

Особенности структурно-функционального stanu кiстковоi тканини у хворих на остеоартроз: анализ взаимосвязей с плазматическим содержанием апелину та полиморфизмом гена фарнезил-дифосфат синтазы

К.И. Терешкин¹, Л.В. Черкашина^{2,3}, О.С. Комиссарова⁴, Л.О. Смолина⁴

¹Харківський національний медичний університет МОЗ України

²Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна МОН України

⁴Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Мета дослідження: вивчення впливу рівня вмісту плазматичного апеліну у взаємозв'язку з поліморфізмом гена фарнезил-дифосфат синтази та структурно-функціональним станом кісткової тканини (СФСКТ) у хворих на остеоартроз (ОА).

Матеріали та методи. У комплексному дослідженні 96 хворих на ОА визначено, що серед усіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, переважають пацієнти з гомозиготним генотипом АА (по FDPS), частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж у пацієнтів з гетерозиготним генотипом АС та гомозиготним СС: 53,1±5,1%, 41,7±5,0% та 5,2±2,3% відповідно (p<0,05).

Результати. Частота пацієнтів з гомозиготним генотипом АА достовірно (практично у 8–10 разів; p<0,001) переважає частоту зустрічальності пацієнтів з гомозиготним генотипом СС. В осіб із гомозиготним генотипом СС серед хворих на ОА, коморбідний з остеопорозом, рівень вмісту плазматичного апеліну був достовірно вище, ніж у хворих на остеоартроз, поєднаний з остеопенією: 72,49±3,84 пг/см³ та 42,97±2,15 пг/см³ відповідно (p<0,05).

У результаті дослідження доведено вплив поліморфізму гена FDPS на рівні варіативності концентрації плазматичного апеліну. Слід зазначити, що у хворих на ОА з генотипом АА без порушень СФСКТ рівні плазматичного апеліну відрізнялись від пацієнтів з остеопенією та достовірно перевищували аналогічний показник у пацієнтів цієї генотипової групи з остеопорозом (p<0,05).

Заключення. Доведено вплив гена на частоту та характер порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на остеоартроз (ОА): прогностично найбільш несприятливим є гомозиготний АА варіант, за наявності якого у хворих на ОА формування поєднаної остеопенії асоціюється зі збільшенням рівня плазматичного апеліну, а остеопорозу – його зниженням. Водночас підвищення концентрації апеліну при остеопенії можна оцінювати як транзиторне та використовувати в якості прогностичного маркера.

Ключові слова: остеоартроз, остеопороз, остеопенія, апелін, ген фарнезил-дифосфат синтази.

Features of the structural and functional state of bone tissue in patients with osteoarthritis: analysis of the relationship with the plasma content of apelin and polymorphism of the farnesyl diphosphate synthase gene K.I. Tereshkin, L.V. Cherkashina, O.S. Komissarova, L.O. Smolina

The objective: to study the effect of the level of plasma apelin in relation to the polymorphism of the farnesyl diphosphate synthase gene and the structural and functional state of bone tissue (SPSCT) in patients with osteoarthritis (OA).

Materials and methods. In a comprehensive study of 96 patients with OA, it was found that among all patients who took part in the study, patients with homozygous AA genotype (according to FDPS) prevailed, the frequency of occurrence of which was significantly higher than in patients with heterozygous AS genotype and homozygous SS: 53.1 ± 5.1%, 41.7 ± 5.0% and 5.2 ± 2.3%, respectively (p < 0.05).

Results. The frequency of patients with a homozygous genotype AA is significantly (almost 8–10 times; p < 0.001) higher than the frequency of occurrence of patients with a homozygous SS genotype. In patients with a homozygous SS genotype among patients with OA comorbid with osteoporosis, the level of plasma apelin was significantly higher than in patients with OA with osteopenia: 72.49 ± 3.84 pg/cm³ and 42.97 ± 2.15 pg/cm³ respectively (p < 0.05). As a result of the study, the effect of FDPS gene polymorphism on the levels of variability of the concentration of plasma apelin was proved. It should be noted that in patients with OA with the AA genotype without violations of SPSCT, plasma apelin levels differed from patients with osteopenia and significantly exceeded the same indicator in patients of the genotyped group for osteoporosis (p < 0.05).

Conclusion. The effect of the gene on the frequency and nature of violations of the structural and functional state of bone tissue in patients with osteoarthritis (OA) has been proved: the homozygous AA variant is the most prognostically unfavorable, in the presence of which the formation of combined osteopenia in patients with OA is associated with an increase in the level of plasma apelin, and osteoporosis with its decrease. In this case, an increase in the concentration of apelin in osteopenia can be assessed as transient and used as a prognostic marker.

Key words: osteoarthritis, osteoporosis, osteopenia, apelin, farnesyl diphosphate synthase gene.

Особенности структурно-функционального состояния костной ткани у больных остеоартрозом: анализ взаимосвязи с плазматическим содержанием апелина и полиморфизмом гена фарнезил-дифосфат синтазы К.И. Терешкин, Л.В. Черкашина, О.С. Комиссарова, Л.А. Смолина

Цель исследования: изучение влияния уровня содержания плазматического апелина во взаимосвязи с полиморфизмом гена фарнезил-дифосфат синтазы и структурно-функциональным состоянием костной ткани (СФСКТ) у больных остеоартрозом (ОА).

Материалы и методы. В комплексном исследовании 96 больных ОА выявлено, что среди всех пациентов, которые принимали участие в исследовании, преобладают пациенты с гомозиготным генотипом АА (по FDPS), частота встречаемости которых выявлена достоверно более высокой, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом АС и гомозиготным СС: 53,1±5,1%, 41,7±5,0% и 5,2±2,3% соответственно (p < 0,05).

Результаты. Частота пациентов с гомозиготным генотипом AA достоверно (практически в 8–10 раз; $p < 0,001$) выше частоты встречаемости пациентов с гомозиготным генотипом CC. У пациентов с гомозиготным генотипом CC среди больных OA, коморбидным с остеопорозом, уровень содержания плазматического апелина был достоверно выше, чем у больных OA с остеопенией: $72,49 \pm 3,84$ пг/см³ и $42,97 \pm 2,15$ пг/см³ соответственно ($p < 0,05$).

В результате исследования доказано влияние полиморфизма гена FDPS на уровни вариативности концентрации плазматического апелина. Следует отметить, что у больных OA с генотипом AA без нарушений СФСКТ уровни плазматического апелина отличались от пациентов с остеопенией и достоверно превышали аналогичный показатель у пациентов генотипированной группы по остеопорозу ($p < 0,05$).

Заключение. Доказано влияние гена на частоту и характер нарушений структурно-функционального состояния костной ткани у больных остеоартрозом (OA): прогностически наиболее неблагоприятным является гомозиготный вариант AA, при наличии которого у больных OA формирование объединенной остеопении ассоциируется с ростом уровня плазматического апелина, а остеопороза – его снижением. При этом повышение концентрации апелина при остеопении можно оценивать как преходящее и использовать в качестве прогностического маркера.

Ключевые слова: остеоартроз, остеопороз, остеопения, апелин, ген фарнезил-дифосфат синтазы.

Остеопороз (ОП) і остеоартроз (OA) належать до числа найбільш поширених захворювань, мають загальну тенденцію до прогресування з віком. Обидва захворювання характеризуються хронічним больовим синдромом, що істотно знижує якість життя і призводить до ранньої інвалідизації пацієнтів.

Відомо, що ОП – поширене системне метаболічне захворювання скелета, що супроводжується зниженням кісткової маси, порушенням мікроархітектоніки кісткової тканини з подальшим підвищенням її крихкості та збільшенням ризику переломів, тоді як OA – метаболічна дегенеративне захворювання, при якому уражаються всі компоненти суглоба – суглобовий хрящ, капсула, субхондральної кістки і періартикулярні тканини [2].

У похилому і старечому віці ОП і OA зустрічаються часто і можуть бути, на думку різних авторів, як взаємодоповнюючими, взаємопов'язаними, так і взаємовиключними захворюваннями [3, 6, 13].

Дослідження зв'язку між OA і ОП проводять на різних рівнях – популяційному, організмовому, тканинному, клітинному і молекулярному.

Вивчають мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), схожість і відмінність у прояву болю і функціональної активності пацієнтів, а також використовують експериментальні моделі, методи генетики і біомеханіки [7, 9, 14, 16].

ОП – одне з найбільш поширених метаболічних захворювань, що проявляється порушенням якості кісткової тканини і підвищенням ризиком переломів. У всьому світі в структурі захворюваності і смертності остеопороз посідає провідне місце серед населення старших вікових груп. Однак в останні роки прояви остеопенії і остеопорозу зустрічаються і у молодих людей. Це пов'язано із соматичною патологією, ендокринними захворюваннями, способом життя, дефіцитом кальцію та вітаміну D у харчуванні й іншими факторами [1, 4].

Одним із шляхів розвитку схильності до ОП є поліморфізм фарнезил-дифосфат синтази (FDPS) [12]. Дифосфати – потенційні інгібітори активності остеобластів, що руйнують кісткову тканину під час перебудов, знижують швидкість кісткового метаболізму, сприяють збільшенню маси кісткової тканини та її мінералізації. Дифосфати, що містять азот, є інгібіторами ферменту FDPS, що відіграє значну роль у синтезі холестеролу та провокує апоптоз остеобластів. Генетичні відмінності в гені FDPS спричинюють зниження кісткової маси, зменшення щільності кісток, особливо у жінок в період менопаузи, а також у пубертатний період. Мінорний алель С пов'язаний зі зниженням експресії FDPS. Наявність генотипу CC зумовлює більш високу активність остеобластів під час нарощування кісткової маси [8, 12].

Фарнезил-дифосфат синтаза – ключовий фермент мевалонового шляху, є мішенню для бісфосфонатів. У фармакології бісфосфонати (так звані бісфосфонати або дифосфонати) представляють собою клас препаратів, що запобігають втраті кісткової маси і використовуються для лікування ОПЗ та патогенетично споріднених станів. Відомо також, що алель -99 A/C локалізований у промоторній ділянці гена; алель А

пов'язаний зі зниженою активністю остеокластів, що проявляється пригніченням транскрипції гена FDPS. Доведено, що у жінок літнього віку, носіїв алелі С, на 3–7% знижується кісткова маса, при цьому не спостерігається зміни біохімічних маркерів кісткової резорбції [11].

У 2010 році Р.Ф. Ну досліджено взаємозв'язок OA з активністю окремих гормонів жирової тканини, а саме апеліну. Виявлено, що рівень апеліну у сироватці крові та синовіальній рідині корелює з тяжкістю OA, а рівні рецепторів у хондроцитах значно вище, ніж у практично здорових осіб [10]. Ці дані дозволяють припустити, що надлишок апеліну в сироватці крові може сприяти прогресуванню OA [10]. Слід зазначити, що експресія одного з факторів ожиріння – апеліну – модулюється запальними медіаторами, такими, як фактор некрозу пухлих (ФНП- α), інтерлейкін-6 та інтерферон, тобто рівень апеліну корелює з маркерами запалення. Допускається, що зміни вмісту апеліну у крові є відповіддю на запалення та компенсаторним механізмом при дисметаболічних порушеннях [15].

Мета дослідження: вивчення плазматичного вмісту апеліну у взаємозв'язку з поліморфізмом гена фарнезил-дифосфат синтази та структурно-функціональним станом кісткової тканини у хворих на остеоартроз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 96 пацієнтів (24 чоловічої та 72 жіночої статі) віком $35,54 \pm 0,9$ року з верифікованим діагнозом OA, які були додатково обстежені для визначення поліморфізму гена (виконано з використанням наборів фірми «Літех» (Росія) методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального часу з використанням флуоресцентних міток на шести каналному аналізаторі Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia).

Діагностику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) виконували за результатами рентгенологічної кісткової денситометрії на апараті «Explorer QDR W» (Hologic). Критеріями оцінювання був показник відхилення кісткової маси (BMD), зокрема Т- та Z-критерії [5]. Визначено вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові з використанням наборів «Phoenix» (USA), методом імуноферментного аналізу.

При узагальненні результатів використано методи клініко-статистичного аналізу та варіаційної статистики (розрахунок середніх величин, похибок, одностороннього критерію достовірності Стьюдента), а також елементи поліноміального аналізу і моделювання, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм варіаційної статистики: Stadia 6.0, Statistica for Windows 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначено, що серед хворих на OA переважають пацієнти з генотипом AA, частота виявлення яких достовірно вище, ніж у пацієнтів з генотипами AC та CC – $53,1 \pm 5,1\%$, $41,7 \pm 5,0\%$

Рівень плазматичного апеліну у хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гена фарнезил-дифосфат синтази при різних варіантах структурно-функціонально стану кісткової тканини

Поліморфні варіанти гена		Хворі на ОА		Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними денситометрії					
				Порушений				Не порушений	
				остеопенія		остеопороз			
код	алелі	абс. число	M±m, пг/см ³	абс. число	M±m, пг/см ³	абс. число	M±m, пг/см ³	абс. число	M±m, пг/см ³
FDPS	AA	51	72,67±3,08 ^a	21	79,98±4,67 ^{a,b,d}	10	52,28±5,61 ^{a,b}	20	75,19±3,77 ^e
	AC	40	69,13±3,16	20	65,11±3,63 ^d	2	87,65±2,9	18	71,54±3,18
	CC	5	54,18±6,11 ^c	2	42,97±2,15 ^{c,d}	2	72,49±3,84 ^c	1	39,95
	Усього	96	70,23±2,87	43	71,34±2,04 ^d	14	65,02±2,64	39	72,60±5,87

Примітки: а – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; b – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; c – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами; d – між пацієнтами з остеопенією та остеопорозом; e – між пацієнтами без порушень СФСКТ та пацієнтами з остеопорозом, на рівні не менше p<0,05.

та 5,2±2,3% відповідно (p<0,05). Частота гомозиготів з генотипом AA достовірно (практично у 8–0 разів; p<0,001) переважає частоту гомозиготів CC.

Аналіз вмісту плазматичного апеліну серед хворих на ОА у взаємозв'язку з поліморфізмом гена фарнезил-дифосфат синтази та СФСКТ свідчить, що у пацієнтів, які мали генотип AA та AC, рівень плазматичного апеліну був достовірно вищий, ніж у пацієнтів з генотипом CC – 72,67±3,08 пг/см³, 69,13±3,16 пг/см³ та 54,18±6,11 пг/см³ відповідно; p<0,05 (таблиця).

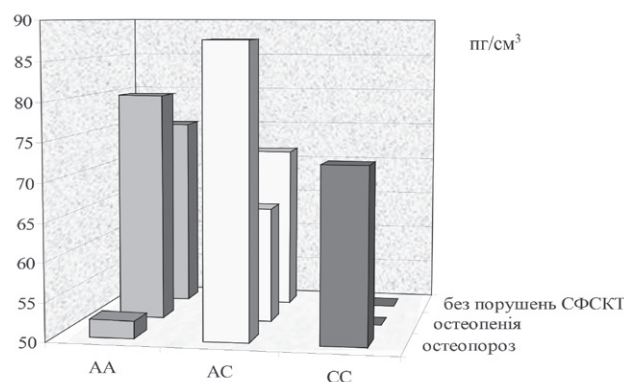
Було виявлено, що серед пацієнтів з генотипом AA з поєднаним перебігом ОА та ОП вміст плазматичного апеліну був достовірно більш низьким, ніж у пацієнтів з генотипами CC та AC – 52,28±5,61 пг/см³, 72,49±3,84 пг/см³ та 87,65±2,9 пг/см³ відповідно (p<0,05). Водночас у пацієнтів з поєднаним перебігом ОА та остеопенії виявлено зворотну закономірність: вміст апеліну був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з генотипами CC та AC – 79,98±4,67, 42,97±2,15 пг/см³ та 65,11±3,63 пг/см³ відповідно (p<0,05).

Також було визначено достовірну відмінність у показниках концентрації плазматичного апеліну у пацієнтів з генотипом AA, які мали поєднаний перебіг ОА з ОП та ОА з остеопенією: рівень апеліну у перших був достовірно нижче, ніж у других: 52,28±5,61 пг/см³ та 79,98±4,67 пг/см³ відповідно (p<0,05).

Однак серед пацієнтів з генотипом AC зіставних коморбідних груп була також виявлена зворотна закономірність: при поєднаному перебігу ОА та ОП рівень плазматичного апеліну був достовірно вищий, ніж у пацієнтів з поєднаним перебігом ОА та остеопенії: 87,65±2,9 пг/см³ та 65,11±3,63 пг/см³ відповідно (p<0,05). Аналогічну тенденцію виявлено серед гомозиготів по алелі CC: 72,49±3,84 пг/см³ та 42,97±2,15 пг/см³ відповідно (p<0,05). Отже, виявлено, що в осіб з генотипом CC серед хворих на ОА з ОП, рівень вмісту плазматичного апеліну був достовірно вище, ніж у хворих на ОА з остеопенією: 72,49±3,84 пг/см³ та 42,97±2,15 пг/см³ відповідно (p<0,05).

Слід зазначити, що у хворих на ОА з генотипом AA без порушень СФСКТ, рівні плазматичного апеліну відрізнялися від пацієнтів з остеопенією та достовірно перевищували аналогічний показник у пацієнтів цієї генотипової групи з ОП; p<0,05 (малюнок).

Отже, виходячи з того, що серед пацієнтів з генотипом AA, хворих на ОА, у 60,8% виявлені порушення СФСКТ (остеопенія – у 41,2%, ОП – у 19,6%) щодо середніх значень групи хворих, групи пацієнтів без порушень СФСКТ та групи пацієнтів з остеопенією. Спостерігали достовірне підви-



Рівень плазматичного апеліну у пацієнтів з остеоартрозом залежно від поліморфізму гена фарнезил-дифосфат синтази та структурно-функціонально стану кісткової тканини

щення концентрації плазматичного апеліну при остеопенії та подальше достовірне зниження – при ОП. Тому можна констатувати, що варіант генотипу AA по FDPS є найбільш сприятливим щодо формування поєданого перебігу ОА та ОП. Водночас підвищення концентрації апеліну при остеопенії можна оцінювати як транзиторне та використовувати в якості прогностичного маркера.

ВИСНОВКИ

1. Отже, визначено, що серед хворих на остеоартроз (ОА) переважають пацієнти з генотипом AA, частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж у пацієнтів з генотипами AC та CC: 53,1±5,1%, 41,7±5,0% та 5,2±2,3% відповідно (p<0,05). Частота гомозиготів з генотипом AA достовірно (практично у 8–10 разів; p<0,001) переважає частоту гомозиготів CC.
2. Доведено вплив поліморфізму гена FDPS на рівні варіативності концентрації плазматичного апеліну, а також стосовно впливу на частоту та характер порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ОА. Прогностично найбільш несприятливим є гомозиготний варіант генотипу AA, за наявності якого у хворих на ОА формування поєданої остеопенії асоціюється зростанням рівня плазматичного апеліну, а остеопорозу – його зниженням.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з клінічним вивченням особливостей перебігу ОА під впливом поліморфізму інших генів задля розроблення системи прогнозування захворювання.

Сведения об авторах

Терешкин Константин Игоревич – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4

Черкашина Лидия Владимировна – Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. *E-mail: narodmed@med.edu.ua*

Комиссарова Ольга Сергеевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: o.komis@ukr.net*

Смолина Людмила Александровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В.В. Поворознюка, П. Плутовські. – Донецьк: Заславський О.Ю., 2014. – 262 с.
2. Корж Н.А. Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания? / Н.А. Корж, Н.Н. Яковенчук, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 4. – С. 102–110.
3. Насонов Е.Л. Остеопороз и остеоартроз: взаимоисключающие или взаимодополняющие болезни? / Е.Л. Насонов // *Consilium medicum*. – 2000. – Т. 2, № 6. – С. 248–252.
4. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение / под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Х.: Золотые страницы, 2002. – 648 с.
5. Радченко В.А. Костная денситометрия в клинической практике / В.А. Радченко, С.Б. Костерин, Н.В. Дедух, Е.А. Побел // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. – № 2. – С. 100–108.
6. Романов Г.Н. Современные проблемы возраст-ассоциированных заболеваний: остеоартроз и остеопороз / Г.Н. Романов, Э.В. Руденко // Медицинские новости. – 2012. – № 8. – С. 26–29.
7. Adachi J. D. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and differences / J.D. Adachi // *Osteoporosis Int.* – 2013. – Vol. 24, Supp. 1. – P. S73.
8. Bilezikian J.P. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis / J.P. Bilezikian // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 122. – P. 14–21.
9. Cortet B. Assessment of pain in osteoarthritis and osteoporosis: similarities and differences / B. Cortet // *Osteoporosis Int.* – 2013. – Vol. 24, S. 1. – P. S71.
10. Hu P.F. Apelin plays a catabolic role on articular cartilage: in vivo and in vitro studies / P.F. Hu, W.P. Chen, J.L. Tang, J.P. Bao, L.D. Wu // *Int. J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 26 (3). – P. 357–63.
11. Levy M.E. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women / M.E. Levy // *Maturitas.* – 2007. – Vol. 57 (3). – P. 247–252.
12. Liu Y. Association of farnesyl diphosphate synthase polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis / Y. Liu, H. Liu, M. Li, P. Zhou, X. Xing, W. Xia, Z. Zhang, E. Liao, D. Chen // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2014. – Vol. 127 (4). – P. 662–668.
13. Pelletier J.-P. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and 108 differences in experimental models / J.-P. Pelletier // *Osteoporosis Int.* – 2013. – Vol. 24, S. 1. – P. S71.
14. Rai M.F. Relationship of age and body mass index to the expression of obesity and osteoarthritis-related genes in human meniscus / M.F. Rai, L.J. Sandell // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2013. – Vol. 37 (9). – P. 1238–1246.
15. Shane E. Evolving Data about Subtrochanteric Fractures and Bisphosphonates / E. Shane // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – V. 362. – P. 1825–1827.
16. Valdes A.M. Human genetics of osteoarthritis and osteoporosis / A.M. Valdes // *Osteoporosis Int.* – 2013. – Vol. 24, Supp. 1. – P. S70.

Статья поступила в редакцию 09.07.2019