

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"

Індексований у міжнародних наукометричних базах:

Academy (Google Scholar)
Ukrainian Research & Academy Network
(URAN)
Academic Resource Index Research Bib

Index Copernicus International
Scientific Indexing Services
Включений до Ulrichswebtm Global Serials
Directory

KLINICHNA TA

CLINICAL & EXPERIMENTAL

EKSPERIMENTAL'NA

PATHOLOGY

PATOLOGIYA

T. XVI, № 1 (59), 2017

**Щоквартальний український
науково-медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року**

**Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.**

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор

Т. М. Бойчук

Перший заступник головного редактора

В. Ф. Мислицький

Відповідальні секретарі:

С. Є. Дейнека

О. С. Хухліна

Секретар

Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:

д. мед. н., проф. Денисенко О. І.

д. мед. н., проф. Ілащук Т. О.

д. біол. н., проф. Масікевич Ю. Г.

Редакційна колегія:

Булик Р. Є.

Власик Л. І.

Денисенко О. І.

Іващук О. І.

Ілащук Т. О.

Колоскова О. К.

Коновчук В. М.

Масікевич Ю. Г.

Пашковський В. М.

Полянський І. Ю.

Сорокман Т. В.

Федів О. І.

Юзько О. М.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.

Тел./факс: (0372) 553754. **E-mail** myslytsky@gmail.com vfmyslickii@bsmu.edu.ua

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті <http://www.bsmu.edu.ua/files/KEP/>

Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки**

ім. В.В.Вернадського для вільного доступу в режимі on-line.

Реферати статей публікуються в "**Українському реферативному журналі**", серія "Медицина"

Бібліотека
БДМУ

Редакційна рада:

проф. А. В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); акад. РАН, проф. І. Г. Акмаєв (Москва, Російська Федерація); проф. Е. М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. А. І. Березнякова (Харків, Україна); проф. В. В. Братусь (Київ, Україна); проф. Т. М. Досаєв (Алмати, Республіка Казахстан); чл.-кор. НАН України, проф. В. М. Сльський (Донецьк, Україна); проф. Н. К. Казимірко (Луганськ, Україна); проф. І. М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Ю. М. Колесник (Запоріжжя, Україна); акад. АН ВШ України, проф. С.С. Костишин; проф. М. В. Кришталь (Київ, Україна); проф. А. В. Кубишкін (Сімферополь); чл.-кор. АМН України, проф. В.А.Міхньов (Київ, Україна); акад.АМН, чл.-кор. НАН України, О.Г.Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В.Ф.Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р.С.Стойка (Львів, Україна); проф. В. В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В. О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. Шумаков В. О. (Київ, Україна).

Наказом Міністерства освіти і науки України від 06.11.2014 р., № 1279 журнал "Клінічна та експериментальна патологія" включено до переліку наукових фахових видань України

Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням вченої ради вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет (протокол № 8 від 23.02.2017 р.)

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами

Комп'ютерний набір і верстка -
М.П. Мотрук
Наукове редагування - редакції

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає за собою право редагування.

Редагування англійського тексту - Г. М. Лапи

Передрук можливий за письмової згоди редколегії.

Коректор - І.В. Зінченко

Група технічно- інформаційного забезпечення:
О.В. Залявська,
Л.І. Сидорчук,
В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

© "Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та експерим. патол.), 2017

© Clinical and experimental pathology (Clin. and experim. pathol), 2017
Founded in 2002
Publishing four issues a year

© "Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим.патол.), 2017

УДК 611-018.74:577.151.4:612.017.1:616.72-002

О.П. Букач,

Л.П. Сидорчук,

О.І. Федів

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

ВПЛИВ T-786C ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ОКСИД АЗОТУ СИНТАЗИ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, цитокіни, ген T-786C eNOS.**Резюме.** У статті наведені результати оцінки цитокінового профілю у 60 хворих на ревматоїдний артрит (РА) залежно від поліморфізму гена T-786C ендотеліальної оксид азоту синтази (eNOS) та 20 практично здорових осіб. Дослідження поліморфізму гена T-786C eNOS виконали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). У ході дослідження встановлено збільшення концентрації прозапальних цитокінів у плазмі (ІЛ-12, ІЛ-18, ІЛ-6) у 1,96-4,63 раза ($p \leq 0,049-0,001$), та менший вміст протизапального ІЛ-10 - у 1,68-2,73 раза ($p \leq 0,01-0,001$). У носіїв несприятливого СС-генотипу рівні ІЛ-12 і ІЛ-6 у плазмі є вищими за такі у власників Т-алеля: за ІЛ-12 - на 55,61% ($p_{TT}=0,041$) і 56,18% ($p_{TC}=0,016$), за ІЛ-6 - у 52,54% ($p_{TT}=0,003$) і 39,47% ($p_{TC}=0,041$) відповідно. Серед носіїв С-алеля частіше реєстрували осіб із рівнем ІЛ-12, ІЛ-6 в крові вище норми та нижчим ІЛ-10: за ІЛ-12 - на 75,0% ($p=0,005$), за ІЛ-6 - на 39,14% ($p=0,008$) і 75,0% ($p=0,005$), за ІЛ-10 - на 47,82% ($p=0,008$) і 75,0% ($p=0,005$) відповідно. Натомість, відносна частота осіб із високим вмістом ІЛ-18 переважала у ТТ-носіїв - на 37,94% ($\chi^2=8,34$; $p=0,004$).**Вступ**

Деякі науковці вважають РА "ургентним" захворюванням, під час якого своєчасно встановлений діагноз і максимально раннє призначення адекватної терапії суттєво покращує перебіг захворювання та здатне викликати тривалу клінічну ремісію, а отже, є критичним моментом, що вирішує подальшу долю пацієнта [20]. Тому на сьогодні значну увагу науковці приділяють вивченню факторів патогенезу РА, яке включає складне поєднання вроджених і набутих дефектів імунорегуляторних механізмів [2].

У розвитку запального процесу в синовіальній оболонці і деструкції хряща при РА відводять саме агресії з боку прозапальних цитокінів таких як ІЛ-12 p70, ІЛ-6, ІЛ-18 та інших медіаторів запалення [1,3]. Значну роль у багатьох патофізіологічних процесах у т.ч і при РА відіграє одним з найбільш важливих біологічних медіаторів - оксиду азоту (NO) [4]. NO - первинний фізіологічний трансмітер, який синтезується переважно ендотелієм за достатньої активності NO синтази типу 3 (NOS3), та діє як довгостроковий гомеостатичний фактор шляхом пригнічення експресії прозапальних генів [15] в ендотеліоцитах та цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-11, ІЛ-12, ІЛ-18, ФНП- α , ІФН- γ , тощо). Тому знижена експресія NOS3

зменшує біодоступність NO, що, паралельно із надмірним формуванням активних форм кисню у стінці судини, стає важливою причиною дисфункції ендотелію і запалення. Основні стимули для підтримки експресії фермента NOS3 в таких умовах є ламінарна напруга зсуву і активність протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) [18, 21]. Та цікавим є той факт, що ІЛ-10-індукована підвищена NOS3 експресія опосередковується шляхом зв'язування фактору транскрипції STAT-3 із промотором гена NOS3, локалізованого близько до позиції -786 [18], чим і зумовлює протизапальний ефект.

Поліморфізм T-786C в промоторній ділянці гена який знаходиться в 5'UTR регіоні 7-ї хромосоми (7q 35-36) [5,7,11,17] є найбільш важливим щодо регулювання експресії гена eNOS [6].

Однак, незважаючи на низку досліджень зі встановлення ролі вище вказаних генетичних середників у появі окремих судинних, інфекційних та аутоімунних захворювань, у т.ч. РА [8,10,12,14, 16,19,21], окремі імунологічні механізми розвитку РА залишаються не вивченими і потребують детальних прицільних досліджень.

Мета дослідження

Дослідити вплив T-786C поліморфізму гена

eNOS на цитокіновий механізм імунологічних порушень у хворих на РА.

Матеріал і методи

Дослідження проводили з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини і Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. за наявної інформованої згоди пацієнта про участь у дослідженнях. Встановлення і верифікація клінічного діагнозу РА проводилась згідно з критеріями EULAR 2010 [13].

Нами було обстежено 60 хворих на РА, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні КМУ "Чернівецька обласна клінічна лікарня". Пацієнти були розподілені на 2 групи: до 1-ї групи (основної) увійшли 60 хворих на

РА, 2-ї (контролю) - 20 практично здорових осіб (ПЗО). Середній вік пацієнта склав $(47,89 \pm 14,88)$ років. Тривалість захворювання коливалася від 1 до 32 років $(11,41 \pm 8,54)$.

Дослідження T-786C поліморфізму гена eNOS проводили у державному закладі "Референс-центр" з молекулярної діагностики МОЗ України (м. Київ). Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи "innuPREP Blood DNA Mini Kit" (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. Для визначення поліморфних варіантів гена eNOS (T-786C) (rs2070744) [9] використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів ("Metabion", Німеччина) вказаних у табл. 1.

Таблиця 1

Олігонуклеотидні праймери

Ген (поліморфізм)	Послідовність праймерів (5' – 3')	Розмір ампліфікованої ділянки ДНК
eNOS (T-786C)	TGGAGAGTGCTGGTGTACCCA-forward GCCTCCACCCACCCTGTC - reverse	180 п.н.

Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена eNOS (T-786C) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції MspI FastDigest ("Thermo Scientific", США). Потім стан рестрикційних фрагментів аналізували в 4% агарозному гелі (агароза фірми "Cleaver Scientific", Великобританія) з додаванням бромистого етидію та подальшою візуалізацією за допомогою транслюмінатору. Після чого, отримане

зображення обробляли в комп'ютерній програмі Vitran (рис. 1)

Для вивчення впливу T-786C поліморфізму гена eNOS на цитокіновий профіль провели аналіз вмісту в плазмі ІЛ-12, ІЛ-18, ІЛ-6 та ІЛ-10 у хворих на РА та контрольній групі (табл. 2) методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів Bender MedSystems GmbH, (Австрія) згідно з інструкцією виробника до кожного з на-

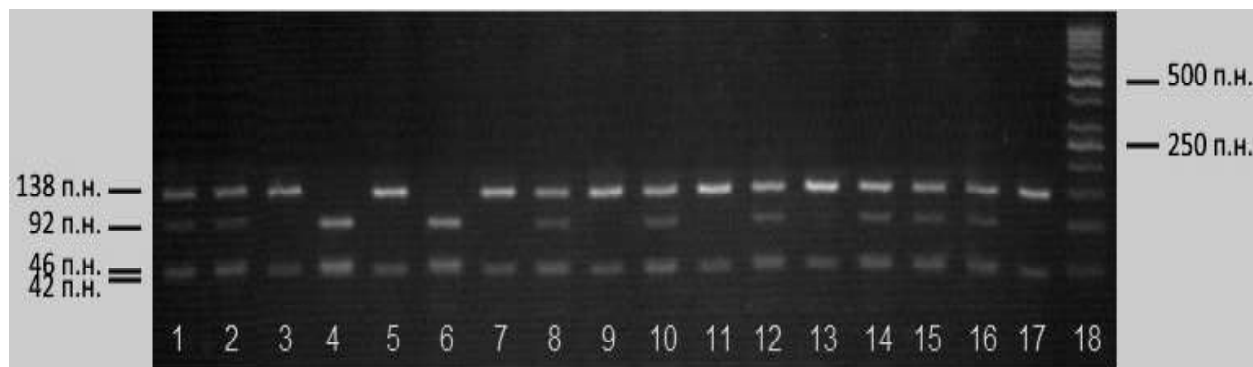


Рис.1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів гену eNOS (T-786C) зразки 1-2, 8, 10, 12, 14-16 - генотип ТС; 3, 5, 7, 9, 11, 13, 17 - генотип ТТ; 4, 6 - генотип СС; 18 - маркер молекулярної ваги.

борів зазначених цитокинів. За збільшення продукції цитокинів приймали перевищення верхнього квартиля контрольної групи: для ІЛ-12 >13,57 пг/мл, ІЛ-18 - >206,89 пг/мл, ІЛ-6 >14,41 пг/мл та зниження - для ІЛ-10 <1,37 пг/мл, відповідно.

Статистичний аналіз результатів здійснено за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2007 та IBM SPSS Statistics® 23.0. Аналіз якісних ознак проводили за критерієм χ^2 . Правильність розподілу генотипів у популяції визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга. Вплив чинників на розвиток РА оцінювали за величиною відношення ризиків (ВР) і відношенням шансів (ВШ) із довірчим інтервалом (СІ) 95% з урахуванням критерію χ^2 (df=1). Різницю вважали віро-

гідною при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Розподіл хворих на РА з урахуванням рівнів продукції цитокинів залежно від поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744) засвідчив, що відносна частота осіб із рівнем ІЛ-12, ІЛ-6 в крові вище норми та нижчим ІЛ-10 переважала у носіїв ТС- і СС-генотипів: за ІЛ-12 - на 75,0% ($p=0,005$), за ІЛ-6 - на 39,14% ($p=0,008$) і 75,0% ($p=0,005$), за ІЛ-10 - на 47,82% ($p=0,008$) і 75,0% ($p=0,005$), відповідно. Натомість, відносна частота осіб із високим вмістом ІЛ-18 переважала у ТТ-носіїв - на 37,94% ($\chi^2=8,34$; $p=0,004$) (табл. 2).

Таблиця 2

Рівні продукції цитокинів у плазмі крові хворих на ревматоїдний артрит залежно від поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744)

Показник	Рівні продукції, n	Генотипи гена eNOS, n (%)		
		ТТ, n=29	ТС, n=23	СС, n=8
ІЛ-12	У межах норми, n=24	14 (48,28)	9 (39,13)	1 (12,50)
	Вище норми, n=36	15 (51,72)	14 (60,87)	7 (87,50)
χ^2 ; p		$\chi^2=1,60$ $p>0,05$	$\chi^2=2,17$ $p>0,05$	$p=0,005$
ІЛ-18	У межах норми, n=20	9 (31,03)	9 (39,13)	2 (25,0)
	Вище норми, n=40	20 (68,97)	14 (60,87)	6 (75,0)
χ^2 ; p		$\chi^2=8,34$ $p=0,004$	$\chi^2=2,17$ $p>0,05$	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$
ІЛ-6	У межах норми, n=22	14 (48,28)	7 (30,43)	1 (12,50)
	Вище норми, n=38	15 (51,72)	16 (69,57)	7 (87,50)
χ^2 ; p		$\chi^2=1,60$ $p>0,05$	$\chi^2=7,04$ $p=0,008$	$p=0,005$
ІЛ-10	У межах норми, n=19	12 (41,38)	6 (26,09)	1 (12,50)
	Нижче норми, n=41	17 (58,62)	17 (73,91)	7 (87,50)
χ^2 ; p		$\chi^2=1,72$ $p>0,05$	$\chi^2=7,04$ $p=0,008$	$p=0,005$

Примітки: ІЛ – інтерлейкін.

У хворих на РА концентрації прозапальних цитокинів (ІЛ-12, ІЛ-18, ІЛ-6) перевищували такі у групі контролю у 1,96-4,63 раза ($p \leq 0,049-0,001$), а протизапального ІЛ-10 навпаки була меншою - у 1,68-2,73 раза ($p \leq 0,01-0,001$) (табл. 3). Окрім того, вміст ІЛ-12 і ІЛ-6 у плазмі носіїв несприятливого СС-генотипу є вищим за такий у власників ТТ- та ТС-генотипів: за рівнем ІЛ-12 - на 55,61% ($p_{ТТ}=0,041$) і 56,18% ($p_{ТС}=0,016$), за концентрацією ІЛ-6 - на 52,54% ($p_{ТТ}=0,003$) і 39,47% ($p_{ТС}=0,041$) відповідно. Чіткої залежності вмісту прозапального ІЛ-18 у плазмі з урахуванням поліморфного варіанту гена eNOS (rs 2070744) не

встановили.

Висновки

1. Дисбаланс імунної відповіді у хворих на ревматоїдний артрит характеризується вираженою активацією клітинної ланки імунітету Th1 і низькою активністю гуморальної Th2 зумовленою високою продукцією ІЛ-12, ІЛ-18 та ІЛ-6 у носіїв несприятливого СС-генотипу гена eNOS (rs 2070744) із нижчим вмістом протизапального цитокину ІЛ-10 у власників С-алеля, що вказує на високу активність факторів неспецифічного протиінфекційного імунного захисту та низьку /недо-

Таблиця 3

Вміст цитокінів у хворих на ревматоїдний артрит залежно від поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744)

Показники	Контроль	Генотипи гена eNOS у хворих		
		ТТ, n=29	ТС, n=23	СС, n=8
ІЛ-12, пг/мл	8,70±2,57	17,25±6,02 p=0,049	17,03±5,36 p=0,017	38,86±10,93 p<0,001 p _{ТТ} =0,041 p _{ТС} =0,016
ІЛ-18, пг/мл	138,35±37,10	330,76±48,95 p<0,001	220,56±41,27 p=0,048 p _{ТТ} =0,045	379,37±62,67 p=0,014 p _{ТС} =0,051
ІЛ-10, пг/мл	2,40±0,49	1,28±0,27 p<0,001	1,43±0,31 p=0,01	0,88±0,19 p=0,007
ІЛ-6, пг/мл	8,71±1,45	19,13±4,61 p=0,007	24,40±6,54 p=0,002	40,31±4,96 p<0,001 p _{ТТ} =0,003 p _{ТС} =0,041

Примітки: ІЛ – інтерлейкін; p – вірогідність різниць показників із групою контролю; p_{ТТ} – вірогідність різниць показників із носіями ТТ-генотипу; p_{ТС} – вірогідність різниць показників із носіями ТС-генотипу.

статню реактивність організму.

2. Спостерігали збільшення концентрації прозапальних цитокінів у плазмі (ІЛ-12, ІЛ-18, ІЛ-6) у 1,96-4,63 раза (p≤0,049-0,001), та менший вміст протизапального ІЛ-10 - у 1,68-2,73 раза (p≤0,01-0,001). У носіїв несприятливого СС-генотипу рівні ІЛ-12 і ІЛ-6 у плазмі є вищими за такі у власників Т-алеля: за ІЛ-12 - на 55,61% (p_{ТТ}=0,041) і 56,18% (p_{ТС}=0,016), за ІЛ-6 - на 52,54% (p_{ТТ}=0,003) і 39,47% (p_{ТС}=0,041) відповідно. Серед носіїв С-алеля частіше реєстрували осіб із рівнем ІЛ-12, ІЛ-6 в крові вище норми та нижчим ІЛ-10: за ІЛ-12 - на 75,0% (p=0,005), за ІЛ-6 - на 39,14% (p=0,008) і 75,0% (p=0,005), за ІЛ-10 - на 47,82% (p=0,008) і 75,0% (p=0,005), відповідно.

Перспективи подальших досліджень

Будуть вивчатися цитокінові зміни у хворих на ревматоїдний артрит під впливом патогенетичної терапії з урахуванням генетичних предиктів.

Література. 1. Визирь В.А. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке сердечно-сосудистого риска / В. А. Визирь, А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. - 2010. - Т. III-IV, № 2 (76). - С. 13-20. 2. Визначення ролі факторів автоімунної та імунозапальної реакції в патогенезі ревматоїдного артриту / В.М. Коваленко, Т.І. Гавриленко, О.П. Борткевич [та ін.] // Укр. ревматол. ж. - 2008. - №4 (34). - С. 38-43. 3. Гвоздик М. Ревматоїдний артрит і системний червоний вовчак як незалежні фактори ризику атеросклерозу / М. Гвоздик // Здоров'я України. - 2006. - № 24/1. - С. 31-33. 4. Дроздовська С.Б. Т-786С поліморфізм промотора гена eNOS ендотеліальної NO-синтази в українських спортсменів / С.Б. Дроздовська // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунол. - 2012. - № 6. - С. 46-53. 5. Сидорчук Л.П. Фармакогенетика артеріальної гіпертензії / Л.П. Сидорчук. - Чернівці: БДМУ, 2010. - 532 с. 6. Яковлева Л.М. Вплив поліморфізму Т-786С гена ендотеліальної NO-синтази на прогноз та ефективність статинів у хворих з

ішемічною хворобою серця при тривалому спостереженні / Л.М. Яковлева, В.І. Целуйко // Ліки України. - 2013. - №9-10(175-176). - С. 90-93. 7. A common variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is an independent risk factor for carotid atherosclerosis / G. Lembo, N. De Luca, C. Battagli [et al.] // Stroke. - 2001. - Vol. 32(3). - P. 735-740. 8. Association between the eNOS gene polymorphisms and rheumatoid arthritis risk in a northern Chinese population / Jindan An, Xin-yuan Li, Jian-bo Yu [et al.] // Chin. Med. J. - 2012. - Vol. 125(8). - P. 1496-1499. 9. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) gene polymorphisms and their association with Type 2 diabetes related traits in Mexican Americans / Farook Thameem, Sobha Puppala, Nedal H. Arar [et al.] // Diab. Vasc. Dis. Res. Author manuscript. - 2008. - Vol. 5(2). - P. 109. 10. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) genetic polymorphisms among Egyptian systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients / I.I. Raafat, N.M.H. Shaheen, M.H. Yacoub [et al.] // Comp. Clin. Pathol. - 2013. - Vol. 22. - P. 617. doi:10.1007/s00580-012-1455-1460. 11. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism in patients with coronary artery disease / S. Salimi, M. Firoozrai, H. Zand [et al.] // Ann. Saudi Med. - 2010. - Vol. 30(1). - P. 33-37. 12. Endothelial nitric oxide synthase T-786C polymorphism in rheumatoid arthritis: association with extraarticular manifestations / C.V. Brenol, J.A. Chies, J.C. Brenol [et al.] // Clin. Rheumatol. - 2009. - Vol. 28(2). - P. 201-205. doi: 10.1007/s10067-008-1018-6. 13. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis / W. Zhang, M. Doherty, G. Peat [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2010. - Vol. 69. - P. 483-489. 14. Generation of Functional Cardiomyocytes from the Synoviocytes of Patients with Rheumatoid Arthritis via Induced Pluripotent Stem Cells / J. Lee, S.M. Jung, A.D. Ebert [et al.] // Sci. Rep. - 2016. - Vol. 6. - P. 32669. 15. Guzik T.J. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. / T.J. Guzik, R. Korbut, T. Adamek-Guzik // J. Physiol. Pharmacol. - 2003. - Vol. 54. - P. 469-87. 16. Heart Disease and Stroke Statistics - 2016 update: A report from the American Heart Association / Dariush Mozaffarian, Emelia J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // Circulation. - 2016. - Режим доступу до журн.: <http://circ.ahajournals.org/content/133/4/e38.short?rss=1&source=mfr> 17. Humoral markers of endothelial dysfunction and systemic inflammatory response in patients with acute myocardial infarction depending on genes polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894G>T) / L. Sydorчук, Y. Ursuliak, A. Sydorчук [et al.] // The Pharma Innovation J. - 2015. - Vol. 3 (4). - P. 1-10. 18. Interleukin-10 induction of nitric-oxide synthase expression attenuates CD40-mediated interleukin-12

synthesis in human endothelial cells / M. Cattaruzza, W. Slodowski, M. Stojakovic [et al.] // J. Biol. Chem. - 2003. - Vol. 278. - P. 37874-80. 19. Melchers I. A gene defect in the promoter of the endothelial NO synthase as a risk factor for rheumatoid arthritis / I. Melchers, M. Cattaruzza // Z. Rheumatol. - 2007. - Vol. 66 (4). - P. 326-327. 20. Smolen J.S. Challenges of predicting treatment response in patients with rheumatoid arthritis / J.S. Smolen, D. Aletaha // Nat Clin Pract Rheumatol. - 2005. - Vol. 166. - P. 62-63. 21. The -786C/T single-nucleotide polymorphism in the promoter of the gene for endothelial nitric oxide synthase: insensitivity to physiologic stimuli as a risk factor for rheumatoid arthritis / I. Melchers, S. Blaschke, M. Hecker, M. Cattaruzza // Arthritis Rheum. - 2006. - Vol. 54 (10). - P. 3144-3151.

ВЛИЯНИЕ T-786C ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ОКСИДА АЗОТА СИНТАЗЫ НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О.П. Букач, Л.П. Сидорчук, А.И. Федів

Резюме. В статье приведены результаты оценки цитокинового профиля у 60 больных ревматоидным артритом (РА) в зависимости от полиморфизма гена T-786C эндотелиальной оксид азота синтазы (eNOS) и 20 практически здоровых людей. Исследование полиморфизма гена T-786C eNOS выполнили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В ходе исследования было установлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в плазме (ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-6) в 1,96-4,63 раза ($p \leq 0,049-0,001$) и меньше содержание противовоспалительного ИЛ-10 - в 1,68-2,73 раза ($p \leq 0,01-0,001$). У носителей неблагоприятного СС-генотипа уровни ИЛ-12 и ИЛ-6 в плазме выше чем у владельцев Т-аллеля: ИЛ-12 - на 55,61% ($p_{TT}=0,041$) и 56,18% ($p_{TC}=0,016$), ИЛ-6 - на 52,54% ($p_{TT}=0,003$) и 39,47% ($p_{TC}=0,041$) соответственно. Среди носителей С-аллеля чаще регистрировали лиц с уровнем ИЛ-12, ИЛ-6 в крови выше нормы и ниже ИЛ-10: ИЛ-12 - на 75,0% ($p=0,005$), ИЛ-6 - на 39,14% ($p=0,008$) и 75,0% ($p=0,005$), ИЛ-10 - на 47,82% ($p=0,008$) и 75,0% ($p=0,005$), соответственно. Зато, относительная частота лиц с высоким содержанием ИЛ-18 преобладала в ТТ-но-

сителей - на 37,94% ($2=8,34$; $p=0,004$).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цитокины, ген T-786C eNOS.

THE EFFECT OF T-786C POLYMORPHISM OF THE GENE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE ON CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O. P. Bukach, L. P. Sidorchuk, A. I. Fediv

Abstract. The article presents the results of the evaluation cytokine profile in 60 patients with rheumatoid arthritis (RA) depending on the gene polymorphism T-786C endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and 20 healthy people. Study of gene polymorphism T-786C eNOS was performed by polymerase chain reaction (PCR). In the study, an increase in the concentration of proinflammatory cytokines in the plasma (IL-12, IL-18, IL-6) 1.96-4.63 times ($p \leq 0,049-0,001$) and lower contents of anti-inflammatory IL-10 - 1.68 to 2.73 times ($p \leq 0,01-0,001$). The media has an adverse CC genotype the levels of IL-12 and IL-6 in plasma later, the owners of the T-alleles of the IL-12 - in is 55.61% ($RTT=0,041$) and 56,18% ($RTS=0,016$), IL-6 - 52,54% ($RTT=0,003$) and 39,47% ($RTS=0,041$), respectively. Among carriers of C-allele was more frequently recorded in persons with the level of IL-12, IL-6 in the blood above normal and below IL-10: IL-12 - 75,0% ($p=0,005$), IL-6 - by 39.14% ($p=0,008$) and 75,0% ($p=0,005$), IL-10 - 47,82% ($p=0,008$) and 75,0% ($p=0,005$), respectively. But, the relative frequency of individuals with a high content of IL-18 dominated in the TT-media - by 37.94% ($2=8.34$; $p=0.004$).

Key words: rheumatoid arthritis, cytokines, gene T-786C eNOS.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2017. - Vol. 16, №1 (59). - P. 39-43.

Надійшла до редакції 19.01.2017

Рецензент – проф. І.А. Плеш

© О.П. Букач, Л.П. Сидорчук, О.І. Федів, 2017