

УДК: 616.72-002:616.12-008.46

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.127276

РІВЕНЬ ГАЛЕКТИНУ-3 В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ: ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

© О. В. Гуменюк, М. А. Станіславчук, Н. В. Заїчко

Досліджено рівень галектину-3 в сироватці крові хворих на остеоартроз колінних суглобів. Встановлено, що у 75 % хворих на остеоартроз реєструються підвищені рівні галектину-3 в крові порівняно зі здоровими особами. У хворих на остеоартроз рівень галектину-3 в крові асоціюється з віком, тяжкістю захворювання, больовим синдромом та порушенням функціональної здатності

Ключові слова: галектин-3, остеоартроз, колінний суглоб, гонартроз, індекс Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ

1. Вступ

Остеоартроз (ОА) належить до найбільш поширених захворювань, що асоціюються зі стійким больовим синдромом [1], прогресуючими обмеженнями фізичних функцій та погіршенням якості життя пацієнтів [2, 3]. За даними офіційної звітності МОЗ України, у 2014 році розповсюдженість ОА сягала 3140 на 10 тис. населення, а захворюваність – 460 на 100 тис. населення України. До 2020 року прогнозується подвоєння захворюваності на ОА, що матиме великий вплив на систему охорони здоров'я та економіку різних країн [4]. Тривалий латентний період остеоартрозного ремоделювання суглобових тканин ускладнює діагностику захворювання на ранніх етапах і відтермінує лікування, тому пошук діагностичних та прогностичних критеріїв ОА залишається актуальним.

2. Обґрунтування дослідження

В основі патогенезу ОА лежить розвиток проєогліканової недостатності на тлі дисбалансу між катаболічними та анаболічними процесами і персистенції субклінічного запалення в суглобах. За результатами останніх досліджень, до формування дегенеративно-дистрофічних та прозапальних змін в суглобових тканинах причетна родина β -галатозидзв'язаних лектинів або галектинів, зокрема галектин-3 [5, 6]. В суглобових тканинах галектин-3 локалізується позаклітинно та внутрішньоклітинно – в цитозолі хондроцитів та синовіальних фібробластів й бере участь у міжклітинній взаємодії [5, 7], стимулює продукцію прозапальних цитокінів та матриксних металопротеїназ [6, 8]. Роль галектину-3 у патогенезі ОА залишається дискусійною. Так, в експерименті введення галектину-3 в колінний суглоб викликало набряк, пошкодження хряща та субхондральної кістки у тварин [8]. За іншими даними, нокаут гену галектину-3 у мишей викликав розвиток ОА-подібних змін в суглобовому хрящі [9]. Імуногістохімічні дослідження засвідчили, що в артрозному хрящі людини виявляється біля 60 % галектин-3-позитивних хондроцитів, кількість яких корелює з дегенеративно-дистрофічними змінами в суглобах [6]. Підвищення рівня галектину-3 в крові засвідчено у хворих на ревматоїдний артрит [10, 11]. Отже, дослідження клініко-діагностич-

ного значення галектину-3 у хворих на ОА представляється доцільним.

3. Мета дослідження

Вивчити рівень галектину-3 в сироватці крові хворих на ОА колінних суглобів та оцінити його зв'язок з перебігом захворювання.

4. Матеріали і методи дослідження

Обстежено 141 хворого на ОА колінних суглобів, в тому числі 108 (76,6 %) жінки та 33 (23,4 %) чоловіки, середнім віком $58,4 \pm 7,91$ років, тривалістю захворювання $10,5 \pm 6,50$ років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2011–2015 р. р. У 47 (33,3 %) осіб виявлено поєднання ОА колінних та кульшових суглобів, у 38 (27,0 %) осіб були ознаки синовіїту колінних суглобів. Діагноз ОА встановлювали на основі класифікаційних критеріїв ACR 1991 року для колінних та кульшових суглобів [12] та рекомендацій EULAR (2010) [13]. Дослідження відповідало основним біоетичним нормам Гельсінської декларації (1989 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України.

У дослідження залучались хворі на ОА колінних суглобів, віком від 30 до 75 років, II–III рентгенологічною стадією за Kellgren/ Lawrence, порушенням функції суглобів I–II ступеню і дали згоду взяти участь у дослідженні. Критеріями не включення в дослідження були такі: небажання хворого брати в ньому участь, прийом пероральних глюкокортикостероїдів, будь-які інтраартикулярні маніпуляції (ін'єкції глюкокортикостероїдів, гіалуронової кислоти тощо) протягом останніх 4 тижнів; ендпротезування колінних чи кульшових суглобів, важкі та некомпенсовані стани, онкологічні захворювання, вагітність та період лактації, алкогольна та наркотична залежність.

З метою клінічної оцінки тяжкості симптомів гонартрозу визначали альгофункціональний індекс Лекена [14], індекси WOMAC – Western Ontario

and McMaster Universities Osteoarthritis Index [15], KOOS – Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score [16]. Порухення фізичних функцій оцінювали за індексом HAQ – Health Assessment Questionnaire [17].

Вміст галектину-3 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Human Galectin-3» (Platinum ELISA, eBioscience, Австрія). Для встановлення референтних інтервалів показника було обстежено 36 практично здорових осіб контрольної групи середнім віком $57,1 \pm 9,95$ років (72,2 % жінки), без скарг на хронічний біль будь-якої локалізації, скарг з боку внутрішніх органів, без патологічних змін при фізикальному обстеженні.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм MS Excel, IBM Statistics SPSS 22, STATISTICA 6.0. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Ст'юдента (при параметричному розподілі даних) та Мана-Уїтні (при непараметричному розподілі даних). Нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. Для ранжирування показників застосовували процентильний аналіз із визначенням медіани, процентилів, 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном. Визначали відношення шансів (ВШ). Відмінності за частотою ознак визначали точним методом Фішера. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

Встановлено, що у практично здорових осіб групи контролю рівень галектину-3 в сироватці крові коливався від 5,54 до 15,8 нг/мл (95 % ДІ) із показником медіани та інтерквартильним інтервалом – 10,2 [7,71; 12,1] нг/мл. У хворих на ОА рівень галектину-3 коливався від 8,15 до 30,1 нг/мл (95 % ДІ) із медіаною та інтерквартильним інтервалом – 15,0 [12,3; 19,1] нг/мл, що було достовірно вищим, ніж в групі контролю (критерій Мана-Уїтні, $Z=5,917$, $p < 0,001$). Для подальшого аналізу хворі на ОА були ранжовані на три групи відповідно до рівнів галектину-3 в сироватці крові: в групу 1 ($n=35$) увійшли особи з умовно нормальним рівнем показника – $< 12,1$ нг/мл (менше 75-го процентилю групи контролю), в групу 2 ($n=44$) – з гранично підвищеним рівнем показника 12,1–15,8 нг/мл (в інтервалі від 75-го до 95-го процентилю групи контролю) та в групу 3 ($n=62$) – з високим рівнем показника $> 15,8$ нг/мл (вище 95-го процентилю групи контролю).

При ранжируванні за такими критеріями серед хворих на ОА частка осіб з нормальним рівнем галектину-3 була в 3 рази нижчою, а частка осіб з високим рівнем галектину-3 – вищою в 5,3 рази, ніж в групі контролю (табл. 1). Статевий

розподіл не виявив суттєвих відмінностей щодо частоти аберантних рівнів галектину-3 серед чоловіків та жінок з ОА. При розподілі хворих на ОА за віком виявилось, що серед пацієнтів старших 60 років частка осіб з високим рівнем галектину-3 була в 1,45 рази вищою, ніж серед осіб віком ≤ 60 років. Серед хворих з тривалістю ОА понад 10 років спостігалось зниження (в 3,1 рази) частки осіб з нормальними рівнями галектину-3 та збільшення (в 2,1 рази) частки осіб з високим рівнями галектину-3.

Аналіз частоти аберантних рівнів галектину-3 у хворих на ОА залежно від стадії та клінічної форми захворювання також виявив достовірні відмінності. Серед хворих на ОА III стадії частка осіб з нормальними рівнями галектину-3 була в 5,0 разів нижчою, а частка осіб з високими рівнями галектину-3, навпаки, в 3,2 рази вищою, ніж серед хворих на ОА II стадії. Серед хворих на гонартроз, асоційований з коксартрозом, частка осіб з нормальним рівнем галектину-3 була нижчою в 2,41 рази, а частка осіб з високими рівнями галектину-3 – вищою в 1,54 рази, ніж серед хворих на ізольований гонартроз.

Встановлено, що у хворих на ОА колінних суглобів підвищення рівня галектину-3 в сироватці крові асоціювалось з підвищенням тяжкості гонартрозу за альгофункціональним індексом Лекена. У осіб з гранично підвищеним та високим рівнем галектину-3 індекс Лекена ($M \pm SD$) становив $16,0 \pm 3,38$ та $18,7 \pm 2,46$ балів, а у осіб з нормальним рівнем галектину-3 – $11,7 \pm 4,15$ бали ($p < 0,001$), відповідно.

Таблиця 1

Частота виявлення аберантних рівнів галектину-3 в крові у хворих на ОА

Характеристика групи		Розподіл за рівнем галектину-3, n (%)		
		$< 12,1$ нг/мл	12,1–15,8 нг/мл	$> 15,8$ нг/мл
1	Група порівняння, n=36	27 (75,0 %)	6 (16,7 %)	3 (8,3 %)
2	Хворі на ОА, n=141	35 (24,8 %)	44 (31,2 %)	62 (44,0 %)
	$P_{1,2}$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,001$
Залежно від статі хворих на ОА				
3	чоловіки, n=33	11 (33,3 %)	9 (27,3 %)	13 (39,4 %)
4	жінки, n=108	24 (22,2 %)	35 (32,4 %)	49 (45,4 %)
	$P_{3,4}$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Залежно від віку хворих на ОА				
5	≤ 60 років, n=90	26 (28,9 %)	30 (33,3 %)	34 (37,8 %)
6	> 60 років, n=51	9 (17,6 %)	14 (27,5 %)	28 (54,9 %)
	$P_{5,6}$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
Залежно від тривалості ОА				
7	≤ 10 років, n=93	30 (32,3 %)	33 (35,4 %)	30 (32,3 %)
8	> 10 років, n=48	5 (10,4 %)	11 (22,9 %)	32 (66,7 %)
	$P_{7,8}$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,01$
Залежно від рентгенологічної стадії ОА				
9	II стадія Kellgren, n=77	30 (39,0 %)	30 (39,0 %)	17 (22,1 %)
10	III стадія Kellgren, n=64	5 (7,8 %)	14 (21,9 %)	45 (70,3 %)
	$P_{9,10}$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,001$
Залежно від клінічної форми ОА				
11	Гонартроз, n=94	29 (30,9 %)	30 (31,9 %)	35 (37,2 %)
12	Гонартроз + коксартроз, n=47	6 (12,8 %)	14 (29,8 %)	27 (57,4 %)
	$P_{11,12}$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

Серед хворих з рівнем галектину-3 >15,8 нг/мл частка осіб з високим індексом Лекена (>14 балів) була нижчою в 3,32 рази порівняно із хворими з рівнем галектину-3 <12,1 нг/мл (95,2 % проти 28,6 %, $p<0,001$).

Підвищення рівня галектину-3 в сироватці крові у хворих на ОА асоціювалось з істотним збільшенням виразності больового синдрому, скутості та зниженням фізичної активності за індексом WOMAC (табл. 2). Найбільш суттєві відмінності спостерігались між хворими з нормальними та високими рівнями галектину-3 в сироватці крові. Зокрема, у хворих з рівнем галектину-3 <12,1 нг/мл показники шкал болю, скутості, фізичної активності індексу WOMAC були достовірно нижчими на 30,5; 31,6; 39,0 %, ніж у хворих з рівнем галектину-3 >15,8 нг/мл. Сумарний WOMAC у хворих з високим рівнем галектину-3 був більшим на 50,8 та 12,5 %, ніж у хворих з нормальним та гранично підвищеним рівнем показника.

Серед хворих з аберантними рівнями галектину-3 превалювали особи з високими значеннями індексу WOMAC (рис. 1). Наприклад, серед хворих на ОА з рівнем галектину-3 >15,8 нг/мл частка осіб з сумарним індексом WOMAC > 50 балів була в 3,24 та 1,36 рази вищою, ніж серед хворих з рівнем галектину-3 < 12,1 нг/мл та рівнем 12,1–15,8 нг/мл, відповідно. Аналогічні закономірності спостерігались і при аналізі часток хворих за показниками окремих шкал WOMAC > 50 балів, при цьому найбільш суттєві відмінності були виявлені за шкалами болю та фізичної активності. Зокрема, серед хворих з високим рівнем галектину-3 частка осіб з показниками шкал болю, скутості та фізичної активності >50 балів була в 2,95; 1,73 та 3,52 рази вищою, ніж серед хворих з нормальним рівнем галектину-3. Отже, у хворих з аберантними рівням галектину-3 істотно

зростали шанси підвищення клінічної тяжкості ОА вище 50 балів за сумарним індексом WOMAC (ВШ 5,76; 95 % ДІ 2,42–13,7), особливо зростали шанси посилення больового синдрому (ВШ 8,47; 95 % ДІ 3,58–20,1).

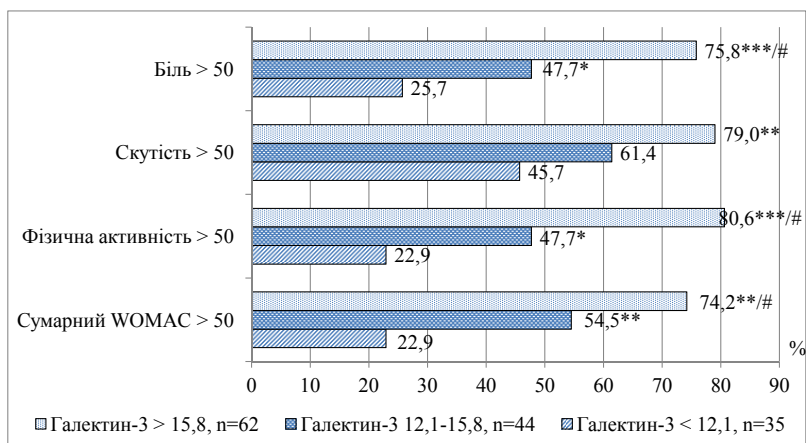


Рис. 1. Частота важких проявів захворювання за індексом WOMAC у хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 (нг/мл). * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ порівняно із групою 1; # – $p<0,05$ порівняно із групою 2 (точний метод Фішера)

Аналіз показників індексу KOOS підтвердив, що у хворих на ОА з аберантними рівнями галектину-3 посилюється виразність больового синдрому, погіршуються функціональні можливості та знижується якість життя (табл. 3). За показниками індексу KOOS статистично значущі міжгрупові відмінності виявлялись не лише між хворими на ОА з нормальними та високими рівнями галектину-3, а й у хворих з гранично підвищеним рівнем показника. Зокрема, у хворих з рівнем галектину-3 >15,8 нг/мл показники шкал болю, симптомів, функції – повсякденне життя, функції – спорт, активний відпочинок та якість життя були достовірно нижчими ніж у хворих з рівнем галектину-3 <12,1 нг/мл. У хворих з рівнем галектину-3 12,1–15,8 нг/мл показники шкал болю, спорту та якості життя були нижчими, ніж у хворих з нормальним рівнем галектину-3.

Таблиця 2

Показники індексу WOMAC у хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 в сироватці крові

Характеристика групи		Індекс WOMAC, бали (M±SD)			
		Біль	Симптоми + скутість	Фізична активність	Сумарний
1	Галектин-3 <12,1 нг/мл, n=35	39,8±16,1	43,2±18,6	37,4±17,5	40,2±15,8
2	Галектин-3 12,1–15,8 нг/мл, n=44	48,7±15,5	53,8±21,7	49,6±18,5	50,7±16,6
3	Галектин-3 >15,8 нг/мл, n=62	57,3±12,6	63,2±16,1	61,3±14,2	60,6±12,1
P _{1,2}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P _{1,3}		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P _{2,3}		<0,01	<0,05	<0,01	<0,01

Таблиця 3

Показники індексу KOOS у хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 в крові

Характеристика групи		Індекс KOOS, бали (M±SD)				
		Біль	Симптоми	Функція (повсякденне життя)	Функція (спорт, активний відпочинок)	Якість життя
1	Галектин-3 <12,1 нг/мл, n=35	51,2±12,9	57,4±14,9	56,1±15,5	34,6±14,3	49,2±12,2
2	Галектин-3 12,1-15,8 нг/мл, n=44	44,9±11,3	52,3±13,7	51,1±12,3	27,4±11,7	42,5±12,1
3	Галектин-3 >15,8 нг/мл, n=62	41,7±8,97	44,7±14,0	45,2±11,5	25,7±11,7	39,9±37,5
P _{1,2}		<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P _{1,3}		<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
P _{2,3}		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Серед хворих на ОА з аберантними рівнями галектину-3 в сироватці крові превалювали особи з виразними проявами захворювання за індексом KOOS (рис. 2). Наприклад, частки осіб з показниками шкал болю, симптомів, функції, спорту та якості життя нижчими 50 балів серед хворих з рівнем галектину-3 >15,8 нг/мл були більшими, ніж серед хворих з рівнем галектину-3 <12,1 нг/мл. Шанси посилення больового синдрому за індексом KOOS у осіб з аберантними рівням галектину-3 зростали більш, ніж втричі (ВШ 3,59; 95 % ДІ 1,63–7,90).

Оцінка індексу HAQ засвідчила поглиблення функціональних порушень у хворих на ОА при зростанні рівня галектину-3 в крові. У хворих з рівнем галектину-3 >15,8 нг/мл індекс HAQ був вищим на 45,0 % та 12,4 % порівняно із хворими з рівнем галектину-3 <12,1 нг/мл та хворих з рівнем галектину-3 12,1–15,8 нг/мл (1,45±0,34 бали проти 1,00±0,26 та 1,29±0,33 бали (M±SD), p<0,01).

Рівень галектину-3 достовірно корелював з віком хворих (r=0,28, p<0,01) та тривалістю захворювання (r=0,23, p<0,01), але більш тісний зв'язок виявлявся з показниками клінічної тяжкості захворювання – індексами Лекена (r=0,57, p<0,001) та HAQ (r=0,47, p<0,001), шкалами індексу WOMAC – болю (r=0,48, p<0,001), скутості (r=0,39, p<0,001), фізичної активності (r=0,50, p<0,001) та сумарним WOMAC (r=0,50, p<0,001). Зв'язок рівня галектину-3 з шкалами індексу KOOS – болю (r=-0,24, p<0,01), симптомів (r=-0,31, p<0,01), функції повсякденне життя (r=-0,27, p<0,01) та якості життя також був достовірним, але меншої сили (r=-0,23, p<0,01).

6. Обговорення результатів дослідження

Отримані нами результати щодо рівнів галектину-3 в сироватці крові практично здорових осіб та пацієнтів з ОА в цілому узгоджуються з даними літератури. Зокрема, в масштабному популяційному дослідженні PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) було засвідчено, що у осіб середнім віком (50±13 років) рівень галектину-3 в крові становив 10,8 нг/мл з інтерквартильним інтервалом [9,0–13,1] нг/мл [18]. В когорті обстежених нами хворих на ОА спостерігалось зростання рівня галектину-3 з віком, але статистично значущих статевих розбіжностей не було. Підвищення рівня галектину-3 з віком також встановлено у загальній популяції [19]. В дослідженні PREVEND (4001 жінок та 3967 чоловіків) були виявлені достовірні, але слабкі статеві відмінності щодо рівня галектину-3: медіана та інтерквартильний інтервал

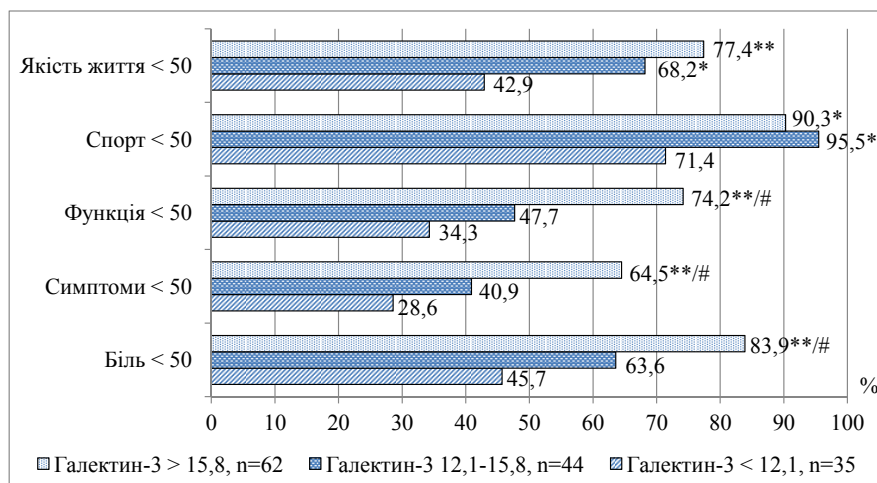


Рис. 2. Частота важких проявів захворювання за індексом KOOS у хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 (нг/мл): * – p<0,05; ** – p<0,01 порівняно із групою 1; # – p<0,05 порівняно із групою 2 (точний метод Фішера)

показника у жінок становили 11,0 [9,1–13,4] нг/мл проти 10,7 [8,9–12,8] нг/мл у чоловіків ($p < 0,0001$) [18]. Подібні, але більш виразні зміни рівня галектину-3 в крові спостерігались у хворих на ревматоїдний артрит. Зокрема, у пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом рівень галектину-3 у періоди ремісії та загострення становив 18,6 [9,7–28,8] нг/мл та 35,8 [15,8–60,8] нг/мл, а у практично здорових осіб – 8,1 [4,9–16,7] нг/мл, відповідно [10]. Рівні галектину-3 в крові у хворих з раннім ревматоїдним артритом були вищими, ніж у хворих з неревматоїдним артритом та практично здорових осіб [11].

Отже, нами було засвідчено, що зростання клінічної тяжкості ОА, зокрема більшого синдрому та функціональних розладів, асоціюється з високим рівнем галектину-3 в крові. Однак, патогенетичне значення підвищеної продукції галектину-3 у хворих на ОА потребує подальшого вивчення, адже зв'язок цього медіатора з показниками метаболічного стану суглобового хряща та маркерами активності запального процесу у нашому дослідженні не оцінювався. У перспективі доцільним вважаємо вивчення чинників варіабельності

продукції галектину-3 у хворих на ОА та можливість їх фармакологічної корекції з метою сповільнення остеоартрозої трансформації уражених суглобів.

7. Висновки

1. У 75,2 % хворих на ОА колінних суглобів виявляються аберантні рівні галектину-3 в крові, з них у 44 % осіб реєструються високі значення показника ($>15,8$ нг/мл). Встановлено наявність слабких асоціативних зв'язків між рівнем галектину-3 та віком і тривалістю захворювання.

2. У хворих на ОА підвищення рівня галектину-3 асоціювалось зі значущим погіршенням клінічних симптомів за індексами Лекена, WOMAC, KOOS та HAQ. Серед хворих з аберантними рівнями галектину-3 частіше виявлялись особи з тяжкими клінічними проявами ОА за сумарним індексом WOMAC, виразним больовим синдромом за індексом WOMAC та індексом KOOS.

3. Встановлено наявність значущих асоціативних зв'язків рівня галектину-3 з клінічними індексами тяжкості ОА та з функціональним індексом HAQ.

Література

1. Коваленко В. М., Борткевич О. П. Остеоартроз і біль: стан проблеми // *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2011. № 1 (1). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/16189>
2. Стасенко Т. Остеоартроз: оптимальний вибір для успішного лікування // *Український медичний часопис*. 2017. Т. 2 (118). URL: <https://www.umj.com.ua/article/107694/osteartroz-optimalnij-vibir-dlya-uspishnogo-likuvannya>
3. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis—From evidence-based medicine to the real-life setting / Bruyere O. et. al. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016. Vol. 45, Issue 4. P. 3–11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010
4. Johnson V., Giuffre B., Hunter D. Osteoarthritis: What Does Imaging Tell Us about Its Etiology? // *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2012. Vol. 16, Issue 5. P. 410–418. doi: 10.1055/s-0032-1329894
5. Human osteoarthritic knee cartilage: fingerprinting of adhesion/growth-regulatory galectins in vitro and in situ indicates differential upregulation in severe degeneration / Toegel S. et. al. // *Histochemistry and Cell Biology*. 2014. Vol. 142, Issue 4. P. 373–388. doi: 10.1007/s00418-014-1234-x
6. Galectin-3 Induces a Pro-degradative/inflammatory Gene Signature in Human Chondrocytes, Teaming Up with Galectin-1 in Osteoarthritis Pathogenesis / Weinmann D. et. al. // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6, Issue 1. doi: 10.1038/srep39112
7. Glycophenotyping of osteoarthritic cartilage and chondrocytes by RT-qPCR, mass spectrometry, histochemistry with plant/human lectins and lectin localization with a glycoprotein / Toegel S. et. al. // *Arthritis Research & Therapy*. 2013. Vol. 15, Issue 5. P. 147. doi: 10.1186/ar4330
8. Extracellular localization of galectin-3 has a deleterious role in joint tissues / Janelle-Montcalm A. et. al. // *Arthritis Research & Therapy*. 2007. Vol. 9, Issue 1. P. 20. doi: 10.1186/ar2130
9. Intracellular localisation of galectin-3 has a protective role in chondrocyte survival / Boileau C. et. al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007. Vol. 67, Issue 2. P. 175–181. doi: 10.1136/ard.2006.066514
10. Elevated production of galectin-3 is correlated with juvenile idiopathic arthritis disease activity, severity, and progression / Ezzat M. H. M. et. al. // *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2011. Vol. 14, Issue 4. P. 345–352. doi: 10.1111/j.1756-185x.2011.01632.x
11. Increased galectin-3 may serve as a serologic signature of pre-rheumatoid arthritis while markers of synovitis and cartilage do not differ between early undifferentiated arthritis subsets / Issa S. F. et. al. // *Arthritis Research & Therapy*. 2017. Vol. 19, Issue 1. P. 80. doi: 10.1186/s13075-017-1282-4
12. Altman R. D. Criteria for the classification of clinical osteoarthritis // *The Journal of Rheumatology*. 1991. Vol. 18. P. 10–12.
13. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis / Zhang W. et. al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010. Vol. 69, Issue 3. P. 483–489. doi: 10.1136/ard.2009.113100
14. Lequesne M. G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis // *The Journal of Rheumatology*. 1997. Vol. 24, Issue 4. P. 779–781.

15. Validation study of WOMAC: A Health Status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee / Bellamy N. et. al. // The Journal of Rheumatology. 1988. Vol.15, Issue 12. P. 1833–1840.
16. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)–Development of a Self-Administered Outcome Measure / Roos E. M. et. al. // Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy. 1998. Vol. 28, Issue 2. P. 88–96. doi: 10.2519/jospt.1998.28.2.88
17. Bruce B., Fries J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications // Health and Quality of Life Outcomes. 2003. Vol. 1, Issue 1. P. 20. doi: 10.1186/1477-7525-1-20
18. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population / De Boer R. A. et. al. // Journal of Internal Medicine. 2012. Vol. 272, Issue 1. P. 55–64. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x
19. Establishing reference intervals for galectin-3 concentrations in serum requires careful consideration of its biological determinants / Krintus M. et. al. // Clinical Biochemistry. 2017. Vol. 50, Issue 10-11. P. 599–604. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.03.015

Дата надходження рукопису 15.02.2018

Гуменюк Оксана Віталіївна, науковий співробітник, науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, вул. Хмельницьке шосе, 104, м. Вінниця, Україна, 21029;
кафедра внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018
E-mail: oxana.gumenuk@gmail.com

Станіславчук Микола Адамович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018
E-mail: mstanislav53@yahoo.com

Заїчко Наталія Валентинівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра біологічної та загальної хімії, Вінницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018
E-mail: nzaichko@vnmu.edu.ua