову залежність порівняно з контролем. Середньодобовий вміст ВГ зростав на 19,5%. Хронограми хворих на ОА набували інверсного характеру (рис. 1). Положення максимуму ВГ у хворих на ОА припадало на денний (10.00-14.00) період.

Аналіз міжсезонних відмінностей показав тенденцію до зменшення вмісту ВГ у крові хворих на ОА у весняний та осінній періоди та виявив більші концентрації антиоксиданту зимою і влітку.

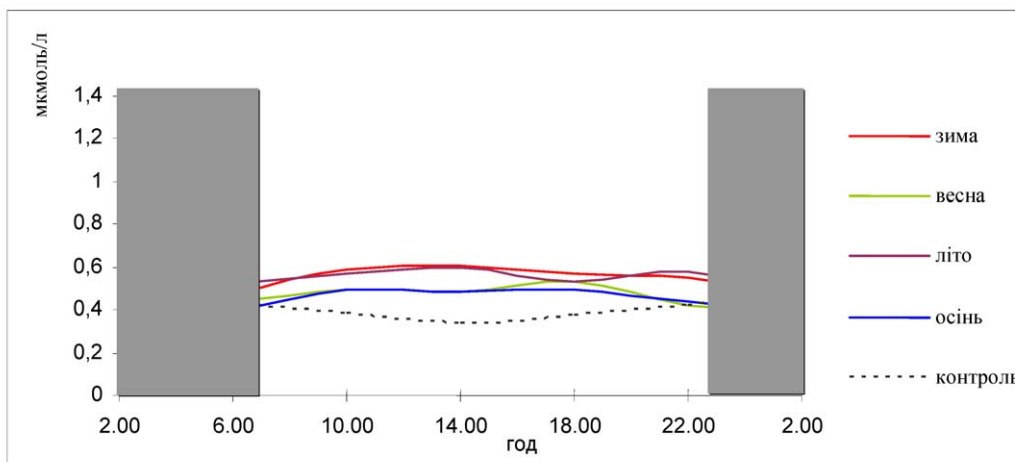


Рис. 1. Добова та сезонна організація вмісту відновленого глутатіону в крові хворих на остеоартроз

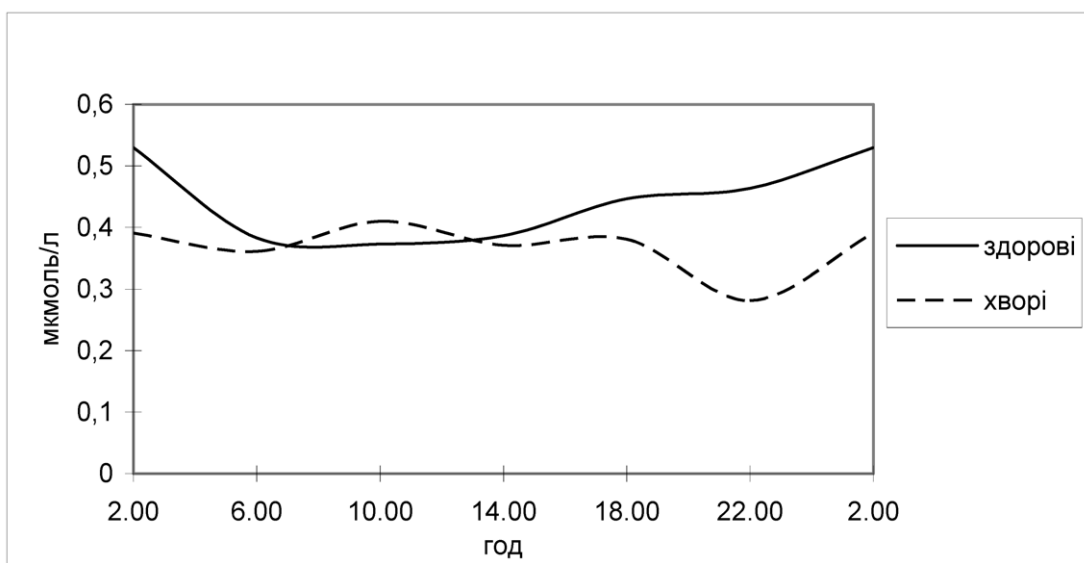


Рис. 2. Добовий рівень відновленого глутатіону в крові здорових осіб та у хворих на подагру

На вміст ВГ у крові впливала і тривалість захворювання. У пацієнтів із маніфестацією ОА впродовж одного року відмічали тенденцію до зменшення вмісту ВГ (як середньодобового, так і в окремі точки виміру) порівняно з контрольними значеннями, та вірогідну різницю (у денний час) при зіставленні з даними пацієнтів, котрі хворіли на ОА триваліший час. Індивідуальний косинор-аналіз показав залежність наявності/відсутності добової періодичності профілю ВГ від тривалості захворювання та стадії ОА (більша тривалість захворювання, пізніша стадія – нижчий показник ритмічності).

Наявність синовіїту супроводжувалася тенденцією до зменшення вмісту ВГ, хоча не підтвердженою статистично. Різна кількість уражених суглобів (моно- чи поліостеоартроз) добову організацію та середньодобові рівні ВГ, як і в подальшому – інших досліджених показників, не змінювала.

Середньодобовий вміст ВГ у пацієнтів з подагрою дещо зменшувався (на 16,3%), але в нічний час,

для якого властиве поповнення запасів ВГ, характеризувався зниженням його рівня (рис. 2).

Наявність супутньої патології гепатобіліарної системи (ГБС) – хронічного холециститу, реактивного гепатиту, стеатогепатозу, – зменшувала середньодобовий вміст ВГ на 24,4% порівняно з хворими без їх наявності, але хронограма виявилася майже синфазною зі здоровими, за винятком 10.00, коли спостерігали незначне зростання рівня цього показника. При порівнянні хронограм у хворих на подагру з тофусами та без них виявили їх синфазність. Різниця лише середньодобове значення ВГ: за наявності тофусів воно незначно зменшувалося в усі добові виміри. Аналогічні зміни виявили і при аналізі добових ритмів ВГ залежно від тривалості хвороби та віку пацієнтів.

Добові профілі глутатіонових ферментів – глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонтрансферази (ГТ) – у хворих на ОА зазнавали таких же змін, як і вміст у крові ВГ (втрата циркадіанної ритмічності,

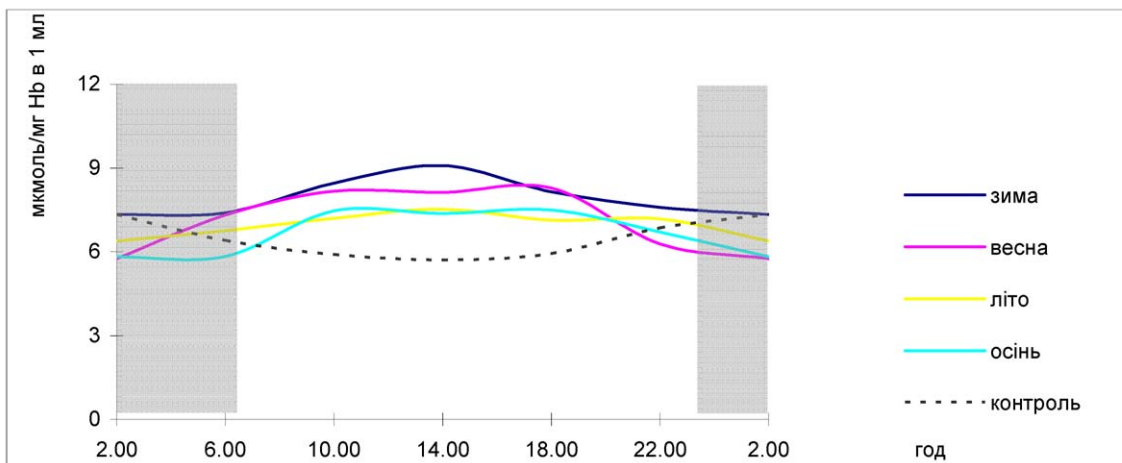


Рис. 3. Добова та сезонна активність глутатіон-пероксидази в крові хворих на остеоартроз до лікування

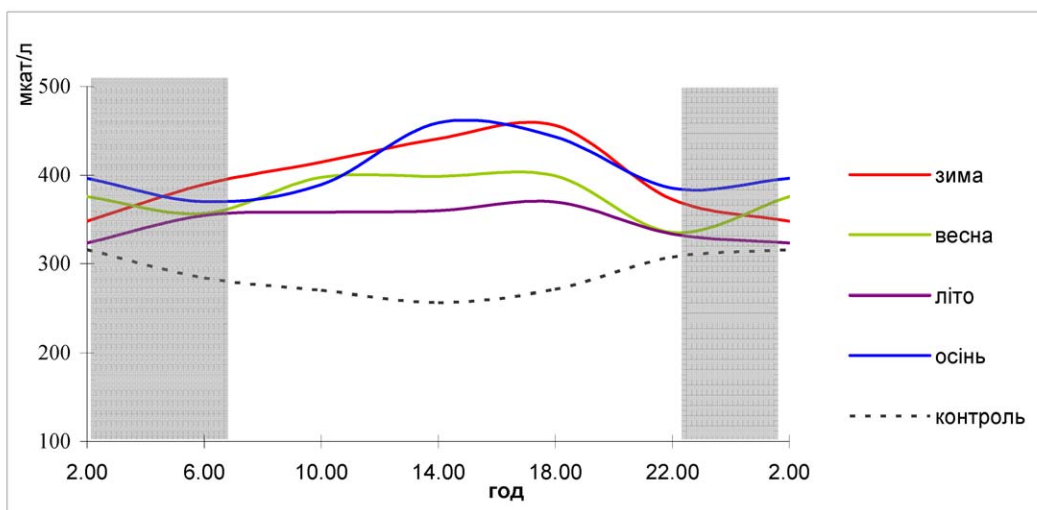


Рис. 4. Добова та сезонна активності каталази в крові хворих на остеоартроз до лікування

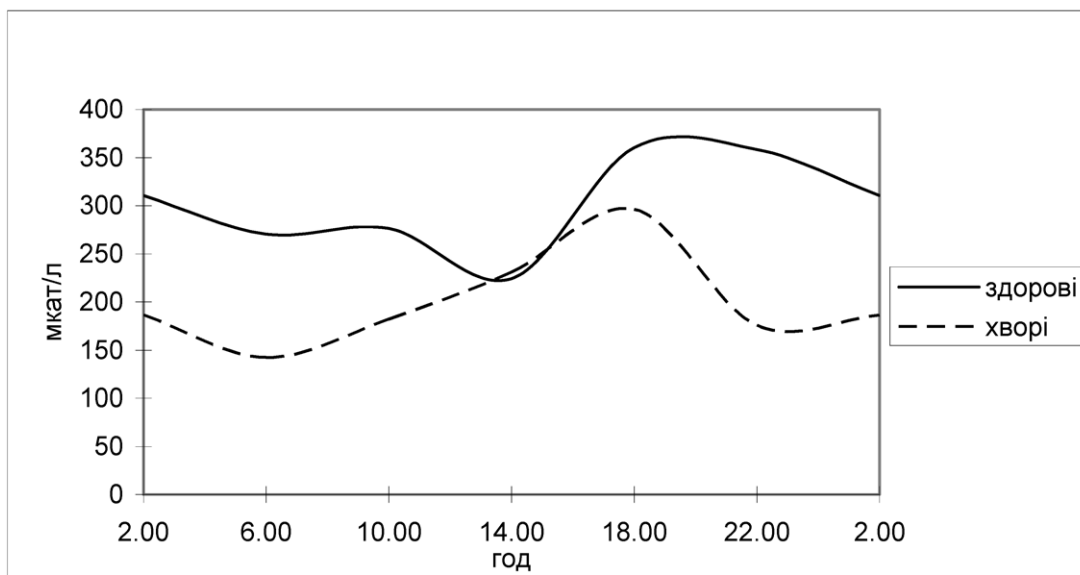


Рис. 5. Добова активність каталази крові у здорових осіб та у хворих на подагру

зсув максимуму на денні години). Сезонна динаміка, проте, була дещо іншою – максимальна активність

ферментів виявлена взимку та навесні, мінімальна – восени (рис.3). Активність глутатіонових ферментів

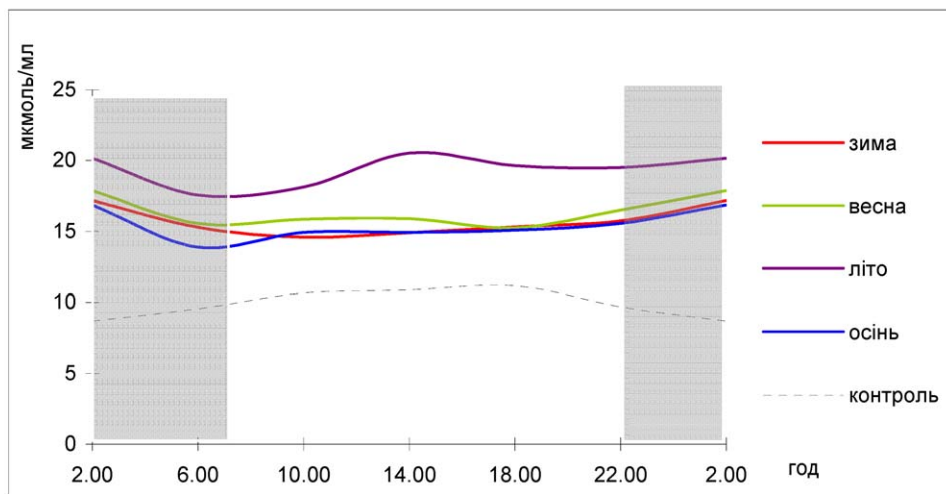


Рис. 6. Добовий та сезонний вміст малонового альдегіду крові хворих на остеоартроз до лікування

залежала від наявності синовіту незначно, але в більшій мірі – від тривалості захворювання, подібно як і сам вміст ВГ (менша тривалість захворювання – менша активність ферментів).

Активність каталази при ОА теж не виявляла циркадіанної періодичності. Влітку та взимку виявлено істотне підвищення активності ферменту в крові пацієнтів у денний час – на 33,4 і 37,6% відповідно, без змін концентрації у нічні години. Весною та восени вміст у денні години зростав недовірно, а в нічні – зменшувався порівняно з контролем на 15,6 та 18,2% відповідно. Все це надавало 24-годинним профілям показника інверсного вигляду (максимальні значення – у період 10.00-18.00 год) порівняно з контролем (рис. 4). Середньодобові значення в різні пори року між собою не відрізнялися і були вищими за контрольні на 24-29%.

При аналізі хронограми активності каталази крові у хворих на подагру майже в усіх часових вимірах (за винятком 14.00) її активність виявилася нижчою за таку в групі здорових осіб. В останніх найвищі значення активності каталази виявлено у вечірній та нічні години (18.00-2.00), тоді як у пацієнтів у цей час спостерігали зниження її активності (рис. 5). Суттєвих змін зазнавала середньодобова активність даного ферменту – за подагри вона знижувалася на 32,6%.

На активність каталази в крові впливала і тривалість захворювання. У пацієнтів із тривалістю хвороби більше 10 років відмічали вагомніше зниження активності даного показника (як середньодобового, так і в окремі точки виміру) порівняно з пацієнтами з меншою тривалістю захворювання. Більша тривалість хвороби характеризувалася також втратою добового характеру ритму та незначними амплітудними змінами впродовж доби.

Аналіз вік-залежних хронограм активності каталази показав, що для пацієнтів молодшої вікової групи (до 50 років) характерно зниження її активності впродовж всієї доби з незначним підвищенням у нічні години (22.00-2.00). У пацієнтів старше 50

років спостерігали зростання активності даного ферменту в другій половині дня (14.00-18.00) та зменшення – у нічний проміжок часу (22.00-6.00).

Аналіз ритмічної організації рівня малонового альдегіду (МА) крові за ОА (рис. 6) дозволив виявити втрату добового характеру, встановленого в групі контролю, та вірогідне зростання середньодобової концентрації за рахунок збільшення вмісту у всіх часових проміжках проти рівня здорових осіб (як за звичайного, так і зміненого фотоперіоду). Максимальні рівні МА у групі хворих на первинний ОА (ПОА) виявляли у вечірній час (зі збільшенням концентрації вдвічі порівняно з групою контролю), вдень показник достовірно збільшувався в 1,5 раза. Добова концентрація МА була інверсною щодо вмісту ВГ, активності антиоксидантних ферментів.

Міжсезонних достовірних відмінностей при порівнянні відповідних профілів, отриманих при дослідженні хворих у різні місяці, не виявляли, хоча спостерігали тенденцію до зростання вмісту МА влітку (на 15-18% в усі часові проміжки порівняно з хронограмами інших сезонів).

Ритми вмісту МА хворих на ПОА та вторинний ОА (ВОА) мали інверсний характер, причому ритм пацієнтів з ВОА наближений до контрольної хронограми – перший максимум припадав на другу половину дня (14.00-18.00); визначали другий підйом вмісту продуктів ПОЛ – о 22.00. Відмінностей середньодобової концентрації МА, а також хронограм залежно від тривалості захворювання та наявності синовіту, не встановили.

Оцінка рівня МА в крові здорових осіб та хворих на подагру виявила підвищення його вмісту в останніх – як середньодобового (збільшився на 28,3%), так і в усі часові проміжки проти рівня здорових осіб (рис. 7). У хворих швидше наставав пік його рівня в крові (о 14.00), тоді як у здорових осіб – пізніше (о 18.00) та знижувався в нічні години (22.00-6.00), чого не спостерігали в осіб контрольної групи. Наявність супутньої патології ГБС призводи-

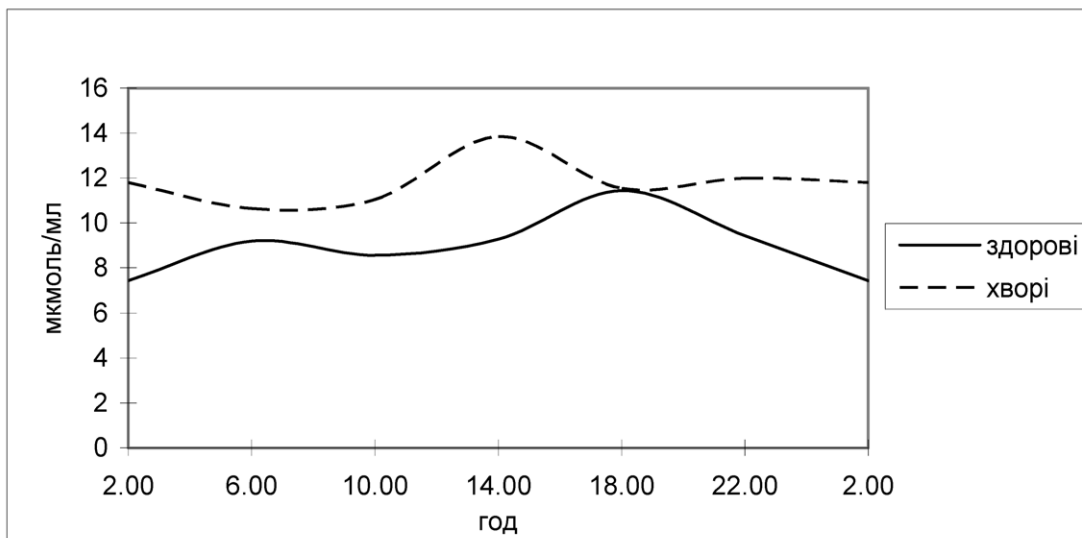


Рис. 7. Добовий вміст малонового альдегіду крові в здорових осіб та у хворих на подагру

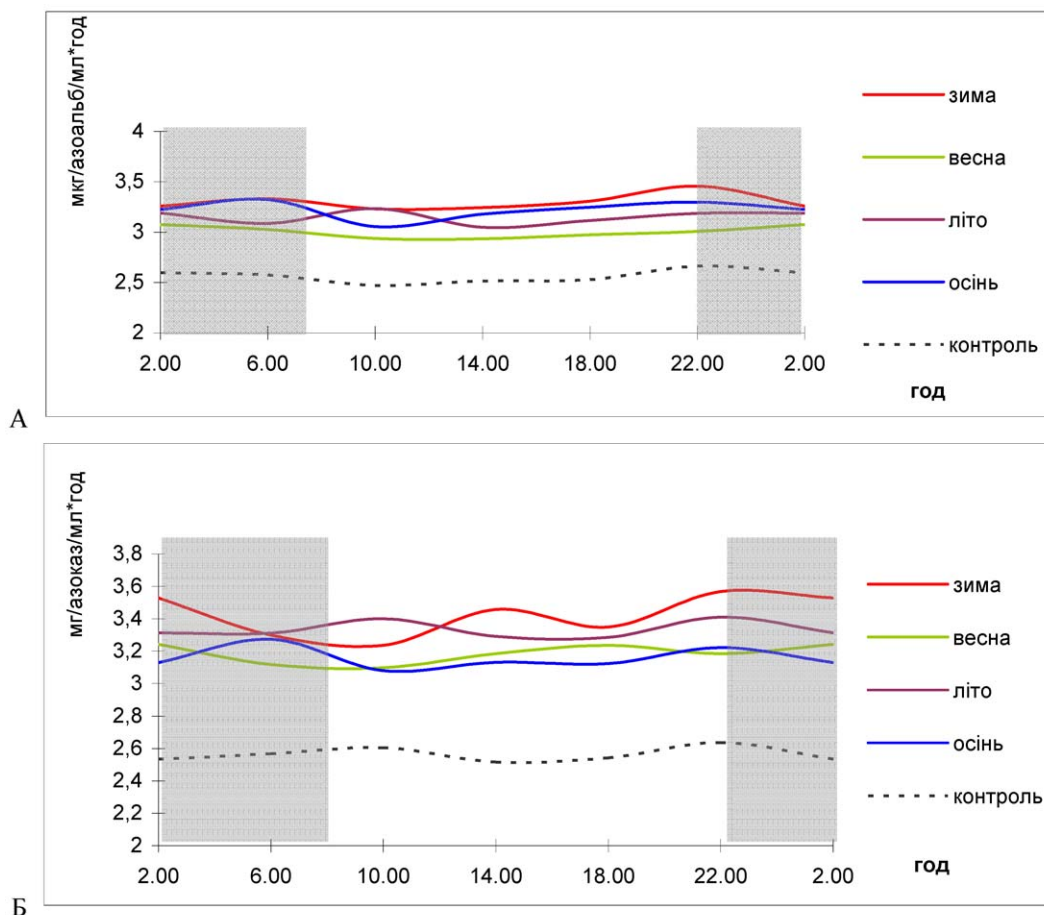


Рис. 8. Добовий та сезонний низькомолекулярних (А) та високомолекулярних (Б) білків у хворих на остеоартроз до лікування

ла до істотного зростання вмісту МА в крові хворих на подагру в першій половині дня та до зниження – у нічний проміжок часу. Відсутність уражень органів ГБС характеризувалася зниженням його вмісту в крові в передранкові години (6.00-10.00) та майже досягнення рівня здорових о 10.00.

Аналогічні зміни виявили при аналізі хронограм рівня МА за наявності тофусів та в пацієнтів старших вікових груп. Тривалість хвороби до 10 років характеризувалася зміщенням фази на обідній час (14.00).

Оцінка вмісту продуктів вільнорадикальної модифікації білків (ВМБ) виявила, що останні за ОА

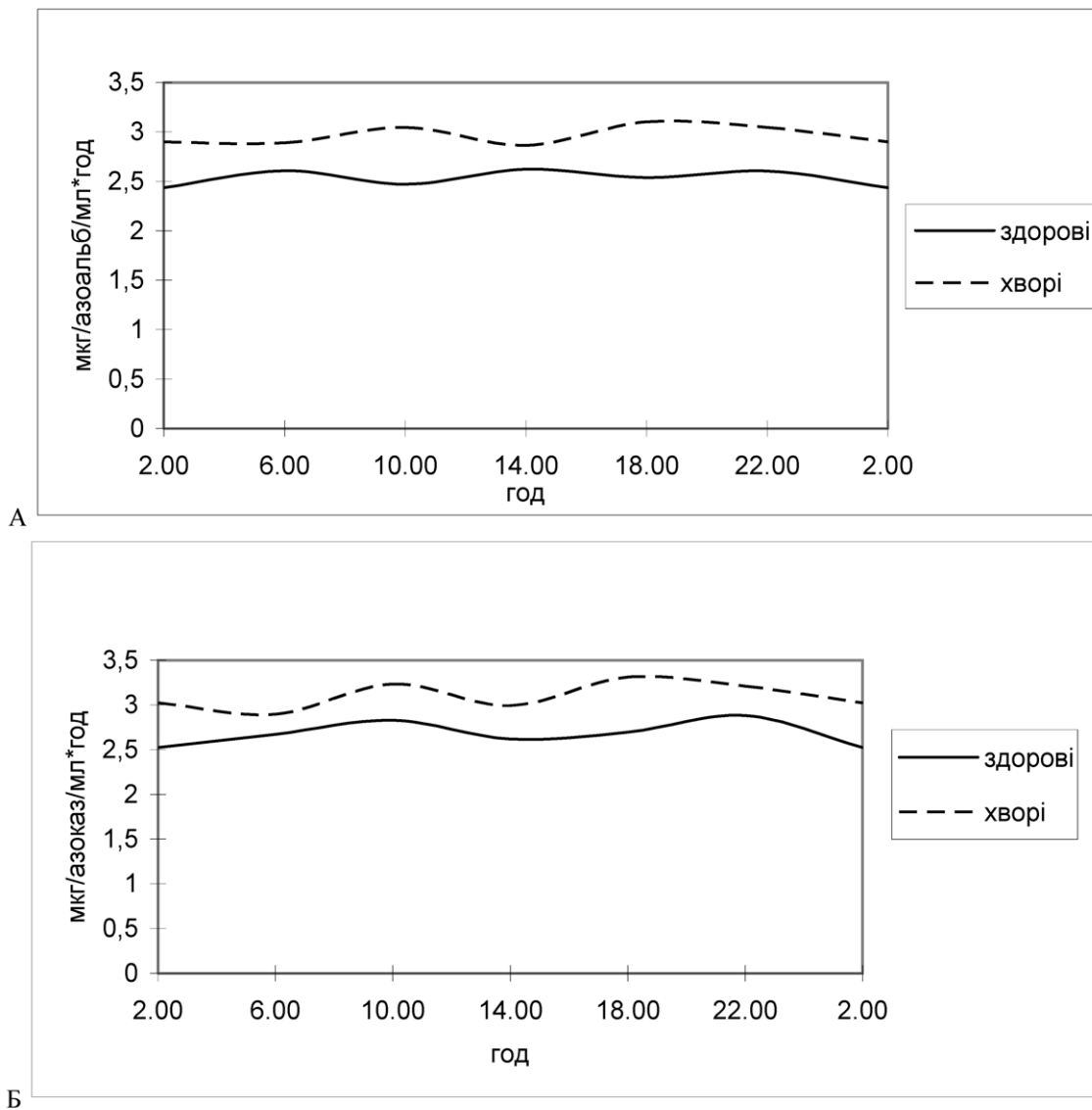


Рис. 9. Добова організація протеолізу низькомолекулярних (А) та високомолекулярних (Б) протеїнів крові в здорових осіб та у хворих на подагру

змінювалися в крові із закономірностями, описаними для МА. Спостерігалася інверсія ритму порівняно із хронограмою у здорових (зростання показника в 2,3 раза ввечері та в 1,8 раза – вдень) – та шифт максимуму на денний час, втрата циркадіанного характеру, збільшення середньодобового рівня в 2,0-2,3 раза залежно від пори року за рахунок достовірного зростання значень показника в усі досліджувані проміжки. Аналіз відмінностей хронограм, що характеризують ВМБ у різні пори року, виявив достовірне збільшення вмісту її продуктів у крові хворих на ОА влітку порівняно із зимою (на 28,1%).

У хворих на ОА рівномірно в усі відрізки часу збільшувався протеоліз низькомолекулярних протеїнів (ПНМП) (рис.8А) та протеоліз високомолекулярних білків (ПВМБ) (рис.8Б) порівняно зі здоровими. Збігалася розташування в часі максимумів – о 10.00 та 22.00 год для ПВМБ і 14.00-22.00 год для ПНМБ; проте виявляли пролонговану активність ПВМБ – до 2.00 год.

Ритм ПНМБ втрачав синусоїдальний характер. Слід зауважити, що рівень ПНМБ у середньому за добу вірогідно зростав на 22-26%, а ПВМБ – в 1,3 раза; зміни були статистично достовірними навесні та восени. Максимальних змін показники зазнавали у вечірні години восени та навесні, за рахунок чого ритм набував значного розмаху між максимальним та мінімальним значенням. Взимку та влітку відмічали незначне – до 15% – наростання показників у всі години, коли проводили обстеження, і діапазон значень хронограми змінювався незначно. Мінімальний рівень протеолітичної активності виявляли о 6.00-10.00 год.

Ритм ПНМП у хворих на подагру характеризувався незначним зростанням середньодобових значень (на 16,5%) проти групи здорових осіб за рахунок збільшення даного показника у всі часові періоди (рис. 9А). Відмінностей середньодобової активності ПНМП, а також хронограм залежно від трива-

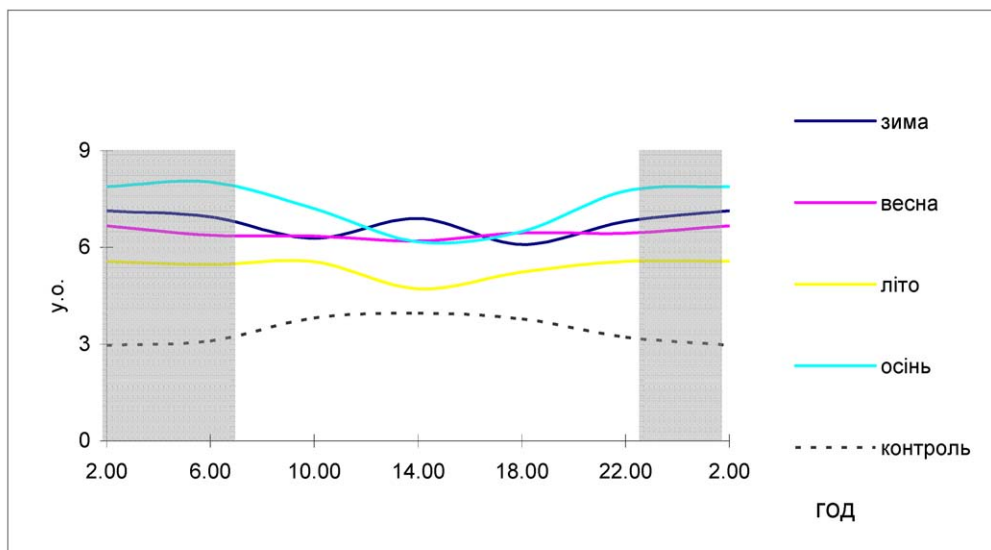


Рис. 10. Добова та сезонна організація вмісту сіалових кислот у хворих на остеоартроз (до лікування)

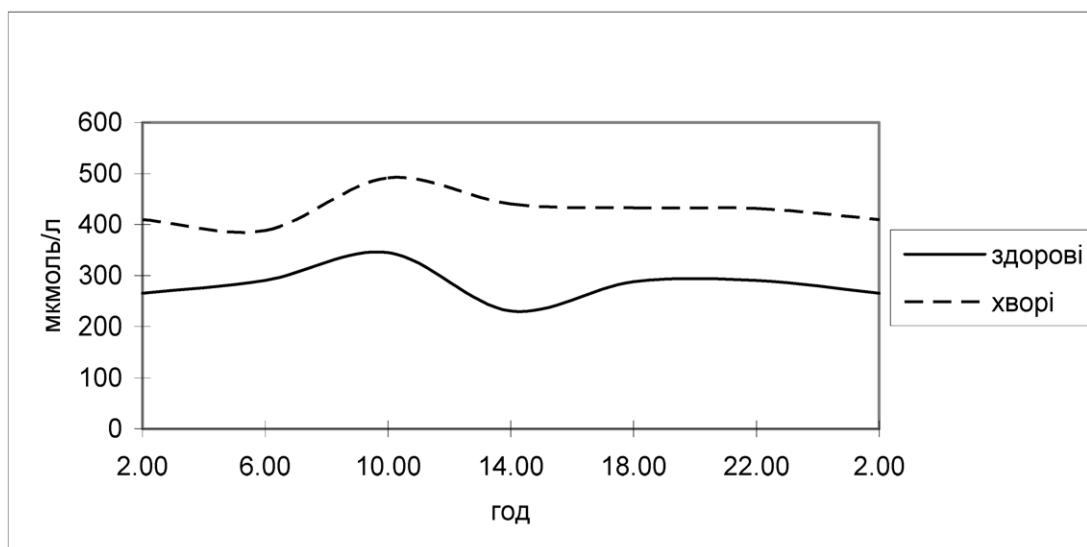


Рис. 11. Добова організація концентрації сечової кислоти крові в здорових осіб та у хворих на подагру

лості хвороби, віку хворих, наявності/відсутності тофусів та супутніх уражень ГБС, не встановили.

Аналогічні зміни виявлені і при аналізі хронограми ПВМП – незначне зростання даного показника впродовж доби (збільшення середньодобової активності на 15,2%) (рис.9Б). Різна тривалість захворювання, вік хворих, наявність/відсутність тофусів та супутнього ураження ГБС на величини окремих часових значень та структуру хронограм достовірно не впливали.

Максимальних змін за ОА набувала колагенолітична активність плазми (КАП). Ритм у хворих осіб не виявляв ознак періодичності. Середньодобове значення КАП за ОА достовірно зростало – за рахунок збільшення варіант в окремі проміжки часу на 39,2-73,6%. Підвищення КАП за ОА було достовірним у денні години навесні, влітку та восени (на 48,7-60,8%), а в нічний час – упродовж всього року (на

57,8-73,6%). Інших міжсезонних відмінностей не виявляли. Максимальні значення КАП спостерігали о 22.00-2.00 год, тому хронограма пацієнтів із ОА була інверсною щодо здорових і синфазною із кривими, які відображали рівень МА та ВМБ.

Аналіз відмінностей профілів між клінічними формами ОА виявив, що і за ПОО, і ВОА ритм КАП відповідав описаним закономірностям. Різна тривалість захворювання на величини окремих часових значень та структуру хронограм достовірно не впливала. Наявність синовііту призводила до суттєвішої активації колагенолізу, що супроводжувалося достовірним рівномірним збільшенням показника у плазмі (на 30,3-34,4% впродовж доби) без реорганізації хронограм.

Оцінка ритму КАП виявила більш, ніж удвічі зростання даного показника у хворих на подагру (середньодобова активність збільшилася у 2,3 раза про-

ти групи здорових осіб за рахунок підвищення її активності у всіх вимірах). Максимальні значення КАП виявили о 10.00 год, тоді як у групі здорових осіб о 22.00 год. Наявність супутніх уражень органів ГБС надавало колагенолітичній активності ультрадіанний характер ритму.

Незначному зростанню КАП сприяли наявність тофусів та тривалість хвороби понад 10 років. В обох випадках максимальні значення виявили о 10.00. Далі КАП поступово зменшувалася і досягала найнижчого значення о 20.00. У пацієнтів старше 50 років виявили аналогічні зміни, але в них колагенолітична активність виявилася нижчою, ніж у пацієнтів молодшої вікової групи.

Активність фібринолітичної системи за ОА набувала помірних змін, ступінь прояву котрих залежав від часу доби: показники, що вивчалися, достовірно рівномірно зростали впродовж доби – в 1,3-1,5 раза. Періодичність профілів втрачалася, проте положення максимумів збігалось з таким контрольної групи. Ритми сумарної фібринолітичної активності (СФА), неферментативної фібринолітичної активності (НФА) та ферментативної фібринолітичної активності (ФФА) були синфазними; відмінності профілів у хворих на ПОА й ВОА полягали у зсуві максимумів за вторинної форми захворювання на 4 години раніше, таким чином, максимальні показники виявляли о 10.00 та 22.00 год.

Збільшену активацію фібринолітичної системи плазми спостерігали переважно в нічні години (нічні значення СФА, НФА та ФФА достовірно зростали на 16,2% взимку, на 34,8% навесні та 33,6% влітку; достовірний приріст у денний час навесні і влітку становив відповідно 35,4 та 26,7%). Менша тривалість захворювання (до 1 року) супроводжувалися тенденцією до зростання фібринолітичної активності. Наявність синовіту призводила до зміни структури хронограми показників фібринолізу із набуттям ознак монотонності за рахунок згладжування максимумів.

Порівняльний аналіз хронограм СФА показав, що в групі здорових осіб даний показник характеризувався незначними амплітудними змінами впродовж доби, тоді як у пацієнтів із подагрою виявили у 2,1 раза збільшення активності даного процесу з максимум його в 10.00 год. Наявність супутньої патології з боку ГБС та вік старше 50 років невірогідно посилювали зростання СФА впродовж всієї доби, а тривалість хвороби більше 10 років та наявність тофусів – до незначного зменшення активності даного процесу.

НФА за подагри характеризувалася зростанням своєї активності у 2 рази порівняно зі здоровими особами. Добовий ритм характеризувався незначними амплітудними змінами впродовж доби.

У хворих із супутніми ураженнями з боку ГБС виявлено подальше невірогідне зростання НФА у всі часові виміри. Хронограма за відсутності даної па-

тології характеризувалася більш вираженими амплітудними змінами впродовж доби: незначне зниження виявили о 6.00 та незначне зростання – о 10.00 год. Наявність тофусів призводила до зниження НФА в нічні години, а саме о 2.00 год. В інших часових вимірах даний показник характеризувався незначними відмінностями порівняно з хворими без тофусів. Аналіз добової організації НФА в пацієнтів із різною тривалістю хвороби виявив, що менша тривалість захворювання (до 10 років) супроводжувалася тенденцією до зростання даного показника впродовж доби. Аналогічні зміни виявили і в пацієнтів старшої вікової групи.

Вивчення 24-годинної варіабельності продуктів катаболізму сполучної тканини виявило відсутність циркадіанної варіабельності порівняно з рівнями контрольної групи. Хронограми концентрації сіалових кислот плазми були синфазними з кривими вмісту продуктів ВМБ і КАП. Максимуми виявляли у нічні години (близько 2.00 год) у всі пори року, взимку додатково визначали другий пік концентрації о 14.00 год. У цілому, нічний (о 2.00 год) вміст сіалових кислот зростав порівняно з контролем на 57,4%, денний (14.00 год) – на 35% (рис. 10). Мінімальні значення показника визначалися в літні місяці, максимальні – восени (достовірна різниця між параметрами контрольної групи та пацієнтів з ОА у відповідні часові проміжки), що підтверджено результатами лінійного аналізу програми обробки ритмів. Достовірної різниці при порівнянні показників у дані періоди з такими, отриманими при обстеженні навесні та взимку, не виявлено.

24-годинні профілі концентрації гексозамінів у хворих на ОА зазнавали значної реорганізації та втрати впорядкованості. Спостерігали достовірне зростання середньодобових величин, а також власне показника у вечірній та нічний час порівняно з контролем у всі сезони (на 41,3, 60,5, 56,4 та 63,2% взимку, навесні, влітку та восени відповідно), а також у денні години – на 56,1% – навесні, 39,0% – влітку та 56,5% – восени. Порівняння профілів, що характеризували динаміку вмісту гексозамінів у різні пори року, виявило достовірне синхронне збільшення величин у всі часові відрізки навесні та восени (значення між собою практично однакові) порівняно із даними, отриманими влітку та взимку.

Аналізом ритмічної діяльності концентрації сечової кислоти (СК) у плазмі крові хворих на подагру встановлене зростання середньодобової концентрації на 51,9% за рахунок збільшення вмісту у всіх часових проміжках проти рівня здорових осіб (рис. 11). Максимальне значення даного показника виявили о 10.00 год.

Хронограма концентрації СК у плазмі крові за наявності супутніх уражень ГБС характеризувалася незначним збільшенням середньодобового значення. За відсутності супутніх уражень ГБС концентрація СК у крові нижча та о 6.00 год відповідала значен-



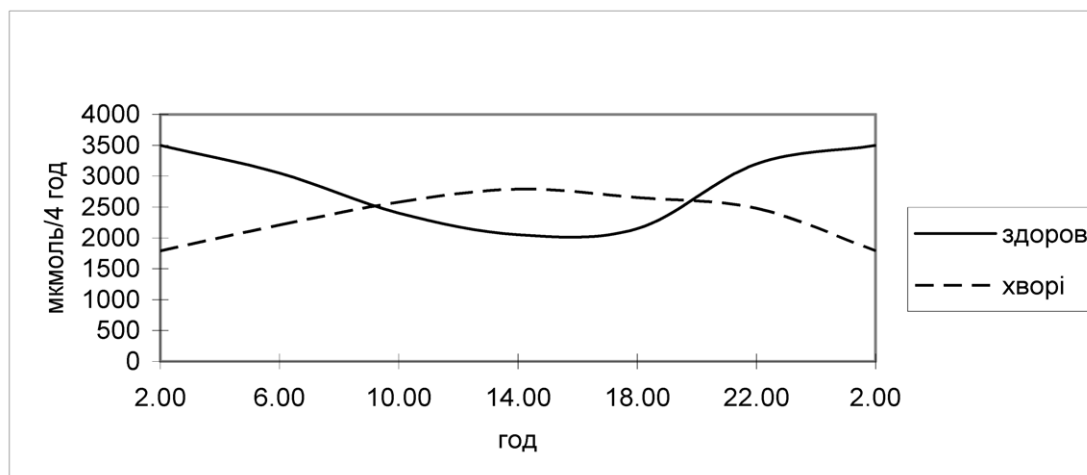


Рис. 12. Добовий ритм концентрації сечової кислоти сечі в здорових осіб та у хворих на подагру

ням у здорових осіб. Наявність патології ГБС призвела до значного збільшення концентрації СК у крові впродовж доби, тоді як за відсутності такої патології даний параметр не перевищував норми, за винятком 10.00 год, коли спостерігали незначне його зростання. Аналогічні зміни виявили при аналізі концентрації СК у плазмі крові залежно від наявності/відсутності тофусів та в пацієнтів молодшої і старшої вікової груп (до та старше 50 років відповідно). Наявність тофусів та вік старше 50 років характеризуються вищими середньодобовими значеннями СК у плазмі крові за рахунок збільшення у всіх часових проміжках, ніж відсутність тофусів та молодша вікова група пацієнтів. Достовірних відмінностей при оцінці концентрації СК у плазмі крові залежно від тривалості хвороби не виявлено.

Ритми концентрації СК у сечі у хворих на подагру та здорових осіб мали інверсний характер (рис. 12). У здорових найнижчі значення СК у сечі впродовж доби спостерігали в денний проміжок часу, а саме о 10.00-18.00 год. У цей час у хворих на подагру виявили максимальну концентрацію СК. Середньодобові значення обох груп між собою не відрізнялися.

За наявності супутніх уражень органів ГБС виявили вагомніше підвищення концентрації СК у сечі в ранкові години (10.00 год), але без змін середньодобових значень. Відсутність супутньої патології ГБС характеризувалася зсувом фази з 10.00-14.00 год на 18.00 год. При аналізі добової концентрації СК у сечі за наявності/відсутності тофусів виявили зниження її концентрації впродовж всієї доби за присутності останніх у пацієнтів: середньодобові значення концентрації даного показника на 14,8% нижчі, ніж за їх відсутність.

Тривалість хвороби понад 10 років та вік пацієнтів старше 50 років також характеризувалися незначним зниженням середньодобових значень концентрації СК у сечі.

Таким чином, у хворих на ОА мають місце зміни структури та характеру, а також часової органі-

зації добових ритмів, що параметрів антиоксидантного захисту, інтенсивності перебігу вільнорадикальних процесів, протеолізу та фібринолізу, а також концентрації продуктів катаболізму сполучної тканини.

Максимальні порушення всіх показників за ОА виявляються у нічні години і збігаються в часі з максимальною інтенсивністю болювого синдрому. Існують також особливості вираженості процесів вільнорадикальної модифікації макромолекул та протеолітичної активності плазми, які здатні справляти вплив на частоту реактивації деструктивних процесів у хрящовій тканині і розвиток загострень ОА у різні пори року.

### Висновки

1. У хворих на остеоартроз має місце десинхронізація процесів вільнорадикальної модифікації ліпідів та білків, що супроводжується зміною структури та втратою циркадіанного характеру профілів параметрів антиоксидантного захисту, інтенсивності перебігу вільнорадикальної модифікації макромолекул, процесів протеолізу та фібринолізу. Максимальні достовірні порушення зазначених параметрів розвиваються в нічні години (2.00 год).

2. Встановлено сезонні особливості перебігу остеоартрозу: відбувається інтенсифікація процесів вільнорадикальної модифікації макромолекул і колагенолітичної активності крові (на 25%) на фоні пригнічення антиоксидантного захисту (зменшення активності глутатіонових ферментів і вмісту відновленого глутатіону на 15%), зі збільшенням вмісту метаболітів сполучної тканини (сіалових кислот – на 27%, гексозамінів плазми – на 32%) – навесні та восени.

3. Добова організація відновленого глутатіону, рівня малонового альдегіду плазми за первинного та вторинного остеоартрозу є інверсною, що може слугувати додатковим критерієм диференційної діагностики цих станів.

4. У хворих на подагру в період загострення мають місце зміни добових ритмів, що характеризу-

ють параметри антиоксидантного захисту, інтенсивність перебігу вільнорадикальних процесів, протеолізу, фібринолізу крові, а також концентрацію сечової кислоти у крові та сечі. Максимальні достовірні порушення параметрів антиоксидантного захисту розвиваються в нічні години (зниження активності каталази та рівня відновленого глутатіону крові), прооксидантного стану – у денний проміжок часу (зростання вмісту малонового альдегіду у крові), пуринового обміну – у ранкові години (6.00-10.00 год) (зростання концентрації сечової кислоти у крові), процесів протеолізу – у ранкові та вечірні години (10.00 і 18.00 год), колагенолізу та фібринолізу – у ранкові години (10.00 год).

5. Добова організація концентрації сечової кислоти у сечі здорових осіб та хворих на подагру виявилися інверсними, що може слугувати додатковим критерієм діагностики загострення подагричного артриту.

6. Наявність супутніх уражень гепатобіліарної системи у хворих на подагру супроводжується суттєвим зниженням антиоксидантного захисту організму, вищою концентрацією сечової кислоти у крові впродовж доби, значнішою активацією прооксидантної системи (зростання вмісту малонового альдегіду

крові в першій половині дня та зниження – у нічний проміжок часу) та посиленням процесів протеолізу, що потребує додаткової корекції в лікуванні.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективою подальших досліджень є апробація ліків рослинного та біологічного походження з метою оптимізації комплексного лікування хворих на остеоартроз та подагру.

#### Література

1. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. - М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
2. Brixner D. Clinical, Humanistic, and Economic Outcomes of Gout /D. Brixner // Am. J. Manag. Care. -2005. -№11. -P.459-464.
3. Dunlap J.C. Chronobiology. Biological timekeeping / J.C. Dunlap, J.J. Loros, P.J. DeCoursey // New York Publish. – 2004. – 471 p.
4. Goldring M.B. Osteoarthritis / M.B. Goldring, S.R. Goldring // J. Cell. Physiol. – 2007. – Vol. 213 (3). – P.626-634.
5. Lemmer B. Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology. Importance of time of dosing /B. Lemmer //Humana P Totowa, NJ. – 2001. – P.255 – 271.
6. Lemmer B. Chronopharmakologie. Tagesrhythmen und Arzneimittel-wirkung / B. Lemmer. -Stuttgart, 2004. – 180 p.

### ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ И ПОДАГРЕ (СООБЩЕНИЕ I)

*О.В.Пишак, О.И.Волошин, О.П.Микитюк, Г.И.Арич, Н.Н.Малкович*

**Резюме.** В статье освещены результаты завершённой в 2009 году научно-исследовательской работы кафедры пропедевтики внутренних болезней, клинической иммунологии и аллергологии на тему “Хроноритмологические аспекты усовершенствования диагностики и лечения больных остеоартрозом, подагрой, ревматоидным артритом”. Рассмотрены патогенетические взаимосвязи между интенсивностью клинических проявлений упомянутых болезней и изменениями у хроноритмах основных метаболических процессов организма: параметров про- и антиоксидантной систем и системы протеолиза-фибринолиза.

**Ключевые слова:** хроноритмы, остеоартроз, подагра, прооксидантная, антиоксидантная системы, фибринолиз, протеолиз.

### CHARACTERISTICS OF CIRCADIAN RHYTHMS OF METABOLIC PROCESSES IN OSTEOARTHRITIS AND GOUT (COMMUNICATION 1)

*O.V.Pishak, O.I.Voloshyn, O.P.Mykytiuk, H.I.Arych, N.M.Malkovych*

**Abstract.** The paper ascertains the results of the scientific – research activity of the Department of Propedeutics of internal Diseases, Clinical Immunology, and allergology accomplished in 2009 on the topic “Chronorhythmic aspects of perfecting the diagnostics and treatment of patients with osteoarthritis, gout, rheumatoid arthritis”. Pathogenetic interrelations between the intensity of the clinical manifestations of the diseases mentioned and changes in the chronorhythms of the basic metabolic processes of the organism: the parameters of the pro- and antioxidant systems and the system of proteolysis – fibrinolysis.

**Key words:** chronorhythms, osteoarthritis, gout, prooxidant, antioxidant systems, fibrinolysis, proteolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, №3 (55). – P.45-54.

Надійшла до редакції 25.05.2010 року

Рецензент – проф. О. С. Хухліна