

УДК 616.72-002.77-071-036:575.113.1

О. П. Букач, О. І. Федів, Л. П. Сидорчук  
 ВДІЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ Т-786С ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ОКСИД АЗОТУ СИНТАЗИ

Нами було проаналізовано вплив поліморфізму Т-786С промотора гена ендотеліальної оксид азоту синтази (eNOS) на перебіг ревматоїдного артриту (РА), що супроводжувався підвищенням у крові гострофазових показників запалення, ураження суглобів, сполучної тканини у 1,67-102,28 разів ( $p \leq 0,049-0,001$ ), що, однак, не має чіткої залежності від поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744), окрім СРБ, який є вищим у носіїв несприятливого СС-генотипу на 32,13% ( $p=0,035$ ). Також серед гомозиготних носіїв мутантного С-алеля відносно частіше зустрічаються особи із вмістом антитіл IgG до циклічного цитрулінового пептиду (А-ССР) у плазмі крові "вище нормальних значень" на 18,29% ( $p=0,04$ ), із тяжчим перебігом РА (III ступеня активності) – на 14,28% ( $p=0,001$ ) та високим ступенем функціональної неспроможності суглобів (3 ст) – на 22,12%. За епідеміологічним аналізом ризику сприятливий ТТ-генотип асоціює із меншою активністю РА (I ст) [ВШ=0,21;  $p=0,007$ ], нижчою рентгенологічною стадією (I ст) та меншим ступенем функціональної неспроможності суглобів (I ст) [ВШ=0,10;  $p=0,021$ ]. Наявність мутантного С-алеля в генотипі навпаки підвищує ризик високої активності РА II і III ступенів у 1,62 рази [ВШ=4,85;  $p=0,016$ ], тяжкої Рo-стадії захворювання II-IV та СФНС 2-3 ст – у 1,28 рази [ВШ=9,54;  $p=0,024$ ] відповідно. Генотипи аналізованого гена не є додатковими чинниками ризику появи РФ (+), чи високого А-ССР у хворих на РА.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, поліморфні варіанти гена Т-786С eNOS, гострофазові показники.

Одним із найбільш вагомих та найпоширеніших системних захворювань сполучної тканини є ревматоїдний артрит (РА), що характеризується симетричним хронічним ерозивним артритом (синовітом) периферичних суглобів і системним імунізопальним ураженням внутрішніх органів [1]. Відомо, що це захворювання призводить до ранньої інвалідизації та передчасної смерті внаслідок системного ураження внутрішніх органів [3].

За результатами численних досліджень було доведено, що ризик кардіоваскулярної захворюваності і смертності різко зростає вже в дебюті РА, особливо у жінок із серопозитивністю за ревматоїдним фактором та/або гіперпродукції А-ССР [5]. Також, проілюстровано тісний взаємозв'язок між ступенем вираження гострофазових змін, що володіють здатністю активувати ендотеліальні клітини, стимулюючи продукцію молекул адгезії з одночасним зниженням продукції оксиду азоту (NO), що оцінюється як дисфункція ендотелію та є початковим етапом атеросклеротичного процесу і відображенням системного запалення [2].

Вагому роль у регуляції тону судин належить також гену eNOS3, що містить в собі безліч поліморфних сайтів, включаючи однонуклеотидні поліморфізми (SNP), змінне число тандемних повторів (VNTR) послідовностей. Серед 453 алельних варіантів цього гена (за даними бази NCBI) найбільш вивчені і функціонально пов'язані є наступні поліморфізми: Т-786С в 5'UTR регіоні 7-ї хромосоми (7q 35-36), G894Т - в 7-му екзоні (7q35-36) і 27 функціональних тандемних повторів пар нуклеотидів (VNTR) у 4-му нітроні (4a/b) даної хромосоми відповідно [4, 12, 15, 16]. Серед них SNP у положенні -786 (-786 С / Т варіант) гена eNOS, який пов'язаний зі зменшенням eNOS експресії, асоціює з раннім розвитком ішемічною хворобою серця (ІХС) у гомозиготних особин [8, 14], діабетичною нефропатією [9], артеріальною гіпертензією (АГ) і коронарним артеріальним спазмом [11], із вищою серцево-судинною захворюваністю і смертністю [7]. 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 [6, 13]. У зв'язку з цим актуальним є вивчення впливу поліморфізмом Т-786С промотора гена eNOS на тяжкість перебігу РА.

**Метою** роботи було оцінити поліморфні варіанти гена eNOS (rs 2070744) у пацієнтів із РА залежно від ступеня активності та гострофазових показників.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проводились на базі КМУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» ревматологічного відділення, КМУ "Міська клінічна лікарня №3" та обласному ендокринологічному диспансері м. Чернівці. Етап скринінгу пройшло 60 хворих з РА та 20 практично здорових осіб репрезентативних за віком і статтю, тривалістю захворювання, ступенем активності, рентгенологічною стадією та функціональним класом. За гендерним розподілом переважали жінки 43 (71,67 %) над чоловіками 17 (28,33 %). Середній вік пацієнта склав  $(48,03 \pm 14,91)$  років. Тривалість захворювання коливалась від 1 до 32 років  $(12,17 \pm 8,83)$ . Діагноз РА встановлювався згідно з критеріями EULAR 2010 [17]. Для оцінювання активності РА використовувалася шкала активності хвороби DAS-28, рентгенологічну стадію визначали за О.

Steinbrocker та ін. (1949), а для визначення ступеня ФНС використовували анкету оцінки функціонального стану хворих на РА Health Assessment Questionnaire/HAQ (Fries J.F. et al., 1980). Досліджували також рівень С-реактивного білка (СРБ) та ревматоїдний фактор (РФ) загальноприйнятими методами, оцінювання титру А-ССР проводили за допомогою імуноферментного (ІФА) метода ELISA (діагностична межа  $\geq 15$  ум. од./мл).

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму Т-786С гена eNOS проводили у державному закладі «Референс-центр» МОЗ України (м. Київ) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР). Алелі поліморфних ділянок аналізованого гена визначали шляхом виділення геномної ДНК із периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи "innuPREP Blood DNA Mini Kit" (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних олігонуклеотидними праймерів («Metabion», Німеччина) з подальшим гідролітичним розщепленням за допомогою ендонуклеази рестрикції MspI FastDigest («Thermo Scientific», США) [10]. 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 програмі Vitran.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета IBM SPSS Statistics® 23.0 та Microsoft Excel 2007 із застосуванням параметричної та непараметричної статистики. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Hardy-Weinberg. Статистично достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз розподілу хворих на РА з урахуванням ступеня активності захворювання, сероваріанту, рентгенологічної стадії (Ro ст), ступеня функціональної неспроможності суглобу (СФНС) залежно від поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744) наведено в таблиці 1. Відносна частота осіб із наявним ревматоїдним фактором (РФ+) не відрізнялась вірогідно від такої із його відсутністю (РФ-), у т.ч. із урахуванням аналізованих генотипів гена eNOS. Однак, відносна частота осіб із вмістом А-ССР у плазмі крові "вище нормальних значень" вірогідно більша серед гомозиготних носіїв мутантного С-алеля на 18,29% ( $p=0,04$ ). Серед власників сприятливого ТТ-генотипу переважали особи із низькими ступенями активності РА (I ст. – 73,68% проти 41,18% – II ст. і 14,29% – III ст. активності,  $\chi^2=8,84$ ;  $p=0,012$ ). Натомість, серед носіїв СС-генотипу навпаки домінували особи із тяжким III ст. активності РА (57,14% проти 8,82% і 5,26% із II і I ст.,  $\chi^2=13,30$ ;  $p=0,001$ ); із паритетним співвідношенням у власників проміжного ТС-генотипу ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744) у хворих на ревматоїдний артрит із урахуванням ступеня активності, сероваріанту, рентгенологічної стадії та ступеня функціональної неспроможності суглобу**

Групи спостереження, n (%)		Генотипи гена eNOS, n (%)			Загалом, n=60 (%)
		ТТ	ТС	СС	
Ревматоїдний фактор	РФ (+)	17 (51,52)	10 (30,30)	6 (18,18)	33 (55,0)
	РФ (-)	12 (44,44)	13 (48,15)	2 (7,41)	27 (45,0)
$\chi^2$ p		$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 2,0$ $p > 0,05$	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 1,20$ $p > 0,05$
А-ССР	(+)	14 (43,75)	11 (34,38)	7 (21,86)	32 (53,33)
	(-)	15 (53,57)	12 (42,86)	1 (3,57)	28 (46,67)
$\chi^2$ p		$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$	$p = 0,041$	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$
Ступені активності РА	I	14 (73,68)	4 (21,05)	1 (5,26)	19 (31,67)
	II	14 (41,18)	17 (50,0)	3 (8,82)	34 (56,67)
	III	1 (14,29)	2 (28,57)	4 (57,14)	7 (11,67)
$\chi^2$ p		$\chi^2 = 8,84$ $p = 0,012$	$\chi^2 = 4,64$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 13,30$ $p = 0,001$	$\chi^2 = 27,45$ $p < 0,001$
Рентгенологіч на стадія	I	7 (87,50)	1 (12,50)	0	8 (13,33)
	II	10 (47,62)	10 (47,62)	1 (4,76)	21 (35,0)
	III	10 (43,48)	9 (39,13)	4 (17,39)	23 (38,33)
	IV	2 (25,0)	3 (37,50)	3 (37,50)	8 (13,33)
$\chi^2$ p		$\chi^2 = 6,88$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 3,03$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 4,90$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 17,60$ $p < 0,001$
Ступінь функціональної неспроможності суглобу	1	7 (87,50)	1 (12,50)	0	8 (13,33)
	2	17 (54,84)	12 (38,71)	2 (6,45)	31 (51,67)
	3	5 (23,81)	10 (47,62)	6 (28,57)	21 (35,0)
$\chi^2$ p		$\chi^2 = 10,50$ $p = 0,005$	$\chi^2 = 3,82$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 3,16$ $p = 0,075$	$\chi^2 = 19,95$ $p < 0,001$

Примітка. РА – ревматоїдний артрит; РФ – ревматоїдний фактор; А-ССР –антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (антитіла IgG); (-), (+) – негативний, наявний.

Вірогідної залежності тяжкості ураження суглобів за даними рентгенологічного дослідження з урахуванням поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744) не встановили. Хоча загалом переважали особи із II і III рентгенологічною стадією ураження суглобів над такими із I і IV Ro ст (35,0% і 38,33% проти 13,33%,  $\chi^2=17,60$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 1).

За СФНС серед носіїв сприятливого ТТ-генотипу превалювали особи із 1-м і 2-м СФНС, над такими із 3-м ступенем (87,50% і 54,84% проти 23,81%,  $\chi^2=10,50$ ;  $p=0,005$ ), а у власників мутантного СС-генотипу навпаки – відносна частота осіб із 3-м ступенем функціональної неспроможності суглобів переважала над такою із 2-м – на 22,12% (осіб із 1-м СФНС не зустрічали взагалі) (табл. 1).

Загалом серед обстеженої популяції домінували особи із 2-м і 3-м СФНС, над такими із 1-м – на 38,34% і 21,67% ( $\chi^2=19,95$ ;  $p<0,001$ ).

У дослідженні було проаналізовано вміст гострофазових показників запалення, ураження суглобів, сполучної тканини у крові хворих на РА залежно від поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744) та наведено ці дані в таблиці 2.

Було виявлено, що рівні антистрептолізину-О (АСЛ-О), С-реактивного білку (СРБ), РФ, серомукоїду, а також сіаловий тест у хворих на РА перевищували такі у групі контролю у 1,67-102,28 разів ( $p\leq 0,049-0,001$ ). СРБ у носіїв несприятливого СС-генотипу перевищував аналогічний показник у власників ТТ-варіанту на 32,13% ( $p=0,035$ ).

Решта аналізованих показників між собою статистично значимо не відрізнялись із урахуванням Т-786С поліморфізму гена eNOS (табл. 2).

Таблиця 2

### Вміст гострофазових показників запалення, ураження суглобів, сполучної тканини у крові 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
АСЛ-О, МО/мл	68,40±14,77	214,48±25,79 $p<0,001$	223,91±27,43 $p<0,001$	202,5±6,61 $p<0,001$
СРБ, мг/дл	3,10±0,66	23,89±4,96 $p<0,001$	29,37±7,10 $p<0,001$	35,20±7,05 $p<0,001$ $p_{ТТ}=0,035$
РФ, МО/мл	10,37±0,31	42,89±18,77 $p=0,049$	26,83±6,88 $p=0,01$	40,67±11,79 $p=0,004$
Сіаловий тест, у.о.	150,0±15,09	234,96±20,42 $p<0,001$	250,13±21,03 $p<0,001$	261,25±18,50 $p<0,001$
Серомукоїд, у.о.	3,37±0,51	323,76±53,57 $p<0,001$	344,69±65,55 $p<0,001$	339,0±40,71 $p=0,007$
А-ССР, Од/мл	Не визначали	99,86±39,59	109,05±34,02	128,24±28,99

Примітки: 1. АСЛ-О – Антистрептолізин-О; СРБ – С-реактивний білок; РФ – ревматоїдний фактор; А-ССР – антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (антитіла IgG). 2. p – вірогідність різниць показників із групою контролю; p<sub>ТТ</sub> – вірогідність різниць показників із носіями ТТ-генотипу; p<sub>ТС</sub> – вірогідність різниць показників із носіями ТС-генотипу.

Таблиця 3

### Поліморфні варіанти гена eNOS (rs 2070744) як чинники ризику ступенів активності та тяжкості ревматоїдного артриту

Потенційний чинник ризику		Показники				
		ВР	ВШ	95% ДІ ВР	95% ДІ ВШ	p
РФ (+)	ТТ-генотип	1,14	1,33	0,72-1,79	0,48-3,69	>0,05
	ТС-, СС-	0,88	0,75	0,56-1,39	0,27-2,09	>0,05
А-ССР (+)	ТТ-генотип	0,83	0,67	0,51-1,34	0,24-1,87	>0,05
	ТС-, СС-	1,20	1,48	0,74-1,95	0,54-4,11	>0,05
Активність РА II і III	ТТ-генотип	0,62	0,21	0,42-0,91	0,06-0,69	0,007
	ТС-, СС-	1,62	4,85	1,10-2,38	1,46-16,16	0,016
Ro ста-дія II-IV	ТТ-генотип	0,78	0,10	0,63-0,97	0,01-0,91	0,021
	ТС-, СС-	1,28	9,54	1,03-1,58	1,09-83,30	0,024
СФНС 2 і 3 ст.	ТТ-генотип	0,78	0,10	0,63-0,97	0,01-0,91	0,021
	ТС-, СС-	1,28	9,54	1,03-1,58	1,09-83,30	0,024

Примітка. РА – ревматоїдний артрит; РФ – ревматоїдний фактор; А-ССР – антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (антитіла IgG); (-), (+) – негативний, наявний; СФНС – ступінь функціональної неспроможності суглобу; ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів; 95% ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

За епідеміологічним аналізом ризику активності та тяжкості РА з урахуванням генотипів гена eNOS було встановлено, що ТТ-генотип асоціює із меншою активністю РА (I ст) [ВШ=0,21;  $p=0,007$ ], нижчою рентгенологічною стадією (I ст) та меншим ступенем функціональної неспроможності суглобів (I ст) [ВШ=0,10;  $p=0,021$ ] (табл. 3).

Наявність мутантного С-алеля в генотипі навпаки підвищує ймовірність на високу активність РА II і III ступенів у 1,62 рази [ВШ=4,85;  $p=0,016$ ], більшу Ro-стадію захворювання II-IV та СФНС 2-3 ст – у 1,28 рази [ВШ=9,54;  $p=0,024$ ] відповідно. Генотипи аналізованого гена не є чинниками ризику появи РФ (+), чи А-ССР у хворих на РА (табл. 3).

#### Висновки

1. Перебіг ревматоїдного артриту супроводжується підвищенням у крові гострофазових показників запалення, ураження суглобів, сполучної тканини у 1,67-102,28 разів ( $p \leq 0,049-0,001$ ), що, однак, не має чіткої залежності від поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744), окрім СРБ, який є вищим у носіїв несприятливого СС-генотипу на 32,13% ( $p=0,035$ ). Також серед гомозиготних носіїв мутантного С-алеля відносно частіше зустрічаються особи із вмістом антитіл IgG до циклічного цитрулінового пептиду у плазмі крові "вище нормальних значень" на 18,29% ( $p=0,04$ ), із тяжчим перебігом ревматоїдного артриту (III ступеня активності) – на 14,28% ( $p=0,001$ ) та високим ступенем функціональної неспроможності суглобів (3 ст) – на 22,12%.
2. Сприятливий ТТ-генотип асоціює із меншою активністю ревматоїдного артриту (I ст) [ВШ=0,21;  $p=0,007$ ], нижчою рентгенологічною стадією (I ст) та меншим ступенем функціональної неспроможності суглобів (I ст) [ВШ=0,10;  $p=0,021$ ]. Наявність мутантного С-алеля в генотипі навпаки підвищує ризик високої активності ревматоїдного артриту II і III ступенів у 1,62 рази [ВШ=4,85;  $p=0,016$ ], тяжчої Ro-стадії захворювання II-IV та СФНС 2-3 ст – у 1,28 рази [ВШ=9,54;  $p=0,024$ ] відповідно. Генотипи аналізованого гена не є додатковими чинниками ризику появи РФ (+), чи високого А-ССР у хворих на ревматоїдний артрит.

*Перспективами подальших досліджень* полягає у розробці та аналізі ефективності лікування на показники системної запальної відповіді у хворих з ревматоїдним артритом залежно від поліморфізму T-786C промотора гена eNOS.

#### Список літератури

1. Golovach I. Yu. Naukovo obgruntovani rekomendatsiyi EULAR (2010) schodo menedzhmentu sertsevo-sudinnogo riziku v patsientiv iz revmatoyidnim artritom i zapalnimi artritami / I. Yu. Golovach // Ukr. revmatol. zh. – 2011. – No.44 (2). – S. 5-13.
2. Kovalenko V. M. Regionalni osoblivosti rivnya zdorovia narodu Ukraini/ V. M. Kovalenko, V. M. Kornatskiy // – Analitichno-statistichniy posibnik. – Kiyiv. – 2011. – 165 s.
3. Kovalenko V. M. Suchasni pidhodi do klinichnoyi ta laboratorno-instrumentalnoyi diagnostiki rannogo revmatoyidnogo artritru / V. M. Kovalenko, D. G. Rekalov [ta in.] // Ukrayinskiy medichniy almanah. – 2011. – No.4 (14). – S. 88-96.
4. Sidorchuk L. P. Farmakogenetika arterialnoyi gipertenziji / L.P. Sidorchuk // – Chernivtsi: BDMU, - 2010. – 532 s.
5. Solomenchuk T. M. Kardiovaskulyarniy rizik u patsientiv z revmatoyidnim artritom: osoblivosti stratifikatsiyi ta osnovni napryami profilaktiki / T. M. Solomenchuk, O. S. Ivanik, O. V. Sinenkiy // Zdoroviya Ukraini. – 2015. – No.2 (39). S. 62-63.
6. Cattaruzza M. 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. 37874–37880.
7. Doshi A. A. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. / A. A. Doshi, M.T. Ziolo, H. Wang [et al.] // J. Card. Fail. – 2010. – Vol. 16(4). – P. 314–319.
8. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease. / M.G. Colombo, U. Paradossi, M.G. Andreassi [et al.] // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49. – P. 389–395.
9. Ezzidi I. Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and -786T>C gene variants with diabetic nephropathy. / I. Ezzidi, N. Mtraoui, M.B. Mohamed [et al.] // J. Diabetes Complications. – 2008. – Vol. 22(5). – P.331–338.
10. Farook Thameem. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) gene polymorphisms and their association with Type 2 diabetes related traits in Mexican Americans / Farook Thameem, Sobha Puppala, Nedat H. Arar // Diab Vasc Dis Res. Author manuscript. -2008.- Vol. 5(2). –109 p.
11. Hyndman M. E. The T-786->C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. / M. E. Hyndman, H. G. Parsons, S. Verma [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 39(4). – P. 919–922.
12. Lembo G. 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.
13. Melchers I. 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 [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54 (10). – P. 3144-3151.
14. Rossi G. P. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study. / G. P. Rossi, M. Cesari, M. Zanchetta [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 930–937.
15. Salimi S. 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.
16. Sydorochuk L. 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. Sydorochuk, Y. Ursuliak, A. Sydorochuk [et al.] // The Pharma Innovation J. – 2015. – Vol. 3 (4). – P. 1-10.
17. Zhang W. 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.

## Реферати

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА T-786C ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ОКСИДА АЗОТА СИНТАЗЫ**  
**Букач О. П., Федив А. И., Сидорчук Л. П.**

Нами было проанализировано влияние полиморфизма T-786C промотора гена эндотелиальной оксида азота синтазы (eNOS) на течение ревматоидного артрита (РА), что сопровождалось повышением в крови острофазовых показателей воспаления, поражения суставов, соединительной ткани в 1,67-102,28 раз ( $p \leq 0,049-0,001$ ), что, однако, не имеет четкой зависимости от полиморфных вариантов гена eNOS (rs 2070744), кроме СРБ, который является выше у носителей неблагоприятного СС-генотипа на 32,13% ( $p=0,035$ ). Также среди гомозиготных носителей мутантного С-аллеля относительно чаще встречаются лица с содержанием антител IgG к циклическому цитрулиновому пептиду (А-ССР) в плазме крови выше нормальных значений" на 18,29% ( $p=0,04$ ), с более тяжелым течением РА (III степени активности) – на 14,28% ( $p=0,001$ ) и высокой степенью функциональной несостоятельности суставов (3 ст) – на 22,12%. По эпидемиологическим анализом риска благоприятный ТТ-генотип ассоциирует с меньшей активностью РА (I ст) [ОШ=0,21;  $p=0,007$ ], ниже рентгенологической стадией (I ст) и меньшей степенью функциональной несостоятельности суставов (I ст) [ОШ=0,10;  $p=0,021$ ]. Наличие мутантного С-аллеля в генотипе наоборот повышает риск высокой активности РА II и III степеней в 1,62 раза [ОШ=4,85;  $p=0,016$ ], тяжелой Ro-стадии заболевания II-IV и СФНС 2-3 ст – в 1,28 раза [ОШ=9,54;  $p=0,024$ ] соответственно. Генотипы анализируемого гена не являются дополнительными факторами риска появления РФ (+), высокого А-ССР у больных РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, полиморфные варианты гена T-786C eNOS, острофазовые показатели.

Стаття надійшла 6.01.2017 р.

**FEATURES OF THE COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON THE POLYMORPHISM T-786C GENE OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE**

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

To assess polymorphic variants of eNOS gene (rs 2070744) in patients with RA depending on the degree of activity of acute-phase indicators. Material and methods. During the study involved 60 patients with RA who gave written informed consent to participate in the study and 20 healthy individuals representative by age and sex. Molecular genetic study of the polymorphism of T-786C gene eNOS conducted in a public institution "Reference center" The Ministry of health Ukraine (Kiev) by polymerase chain reaction (PCR). Results. We have analyzed the influence of the polymorphism T-786C in the promoter of the gene of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) on the course of rheumatoid arthritis (RA), which was accompanied by an increase in blood of acute-phase indices of inflammation, joint disorders, connective tissue 1.67-102.28 times ( $p \leq 0,049-0,001$ ), which, however, has no clear dependence on polymorphic variants of eNOS gene (rs 2070744), except for C-reactive protein, which is higher in carriers of the unfavorable CC-genotype by 32.13% ( $p=0,035$ ). Also among homozygous carriers of the mutant C-allele are relatively more common entity with the content of IgG antibodies to cyclic citrullinemia peptide (A-CCP) in blood plasma higher than normal values" by 18.29% ( $p=0.04$ ), with more severe RA (III degree of activity) – 14.28% ( $p=0.001$ ) and high level functional failure of the joints (3 degree) by 22.12%. According to epidemiological risk analysis favorable TT genotype associated with lower activity of RA (I stage) [OR=0.21;  $p=0.007$ ], lower radiographic stage (I stage) and to a lesser extent to functional failure of the joints (I stage) [OR=0.10;  $p=0,021$ ].

**Key words:** rheumatoid arthritis, polymorphic variants of the gene T-786C eNOS, acute phase indicators.

Рецензент Катеринчук І.П.

УДК 616-092:617,75-053:796

**В. С. Василевський, Д. В. Дичко, В. В. Дичко, Ю. О. Попков**  
 ДВНЗ «Донецький державний педагогічний університет», м. Слов'янськ

**ВПЛИВ ПОЕТАПНОГО МЕТОДУ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ НА РІВЕНЬ КЛІТИННОЇ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ ДІТЕЙ З ПАТОЛОГІЄЮ ЗОРУ**

У роботі представлені результати впливу поетапного методу реабілітаційного фізичного виховання на показники рівня клітинної реактивності організму дітей (хлопчиків і дівчаток) з патологією зору. Встановили, покращення клітинної реактивності організму дітей з патологією зору віком 10-16 років за рахунок зростання індексу співвідношення лейкоцитів і ШОЕ, та тенденції до позитивних змін інших імунно-гематологічних показників.

**Ключові слова:** підлітки із патологією зору, комплекс реабілітаційних заходів, клітинна реактивність, показник інтоксикації, ШОЕ.

Одним із актуальних питань сучасної біології та медицини є проблема індивідуалізації адаптаційної (приспосувальної) реакції організму на різні подразники, патологічні стани, захворювання, тощо. Навколишнє середовище людини нині характеризується низкою агресивних явищ, які характерні для індустріально розвинутого, урбанізованого суспільства. Усе це разом призводить до розвитку адаптаційних процесів з різним ступенем напруження, формування стресу, що варіює на різній глибині з різною тривалістю компенсаторних механізмів. [1, 3].

Оскільки зміни показників, що характеризують процеси пристосування, клітинну реактивність організму, реактивну відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові та загальну імунологічну реактивність, відповідають першому ступеню імунних порушень, застосування специфічних лікарських засобів не призначають, а тільки проводять постійний