

Клінічне, діагностичне та прогностичне значення поліморфізму гена фарнезил-дифосфат синтази у хворих на остеоартроз: зниження щільності кісткової тканини та надмірна маса тіла

К.І. Терешкін¹, Л.В. Черкашина^{2,3}, О.С. Комісарова⁴, Л.О. Смоліна⁴, А.С. Шкляр¹

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 особливостей клінічного перебігу остеоартрозу залежно від генотипу пацієнтів за геном фарнезил-дифосфат синтази з метою удосконалення діагностики та прогнозування.

У комплексному дослідженні 96 хворих на остеоартроз (ОА) виявлено, що переважають гомозиготи АА, частота яких достовірно більш висока, ніж гетерозиготів та гомозиготів з генотипом СС (53,1±5,1%, 41,7±5,0% та 5,2±2,3% відповідно; $p < 0,05$). Частота гомозиготів з генотипом АА достовірно (практично у 8–10 разів; $p < 0,001$) переважає частоту гомозиготів СС. Узагальнений індекс WOMAC у груп пацієнтів становив 48,8±1,8% та був більшим у гомозиготів АА з тенденцією до переваги у структурі тяжкості проявів скутості. Серед гомозиготів АА мають надмірну масу тіла або ожиріння 83,3±4,8%, серед гетерозиготів – 75,0±6,8%, серед гомозиготів СС – 80,0±19,1% осіб. Вміст апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіанта поліморфізму гена FDPS характеризуються тим, що при гомозиготності СС, збільшенні маси тіла вміст апеліну зменшується, тоді як при гомозиготності АА – достовірно не змінюється. Взаємозв'язок між поліморфізмом гена FDPS та стадією ОА характеризувався переважанням у гомозиготних по алелі АА більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща.

Ключові слова: остеоартроз, поліморфізм гена фарнезил-дифосфат синтази, ожиріння, апелін.

Clinical, diagnostic and prognostic significance of farnesyl diphosphate synthase gene polymorphism in patients with osteoarthritis: decreased bone density and overweight

K.I. Tereshkin, L.V. Cherkashina, O.S. Komissarova, L.A. Smolina, A.S. Shklyar

A comprehensive study of 96 patients with osteoarthritis (OA) revealed that AA homozygotes prevail, the frequency of which is significantly higher than heterozygotes or homozygotes with the SS genotype (53.1 ± 5.1%, 41.7 ± 5.0% and 5.2 ± 2.3%, respectively; $p < 0.05$). The frequency of homozygotes with the AA genotype significantly (almost 8–10 times; $p < 0.001$) prevails over the frequency of SS homozygotes. The generalized WOMAC index in the patient groups was 48.8 ± 1.8% and was large in AA homozygotes with a tendency to prevail in the severity structure of the manifestations of stiffness. Among homozygotes, AA have an increased body mass (BM) or obesity of 83.3 ± 4.8%, among heterozygotes - 75.0 ± 6.8%, among homozygotes of SS - 80.0 ± 19.1% of people. The apelin content in the blood plasma of patients with OA depending on the BM and the variant polymorphism of the FDPS gene is characterized by the fact that with homozygosity SS, in the case of an increase in BM, the apelin content decreases, while with AA homozygosity it does not change significantly. The relationship between the FDPS gene polymorphism and the OA stage is characterized by the prevalence of more severe radiological signs of articular cartilage degradation among homozygous AA alleles.

Key words: osteoarthritis, polymorphism of farnesyl diphosphate synthase gene, obesity, apelin.

Клиническое, диагностическое и прогностическое значение полиморфизма гена фарнезил-дифосфат синтазы у больных остеоартрозом: снижение плотности костной ткани и избыточная масса тела

К.И. Терешкин, Л.В. Черкашина, О.С. Комиссарова, Л.А. Смолина, А.С. Шкляр

В комплексном исследовании 96 больных остеоартрозом (ОА) выявлено, что преобладают гомозиготы АА, частота которых достоверно более высокая, чем гетерозиготов или гомозиготов с генотипом СС (53,1±5,1%, 41,7±5,0% и 5,2±2,3% соответственно; $p < 0,05$). Частота гомозиготов с генотипом АА достоверно (практически в 8–10 раз; $p < 0,001$) преобладает над частотой гомозиготов СС. Обобщенный индекс WOMAC в группах пациентов составил 48,8±1,8% и был большим у гомозиготов АА с тенденцией к превалированию в структуре тяжести проявлений скованности. Среди гомозиготов АА имеют избыточную массу тела (МТ) или ожирение 83,3±4,8%, среди гетерозиготов – 75,0±6,8%, среди гомозиготов СС – 80,0±19,1% человек. Содержание апелина в плазме крови больных ОА в зависимости от МТ и варианта полиморфизма гена FDPS характеризуется тем, что при гомозиготности СС, в случае нарастания МТ, содержание апелина уменьшается, тогда как при гомозиготности по АА – достоверно не изменяется. Взаимосвязь между полиморфизмом гена FDPS и стадией ОА характеризуется превалированием среди гомозиготных по аллели АА более тяжелых рентгенологических признаков деградации суставного хряща.

Ключевые слова: остеоартроз, полиморфизм гена фарнезил-дифосфат синтазы, ожирение, апелин.

Остеоартроз (ОА) – дегенеративно-дистрофічне захворювання опорно-рухового апарату без системних проявів, яке є найбільш поширеним проявом ураження суглобів (70–80%) та є однією з провідних причин непрацездатності та інвалідності населення, поступаючись лише ішемічній хворобі

серця. Термінологічні визначення «остеоартроз», «артроз», «остеоартрит», «деформуючий артроз» на сьогодні у X Міжнародній класифікації хвороб представлені як синоніми [3]. Отже, ОА – гетерогенна група нологічно окреслених станів, сиринічених (в різних співвідношеннях) конституційно-біо-

логічними факторами, механічними навантаженнями, запаленням, гормональними зрушеннями та генетичною схильністю [5].

Медико-соціальні показники Європи і США засвідчують продовження процесу старіння населення та збільшення частки осіб віком понад 60 років. У зв'язку з цим прогнозується збільшення захворюваності на ОА, особливо у працездатному віці, а також зростання захворюваності у дитячому і підлітковому віці – «омолодження» ОА [3, 6]. За даними медичної статистики в Україні зареєстровано 1 млн 250 тис. випадків ОА. Захворювання призводить до дегенерації суглобового хряща і як причина інвалідності посідає перше місце серед захворювань кістково-м'язової системи [1, 2].

Остеопороз (ОПЗ) – одне з найбільш поширених метаболічних захворювань, що проявляється порушенням якості кісткової тканини і підвищеним ризиком переломів. У всьому світі у структурі захворюваності і смертності ОПЗ посідає провідне місце серед населення старших вікових груп. Однак в останні роки прояви остеопенії (ОПЯ) і остеопорозу (ОПЗ) зустрічаються і в осіб молодого віку [4, 6, 7].

Одним із шляхів розвитку схильності до остеопорозу є поліморфізм фарнезіл-дифосфат синтази (FDPS) [16]. Дифосфати – потенційні інгібітори активності остеобластів, що руйнують кісткову тканину під час перебудови, знижують швидкість кісткового метаболізму, сприяють збільшенню маси кісткової тканини та її мінералізації. Дифосфати, що містять азот, є інгібіторами ферменту FDPS, який 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 у період менопаузи, а також у пубертатний період). Мінорний алель С пов'язаний зі зниженням експресії FDPS. Наявність генотипу СС призводить до більш високої активності остеобластів під час нарощування кісткової маси [11, 16].

Фарнезіл-дифосфат синтаза – ключовий фермент мезовалового шляху, є мішенню для бісфосфонатів [10]. У фармакології бісфосфонати (так звані бісфосфонати або дифосфонати) являють собою клас препаратів, що запобігають втраті кісткової маси і використовуються для лікування ОПЗ та патогенетично споріднених станів [19]. Відомо також, що алелі -99 А/С локалізовані 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 зміна біохімічних маркерів кісткової резорбції [15].

У 2010 році Ну Р.Ф. досліджено взаємозв'язок ОА з активністю окремих гормонів жирової тканини, а саме – апеліну. Виявлено, що рівень апеліну у сироватці крові та синовіальній рідині корелює з тяжкістю ОА, а рівні рецепторів у хондроцитах значно вище, ніж у практично здорових осіб [13]. Ці дані дозволяють припустити, що надлишок апеліну у сироватці крові може сприяти прогресуванню ОА [13]. 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 в крові є відповіддю на запалення та компенсаторним механізмом при дисметаболічних порушеннях [18].

Мета дослідження: вивчення особливостей клінічного перебігу остеоартрозу залежно від генотипу пацієнтів за геном фарнезіл-дифосфат синтази з метою удосконалення діагностики та прогнозування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включені 96 пацієнтів (23 чоловіків і 73 жінок) у віці $46,9 \pm 0,9$ року з верифікованим діагнозом ОА, які були додатково обстежені щодо визначення поліморфізму FDPS (виконано з використанням наборів фірми «Human», Німеччина) методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального часу із застосуванням флюоресцентних міток на шестиканальному аналізаторі Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia). Діагностику остеопенії та остеопорозу виконували за результатами рентгенологічної денситометрії на апараті «Exploger QDR W» (Hologic). Критеріями оцінювання були: показник відхилення кісткової маси (BMD), зокрема T- та Z-критерії [8]. Оцінювання тяжкості проявів ОА виконано за методикою WOMAC [9]. Оцінювання критично надмірної маси тіла (кНМТ) та ступеня ожиріння виконано згідно з клінічними рекомендаціями з використанням зросто-вагового індексу Кетле. Визначали вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові (з використанням наборів «Phoenix», USA, методом імуноферментного аналізу). Оцінювання стадії процесу виконано з використанням рентгенологічних критеріїв [14].

Під час узагальнення отриманих результатів використовували методи клініко-статистичного аналізу та варіаційної статистики (розрахунок середніх величин, середніх 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.

Таблиця 1

Частота та характер денситометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гена фарнезіл-дифосфат синтази (FDPS)

Варіанти генотипа FDPS		Частота поліморфізму		Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними денситометрії					
				Порушений				Не порушений	
Код	Алелі	Абс. число	P \pm m, %	остеопенія		остеопороз		Абс. число	P \pm m, %
				Абс. число	P \pm m, %	Абс. число	P \pm m, %		
с.IVS1 T-99G	AA	51	53,1 \pm 5,1 ^a	20	23,3 \pm 4,6 ^a	12	14,0 \pm 3,7 ^a	19	22,1 \pm 4,5
	AC	40	41,7 \pm 5,0	20	23,3 \pm 4,6	4	4,7 \pm 2,3 ^b	16	16,8 \pm 3,8
	CC	5	5,2 \pm 2,3 ^c	3	3,2 \pm 1,8 ^c	2	2,1 \pm 1,5	0	-
	Усього	96	100,0	43	44,8 \pm 5,1	17	18,3 \pm 4,0	36	37,5 \pm 4,9

Примітки: ^a – 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 на рівні не менше p<0,05.

Узагальнений показник тяжкості остеоартрозу та його складові у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гена фарнезил-дифосфат синтази

Варіант генотипа FDPS		Показник альгофункціональної активності, %			
Код	Алелі	Біль	Скутість	Активність	W
с.IVS1 T-99G	AA	49,8±5,8 ^a	53,4±6,3 ^a	54,4±5,4	53,4±5,7 ^a
	AC	40,7±4,1	44,0±4,9	44,5±3,9 ^b	43,7±4,0
	CC	65,0±5,8 ^c	70,0±6,7 ^c	62,9±5,3 ^c	63,9±6,9 ^c
Усього		44,3±1,8	54,5±2,4	49,5±1,9	48,8±1,8

Примітка: ^a – 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 на рівні не менше $p < 0,05$.

Питома вага хворих на остеоартроз з різними рівнями зросто-вагового індексу Кетле залежно від варіантів поліморфізму гена фарнезил-дифосфат синтази

Варіанти генотипу FDPS		Інтервали значень зросто-вагового індексу Кетле									
Код	Алелі	<25,0		25±30		30±35		35±40		>40	
		Абс. число	P±m, %	Абс. число	P±m, %	Абс. число	P±m, %	Абс. число	P±m, %	Абс. число	P±m, %
с.IVS1 T-99G	AA	7	13,7±4,8	22	43,1±6,9 ^{a,b}	14	25,7±6,2 ^a	4	7,8±3,8	4	7,8±3,8 ^a
	AC	10	25,0±6,8	11	27,5±7,1	11	27,5±7,1 ^c	7	17,5±6,0	1	2,5±2,5 ^c
	CC	1	20,0	1	20,0	2	40,0	0	-	1	20,0
Усього		18	18,8±4,0	34	35,4±4,9	27	28,1±4,6	11	11,5±3,3	6	6,3±2,5

Примітка: ^a – 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 на рівні не менше $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

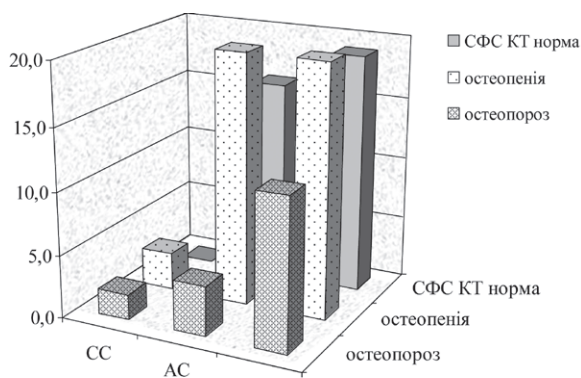
Серед обстежених пацієнтів переважали гомозиготи AA (табл. 1), частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж гетерозиготів та гомозиготів з генотипом CC (53,1±5,1%, 41,7±5,0% та 5,2±2,3% відповідно; $p < 0,05$). При цьому частота гомозиготів з генотипом AA достовірно (практично у 8–10 разів, $p < 0,001$) переважала частоту гомозиготів CC.

Під час аналізу частоти та характеру денситометрично верифікованих порушень СФС КТ у хворих на ОА з різними варіантами поліморфізму гена FDPS з'ясовано (мал. 1), що ОПЯ однаково часто зафіксована серед пацієнтів з варіантами генотипу AC та CC (23,3±4,6%) на відміну від гомозиготів

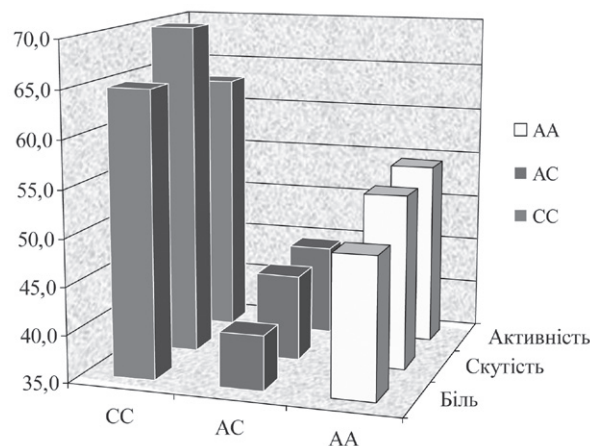
з варіантом поліморфізму AA (3,2±1,8%). Більш виражені порушення СФС КТ у вигляді ОПЗ діагностовані у 14,0±3,7% гомозиготів AA та з однаковою частотою серед гетерозиготів та гомозиготів CC (4,7±2,3% та 2,1±1,5% відповідно). Відсутність порушень СФС КТ зареєстровано у 37,5±4,9% обстежених з ОА, включаючи 37,2% гомозиготів AA та 40,0% гетерозиготів.

Отже, частота та характер порушень СФС КТ у хворих на ОА визначались варіантом поліморфізму гена FDPS та найбільш виражено проявлялись за наявності поліморфного варіанта генотипу AA.

Узагальнений аналіз показника тяжкості ОА (W, %) та його складових у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму



Мал. 1. Розподіл хворих (96 осіб) на остеоартроз за частотою та тяжкістю порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини при різних варіантах поліморфізму гена FDPS



Мал. 2. Компоненти узагальненого індексу тяжкості клінічних проявів ОА (за методикою Womac, %) у пацієнтів залежно від поліморфізму гена FDPS

Вміст апеліну у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла та варіантів поліморфізму гена фарнезіл-дифосфат синтази, пг/мл

Варіант генотипу		Інтервали значень індексу Кетле					Усього
Код	Алелі	<25,0	25-30	30-35	35-40	>40	
с.IVS1 T-99G	AA	68,8±6,1	75,1±5,9	74,8±6,9 ^a	69,1±4,8	62,1±4,6	72,7±5,3 ^a
	AC	58,3±6,8	54,1±5,7 ^b	84,9±5,6	58,7±6,4	111,2	69,1±5,7
	CC	65,6	79,3	42,9±11,7 ^c	-	39,9	54,2±9,3
Усього		70,0±7,2	68,4±5,9	76,6±4,8	62,5±8,4	66,6±8,7	70,2±4,0

Примітки: ^a – 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 на рівні не менше $p < 0,05$.

му гена FDPS виявив достовірно більш високий рівень проявів скутості порівняно з пацієнтами з AA з CC гомозиготним варіантом поліморфізму (53,4±6,3% та 70,0±6,7% відповідно; $p < 0,05$) (табл. 2).

В цілому, узагальнений індекс альгофункціональної активності достовірно в групах пацієнтів з різними варіантами поліморфізму становив $48,8 \pm 1,8\%$ з тенденцією до переваги в структурі тяжкості проявів скутості (мал. 2). Водночас тяжкість ОА була більш вираженою у гомозиготів, порівнюючи з гетерозиготами (при CC варіанті – $63,9 \pm 6,9\%$ та AA варіанті поліморфізму гена FDPS – $53,4 \pm 5,7\%$ відповідно; $p < 0,05$).

Аналіз розподілу хворих на ОА з різними рівнями зростового індексу Кетле залежно від варіантів поліморфізму гена FDPS виявив, що лише $18,8 \pm 4,0\%$ осіб не мали надмірної маси тіла, тоді як переважали хворі з критичною надмірною масою тіла (кНМТ) та ожирінням (ОЖ) різного ступеня (табл. 3, мал. 3).

Зазначимо, що серед гомозигот AA кНМТ або ОЖ фіксували у $83,3 \pm 4,8\%$, серед гетерозигот – $75,0 \pm 6,8\%$, серед гомозигот CC – $80,0 \pm 19,1\%$, що визначило потребу у більш детальному вивченні взаємозв'язків між МТ та вмістом гормону апеліну у сироватці крові.

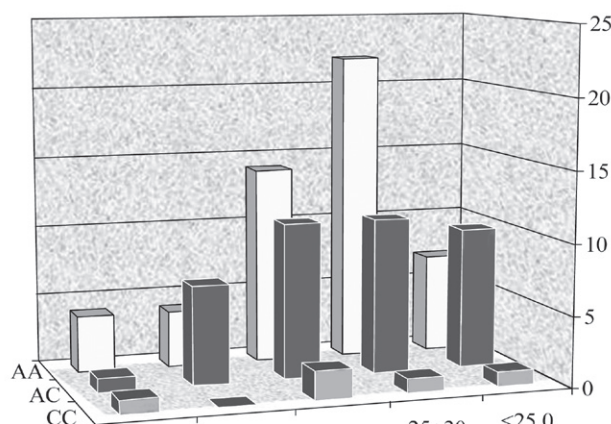
Аналіз результатів вивчення вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіантів поліморфізму гена FDPS виявив (табл. 4), що в середньому цей рівень становив $70,2 \pm 4,0$ пг/мл та достовірно коливався залежно від варіанта поліморфізму (від $42,9 \pm 11,7$ пг/мл до $84,9 \pm 5,6$ пг/мл) та індексу МТ (від $62,5 \pm 8,4$ пг/мл до $76,6 \pm 4,8$ пг/мл).

Так, у гомозиготів AA найбільший вміст апеліну зареєстровано у пацієнтів з кНМТ та ОЖ I ступеня, тоді як у пацієнтів з індексом МТ < 40 вміст апеліну достовірно нижчий ($75,1 \pm 5,9$ пг/мл та $62,1 \pm 4,6$ пг/мл відповідно; $p < 0,05$).

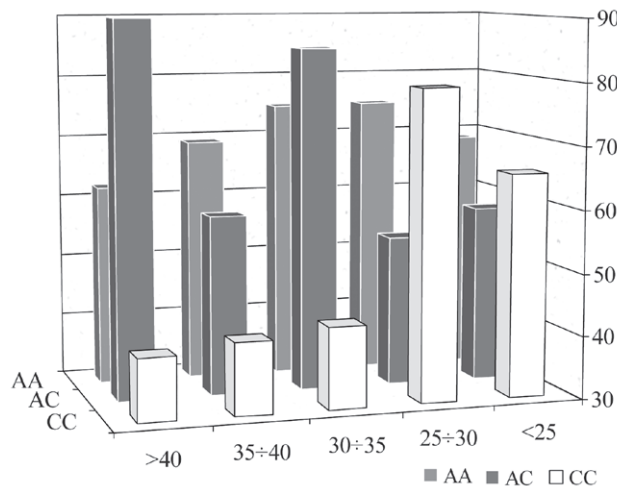
Дещо іншою закономірністю характеризувалися хворі на ОА з гетерозиготним варіантом поліморфізму: на відміну від варіанта поліморфізму AA, при ОЖ II ст. вміст апеліну був достовірно та значущо вищим (при CC – $42,9 \pm 11,7$ пг/мл, при AA – $74,8 \pm 6,9$ пг/мл; $p < 0,05$), тоді як при ОЖ I ст. він зменшувався до $58,7 \pm 6,4$ пг/мл.

Загальні закономірності вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіанта поліморфізму гена FDPS (мал. 4, 5) характеризуються тим, що у разі гомозиготності CC при збільшенні маси тіла вміст апеліну зменшується, тоді як при гомозиготності по AA при зростанні індексу МТ вміст апеліну практично не змінюється; водночас пацієнти – гетерозиготи по гену FDPS характеризуються нелінійними залежностями рівня вмісту апеліну при збільшенні МТ.

Для відображення закономірностей вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА при різних варіантах полі-



Мал. 3. Розподіл хворих на остеоартроз з різними рівнями зростового індексу Кетле залежно від варіантів поліморфізму гена FDPS



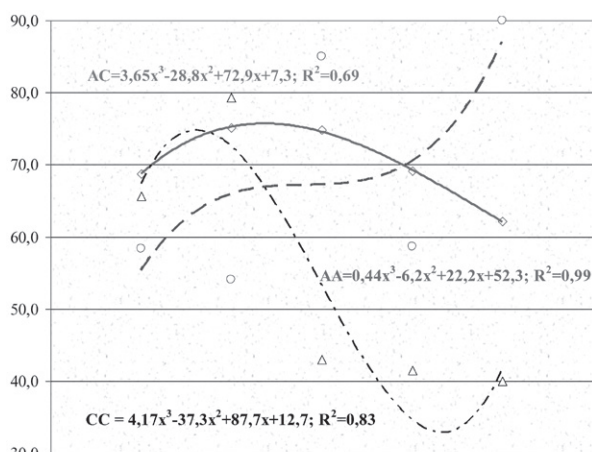
Мал. 4. Середні рівні вмісту апеліну у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла та варіантів поліморфізму гена FDPS, пг/мл

морфізму гена FDPS виконано клініко-статистичне моделювання (поліноміальний аналіз) і отримані залежності з високим ступенем достовірності ($R > 0,95$; $p < 0,05$) для гомозигот по 1-й (AA) алелі, тоді як для гомозигот по 2-й алелі та гетерозигот не вдалося отримати стійких аналітично-кількісних залежностей ($R < 0,95$). Використання

Питомий розподіл пацієнтів за рентгенологічними стадіями остеоартрозу та варіантами поліморфізму гена фанрезил-дифосфат синтази

Варіант генотипу		Рентгенологічні стадії остеоартрозу							
		I		II		III		IV	
Код	Алелі	Абс. число	P±m, %	Абс. число	P±m, %	Абс. число	P±m, %	Абс. число	P±m, %
с.IVS1 T-99G	AA	8	8,3±2,8	22	22,9±4,3 ^a	10	10,4±3,1 ^a	11	12,8±3,6 ^a
	AC	10	10,4±3,1	16	16,7±3,8	11	12,8±3,6	3	3,1±1,8 ^b
	CC	0	-	1	1,0±1,0 ^c	2	2,1±1,5 ^c	2	2,1±1,5
Усього		18	18,8±4,0	39	40,6±5,0	23	24,0±4,4	16	16,7±3,8

Примітки: а – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; б – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; с – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами на рівні не менше $p < 0,05$.



Мал. 5. Залежність змін вмісту апеліну від ступеня ожиріння хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гена FDPS, пг/мл

Примітки: AA, CC, AC – зиготність по гену, x – ступінь ожиріння.

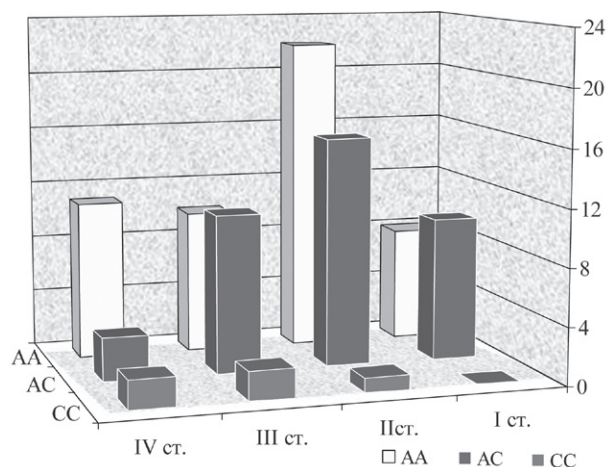
наведених статистичних моделей дозволяє прогнозувати індивідуальний рівень вмісту апеліну у гомозиготних (по 1-й алелі) хворих на ОА залежно від зміни індексу МТ та поліморфізму гена FDPS.

Взаємозв'язок між поліморфізмом гена FDPS та стадією ОА (див. табл. 5), як рентгенологічний еквівалент тяжкості процесу, характеризувався переважанням у гомозиготних по алелі AA та гетерозиготних пацієнтів більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща. Так, питома вага клінічних варіантів з II рентгенологічною стадією – найбільш висока у разі гомозиготного варіанта AA та гетерозиготного варіанта генотипу ($22,9 \pm 4,3\%$ та $16,7 \pm 3,8\%$ відповідно).

Отже, у хворих на ОА наявність варіантів поліморфізму гена FDPS, зокрема AA та AC, збільшує відносний ризик формування вираженого ураження суглобового хряща, що проявляється більшою частотою пізніх рентгенологічних стадій ОА (мал. 6).

ВИСНОВКИ

1. Серед хворих на ОА переважають гомозиготи AA гена FDPS, частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж гетерозиготів та гомозиготів з генотипом CC ($53,1 \pm 5,1\%$, $41,7 \pm 5,0\%$ та $5,2 \pm 2,3\%$ відповідно; $p < 0,05$). Частота гомози-



Мал. 6. Розподіл хворих за рентгенологічними стадіями остеоартрозу залежно від варіантів поліморфізму гена FDPS

готів з генотипом AA достовірно (практично у 8–10 разів; $p < 0,001$) переважає частоту гомозиготів CC.

2. Узагальнений індекс WOMAC у групах пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гена FDPS становив $48,8 \pm 1,8\%$ та був більш у гомозиготів AA з тенденцією до переваги у структурі тяжкості проявів скутості.

3. Серед гомозигот AA спостерігають НМТ або ожиріння $83,3 \pm 4,8\%$, серед гетерозигот – $75,0 \pm 6,8\%$, серед гомозигот CC – $80,0 \pm 19,1\%$, що визначило потребу у більш детальному вивченні взаємозв'язків між МТ та вмістом гормону апеліну у сироватці крові. Вміст апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіанта поліморфізму гена FDPS характеризується тим, що у разі гомозиготності CC при збільшенні МТ вміст апеліну зменшується, тоді як при гомозиготності по AA – достовірно не змінюється.

4. Взаємозв'язок між поліморфізмом гена FDPS та стадією ОА (як рентгенологічний еквівалент тяжкості процесу) характеризувався переважанням у гомозиготних по алелі AA більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща.

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 – Кафедра физической реабилитации и спортивной медицины с курсом физического воспитания и здоровья Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины, 61022, г. Харьков, проспект Науки, 4; тел.: (067) 269-33-53. *E-mail: doctordoctor1989@gmail.com*

Черкашина Лидия Владимировна – Кафедра семейной медицины, народной и нетрадиционной медицины, санологии Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины, Кафедра общей и клинической патологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина МОН Украины, 61022, г. Харьков, площадь Свободы, 4; тел.: (093) 561-13-07. *E-mail: lidiya2005@hotmail.com*

Комиссарова Ольга Сергеевна – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: o.komis@ukr.net*

Смолина Людмила Александровна – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, тел.: (096) 127-23-15. *E-mail: ludmila.smolina@gmail.com*

Шкляр Антон Сергеевич – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, кафедра анатомии человека, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4; тел.: (093) 553-26-72. *E-mail: paparatwozi@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бур'янов О.А. Лікування остеоартрозу в рамках доказової медицини / О.А. Бур'янов, Т.М. Омельченко // Здоров'я України. – 2011. – № 2. – С. 12–14.
- Григор'єва Н.В. Лікувальна фізкультура в комплексному лікуванні остеоартрозу колінних суглобів / Н.В. Григор'єва, В.В. Поворознюк, Р.О. Баннікова // Практична медицина. – 2011. – № 2 (2). – С. 42–49.
- Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів / За ред. Г.Г. Голка, О.А. Бур'янова, В.Г. Климовицький // Травматологія та ортопедія. – Вінниця: Нова книга, 2014. – 255 с.
- Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / За ред. В.В. Поворознюка, П. Плудовські. – Донецьк: Заславський О.Ю., 2014. – 262 с.
- Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. акад. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 326–345.
- Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение / Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Харьков: Золотые страницы, 2002. – 648 с.
- Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D серед дітей шкільного віку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Перинатологія та педіатрія. – 2012. – № 3. – С. 117–120.
- Радченко В.А. Костная денситометрия в клинической практике / В.А. Радченко, С.Б. Костерин, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. – № 2. – С. 100–108.
- Ревматология: клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова // М.: ГЭОТАР-медиа, 2005. – 288 с.
- Bergstrom J.D. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase / J.D. Bergstrom // Arch. Biochem. Biophys. – 2000. – Vol. 373 (1). – P. 231–241.
- 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.
- 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.
- Hu P.F. Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients / P.F. Hu, J.L. Tang, W.P. Chen, J.P. Bao, L.D. Wu // Int Orthop. – 2011. – Vol. 35 (9). – P. 1421–1426.
- Kellgren J.H. Radiological assessment of osteoarthrosis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. – 1957. – Vol. 16 (4). – P. 494–502.
- 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.
- 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, J. Liu, T. Tao, W. Wu, L. Xu // Chin. Med. J. (Engl.). – 2014. – Vol. 127 (4). – P. 662–668.
- López-Delgado L. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis / L. López-Delgado, L. Riancho-Zarrabeitia, J.A. Riancho // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2016. – Vol. 12 (4). – P. 389–398.
- 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, J.M. Cheverud, R.H. Brophy // Int. J. Obes. (Lond). – 2013. – Vol. 37 (9). – P. 1238–1246.
- Shane E. Evolving Data about Subtrochanteric Fractures and Bisphosphonates / E. Shane // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1825–1827.

Статья поступила в редакцию 27.03.2020