

перегрузки правых и левых камер сердца; более тяжелым структурным ремоделированием ЛЖ та возрастанием частоты регистрации эксцентрической гипертрофии. В качестве специфических функциональных маркеров длительной железодефицитной анемии у женщин с гипертонической болезнью следует выделить признаки более существенного нарушения функционального состояния ЛЖ и значительно более высокую частоту регистрации эксцентрической гипертрофии левого желудочка.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, железодефицитная анемия, внутрисердечная гемодинамика, функциональное состояние миокарда.

Стаття надійшла 7.06.2016 р.

dilatation instrumental signs and volume overload of right and left heart chambers; more severe LV structural remodeling and increasing frequency of eccentric hypertrophy registration. Signs of more substantial disorders of LV functional state and significantly higher frequency of registration of eccentric left ventricular hypertrophy should be underlined as specific functional markers of lasting iron deficiency anemia in women with arterial hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, iron deficiency anemia, intracardiac hemodynamic, functional state of the myocardium.

Рецензент Катеренчук І.П.

УДК 616.71/. 72 – 007. 24 – 002.2 – 07. 234 – 007 – 037: 575.174.015.3: 577.161.2

К. І. Терешкін

Харківський національний медичний університет, м. Харків

## ОСТЕОАРТРОЗ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВІТАМІНУ D

За результатами поглибленого клінічного обстеження 96 хворих з ясовано, що переважали пацієнти з гомозиготним генотипом BB, частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж гомозиготів з генотипом bb та генотипом Bb (відповідно  $(45,8 \pm 5,1)\%$ ,  $(19,8 \pm 4,1)\%$  та  $(34,4 \pm 4,8)\%$ ,  $p < 0,05$ ). Відсутність порушень СФС КТ зареєстровано у  $(37,5 \pm 4,9)\%$  обстежених з ОА, включаючи  $27,2\%$  гомозиготів BB,  $68,4\%$  – гомозиготів bb та  $30,3\%$  гетерозиготів, а наявність у генотипі алелі В збільшує відносний ризик формування більш виразного ураження суглобового хряща. Узагальнений аналіз показника тяжкості остеоартрозу (W, %) та його складових у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену VDR виявив достовірно більш високий рівень проявів болу серед гомозиготів по 2-ій алелі, у порівнянні з гомозиготами по 1-ій алелі (відповідно  $(52,3 \pm 4,3)\%$  та  $(39,7 \pm 2,9)\%$ ,  $p < 0,05$ ), а також проявів скутості (відповідно  $(57,1 \pm 4,6)\%$  та  $(36,2 \pm 3,7)\%$ ,  $p < 0,05$ ); у гомозиготів по 2-ій алелі також діагностовані достовірно більш виразні обмеження повсякденної активності (відповідно  $(54,2 \pm 4,4)\%$  та  $(44,3 \pm 4,3)\%$ ,  $p < 0,05$ ). Пацієнти з критично надмірною МТ у найбільшій мірі (понад  $45,0\%$ ) були представлені гомозиготами по 2-ій алелі; гомозиготи по 2-ій алелі також достовірно переважали і серед осіб з ОЖ І ст. (відповідно  $(15,6 \pm 3,7)\%$  та  $(16,7 \pm 3,8)\%$ ). Загальні закономірності вмісту гормону апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіанту поліморфізму гену VDR характеризуються тим, що у разі гомозиготності bb, при наростанні МТ, вміст апеліну зростає, тоді як при гомозиготності по BB при зростанні індексу МТ – високий рівень вмісту апеліну не змінюється. Взаємозв'язок між поліморфізмом гену VDR та стадією ОА характеризувався переважанням у гомозиготних по алелі BB та гетерозиготних пацієнтів більш тяжких рентгенологічних проявів ураження суглобового хряща.

**Ключові слова:** поліморфізм гену рецептора вітаміну D, остеоартроз, ожиріння, апелін.

*Робота є фрагментом НДР «Клінічні, метаболічні та імунні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів у хворих різного віку з патологією опорно-рухової системи та шляхи їх медикаментозної корекції» (№ держреєстрації 0113U002270).*

Остеоартроз (ОА) – дегенеративно-дистрофічне захворювання опорно-рухового апарату без системних проявів є найбільш поширеною нозологічною формою ураження суглобів (70-80%); захворювання є однією з головних причин непрацездатності та інвалідизації населення, поступаючись лише ІХС. Термінологічні визначення – остеоартроз, артроз, остеоартрит, деформуючий артроз – в даний час в X Міжнародній класифікації хвороб представлені як синоніми [3]. ОА – гетерогенна група захворювань, спричинених (в різних співвідношеннях) віком, механічними навантаженнями, запаленням, гормональними зрушеннями та генетичною схильністю [5]. За статистичними даними на сьогодні в Україні вже зареєстровано 1 млн. 250 тисяч випадків ОА, згідно матеріалів Круглого стола, організованого редакцією журналу "Мистецтво лікування" (№8 (84) 2011), в якому взяли участь провідні фахівці з даної проблеми. Захворювання приводить до дегенерації суглобового хряща і як причина виходу на інвалідність займає перше місце серед захворювань кістково-м'язової системи [1, 2]. Медико-соціальні показники Європи і США засвідчують продовження процесу старіння населення та збільшення частки осіб віком понад 60 р., у 2020 р. питома вага населення цієї вікової групи збільшиться удвічі. У зв'язку з цим прогнозується збільшення захворюваності на ОА, особливо у працездатному віці, а також зростання захворюваності в дитячому і у підлітковому віці – "омолодження" ОА [18-21].

Остеопороз (ОП) – одне з найбільш поширених метаболічних захворювань, що виявляється порушенням якості кісткової тканини і підвищеним ризиком переломів. У всьому світі в структурі захворюваності і смертності ОП займає провідне місце серед населення старших вікових груп. Однак в останні роки прояви остеопенії і остеопорозу зустрічаються і у молодих

людей [6, 7, 8]. Основні напрямки генетичних досліджень в області ОП були зосереджені головним чином на вивченні генів-кандидатів, що мають відношення до кістковому метаболізму. Протягом останніх десятиліть активно вивчається роль гена, що кодує рецептор вітаміну D (VDR). VDR є медіатором дії 1,25 (ОН) 2D3 шляхом модуляції транскрипції генів-мішеней і був предсталений як один з генів-кандидатів генетичного контролю підтримки достатньої кісткової маси [20]. 1,25(ОН)2D взаємодіє VDR в остеобластах, стимулюючи експресію ліганду рецептора – активатора ядерного фактора  $\kappa$ B, який, у свою чергу, взаємодіє з рецептором – активатором ядерного фактора  $\kappa$ B, індукуючи трансформацію незрілих моноцитів у зрілі остеокласти, що розчиняють матрикс і мобілізують кальцій та інші мінерали з кісткової тканини [16].

Проведені раніше дослідження показали, що 1,25 (ОН) 2D3 є стероїдних гормоном і його кінцева точка докладання безпосередньо пов'язана з генетично детермінованими властивостями рецептора вітаміну D. VDR виявлений в багатьох тканинах і органах, включаючи шлунково-кишковий тракт, сечостатеву систему, органи ендокринної системи, а також в культурі клітинних ліній скелетно-м'язової системи. Це стало головним доказом те, що біологічна дія 1,25 (ОН) 2D3 виходить за рамки гомеостазу кальцію і фосфору і грає ключову роль в клітинній проліферації і диференціювання [9]. Гормонально-активна форма вітаміну D підвищує всмоктування кальцію та фосфору в кишечнику до 40 та 80 % відповідно [14].

Найбільшу увагу дослідників було сфокусовано на поліморфізмі VDR, виявленому за допомогою рестриктаз BsmI, ApaI, TaqI і FokI. В цілому, відомі результати раніше проведених одинадцять епідеміологічних досліджень щодо зв'язку поліморфізму гена VDR і ризику малотравматичних переломів. У шести з них було показано, що генотип VDR пов'язаний з підвищеним ризиком переломів, в тому числі і стегна, і хребта [13, 21]. Згідно даним літератури, останніми роками з'явилися дані про те, що вітамін D бере участь у метаболізмі не тільки кісткової, а й хрящової тканини. Зокрема було показано, що вітамін D стимулює синтез протеоглікану хондроцитами, модулює активність металопротеїназ, що беруть участь у руйнуванні хряща. Так, зниження рівня 24,25- і 1,25-вітаміну D асоціюється зі збільшенням активності металопротеїназ, а його нормальний рівень знижує активність цих ферментів *in vitro* [11].

У 2010 році Nu P.F. et al досліджували взаємозв'язок ОА з активністю деяких гормонів жирової тканини, а саме гормону апеліну. За результатами цих досліджень, було виявлено, що рівень апеліну в сироватці крові та синовіальній рідині (SF) корелює з тяжкістю ОА, при цьому рівні рецепторів APJ в хондроцитах значно вище, ніж у здорових людей [15]. Ці дані дозволяють припустити, що надлишок апеліну в сироватці крові може сприяти прогресуванню ОА [17]. Слід зазначити, що експресія одного з факторів ожиріння – апеліну – модулюється запальними медіаторами, такими як ФНП-альфа, інтерлейкін-6 та інтерферон, тобто рівень апеліну корелює з маркерами запалення. Можливо, зміни апеліну в крові є відповіддю на запалення та компенсаторним механізмом при дисметаболических порушеннях [19].

**Метою** роботи було вивчення особливостей клінічного перебігу остеоартрозу залежно від генотипу пацієнтів по гену рецептора вітаміну D з метою удосконалення діагностики та прогнозування.

**Матеріал та методи дослідження.** У дослідженні задіяні 96 пацієнтів (23 чоловічої та 73 жіночої статі) у віці  $46,9 \pm 0,9$  р. з верифікованим діагнозом ОА, які додатково обстежені для визначення поліморфізму гена рецептора вітаміну D (виконано з використанням наборів фірми «Human» (Німеччина) методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального часу з використанням флюоресцентних міток на шести каналному аналізаторі Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia). Діагностику остеопенії та остеопорозу виконували за результатами рентгенологічної денситометрії на апараті «Explorer QDR W» (Hologic); критеріями оцінки були: показник відхилення кісткової маси (BMD), зокрема T- та Z-критерії [10]. Оцінку тяжкості проявів ОА виконано за методикою WOMAC [4]. Оцінку критично надлишкової маси тала (кНМТ) та ступеня ожиріння виконано згідно клінічних рекомендацій з використанням зросто-вагового індекса Кетле. Визначали вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові (з використанням наборів «Phoenix» (USA), методом імуноферментного аналізу). Оцінку стадії процесу виконано з використанням рентгенологічних критеріїв [18]. При узагальненні отриманих результатів використано методи клініко-статистичного аналізу та варіаційної статистики (розрахунок середніх величин, середніх похибок, одностороннього критерію достовірності Ст'юдента), 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.** Серед обстежених пацієнтів переважали гомозиготи BB (табл.1), частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж гомозиготів з генотипом bb та генотипом Bb (відповідно (45,8±5,1)%, (19,8±4,1)% та (34,4±4,8)%,  $p<0,05$ ). При цьому зазначимо, що частота гомозиготів з генотипом BB достовірно (практично в 2 рази,  $p<0,001$ ) переважала частоту гомозиготів bb. При аналізі частоти та характеру денситометрично верифікованих порушень СФС КТ у хворих на ОА з різними варіантами поліморфізму гену VDR з'ясовано (рис.1), що остеопенія однаково часто мала місце серед пацієнтів з варіантами генотипу BB та Bb (відповідно (21,9±4,2)% та (16,7±3,8)%,  $p>0,05$ ), на відміну від гомозиготів з варіантом поліморфізму bb (становила (6,3±2,5)%). Більш виразні порушення СФС КТ у вигляді остеопорозу діагностовані у (11,5±3,3)% гомозиготів BB та (7,3±2,7)% гетерозиготів. В цілому, відсутність порушень СФС КТ зареєстровано у (37,5±4,9)% обстежених з ОА, включаючи 27,2% гомозиготів BB, 68,4% - гомозиготів bb та 30,3% гетерозиготів.

Таблиця 1

**Частота та характер денситометрично верифікованих порушень структурно-функціонально стану кісткової тканини у хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміну D**

Варіанти генотипу		Частота поліморфізму		Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними денситометрії					
				порушений				не порушений	
				остеопенія		остеопороз			
код	алелі	абс.	$P\pm m, \%$	абс.	$P\pm m, \%$	абс.	$P\pm m, \%$	абс.	$P\pm m, \%$
VD R	bb	19	19,8±4,1	6	6,3±2,5	0	-	13	13,5±3,5
	Bb	33	34,4±4,8	16	16,7±3,8	7	7,3±2,7	10	10,4±3,1
	BB	44	45,8±5,1	21	21,9±4,2	11	11,5±3,3	12	12,5±3,4
	Всього	96	100,0	43	44,8±5,1	17	18,3±4,0	36	37,5±4,9

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

Одже, частота та характер порушень СФС КТ у хворих на ОА визначалась варіантом поліморфізму гена VDR та найбільш виразно проявлялась за наявності алелі В в генотипі, насамперед у гомозиготів.

Узагальнений аналіз показника тяжкості остеоартрозу (W, %) та його складових у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену VDR виявив достовірно більш високий рівень проявів болю серед гомозиготів по 2-ій алелі (табл. 2), у порівнянні з гомозиготами по 1-ій алелі (відповідно (52,3±4,3)% та (39,7±2,9)%,  $p<0,05$ ), а також проявів скутості (відповідно (57,1±4,6)% та (36,2±3,7)%,  $p<0,05$ ); у гомозиготів по 2-ій алелі також діагностовані достовірно більш виразні обмеження повсякденної активності (відповідно (54,2±4,4)% та (44,3±4,3)%,  $p<0,05$ ).

Таблиця 2

**Узагальнений показник тяжкості остеоартрозу та його складові у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміна D (VDR)**

Варіанти генотипу		Показники альгофункціональної активності, %			
		Біль	Скутість	Активність	W
код	алелі				
VDR	bb	39,7±2,9	36,2±3,7	44,3±4,3 а	42,6±3,9
	Bb	43,6±3,7	49,6±4,1	49,9±5,1	48,6±4,3
	BB	52,3±4,3	57,1±4,6	54,2±4,4	54,0±4,7
разом		44,3±1,8	54,5±2,4	49,5±1,9	48,8±1,8

Примітка: а – достовірна відмінність відповідних показників у межах групи гомозиготів по 1-й алелі; в – достовірна відмінність відповідних показників у межах групи гомозиготів по 2-й алелі; с – достовірна відмінність відповідних показників у межах групи гетерозиготів, на рівні не менше  $p<0,05$ .

В цілому, узагальнений індекс альгофункціональної активності також був достовірно ( $p<0,05$ ) вищим у гетерозиготів BB та, в середньому в групах пацієнтів з різними варіантами поліморфізму становив (48,8±1,8)%, з достовірною перевагою в структурі тяжкості проявів скутості, насамперед у разі наявності алелі В. (рис.2). Аналіз розподілу обстежених хворих на ОА з різними рівнями зросто-вагового індекса Кетле залежно від варіантів поліморфізму гену VDR (табл.3) виявив, що лише (18,8±4,0)% осіб не мали надлишкової маси, тоді як переважали хворі з критичною надлишковою масою тіла (кНМТ) та ожирінням (ОЖ) різного ступеня. Пацієнти з

кНМТ у найбільшій мірі (понад 45,0%) були представлені гомозиготами по 2-ій алелі, гомозиготи по 2-ій алелі також достовірно переважали і серед осіб з ОЖ I ступеня (відповідно  $(15,6\pm 3,7)\%$  та  $(16,7\pm 3,8)\%$ ). Звертає на себе увагу (рис.3), що серед гомозигот BB мали кНМТ або ОЖ 79,6%, серед гетерозигот – 80,7%, серед гомозигот bb – 84,3%, що визначило потребу у більш детальному вивченні взаємозв'язків між МТ та вмістом гормону апеліну у сироватці крові.

Аналіз результатів вивчення вмісту апеліну (пг/мл) у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіантів поліморфізму гену VDR виявив (табл.4), що в середньому цей рівень становив  $(70,2\pm 4,0)$  пг/мл та, достовірно коливався залежно від варіанту поліморфізму (від  $46,8\pm 5,2$  пг/мл до  $81,1\pm 7,1$  пг/мл) та індексу МТ.

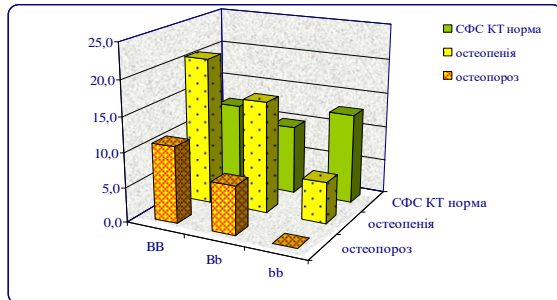


Рис. 1. Розподіл хворих на остеоартроз за частотою та тяжкістю порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини при різних варіантах поліморфізму гену рецептора вітаміна D.

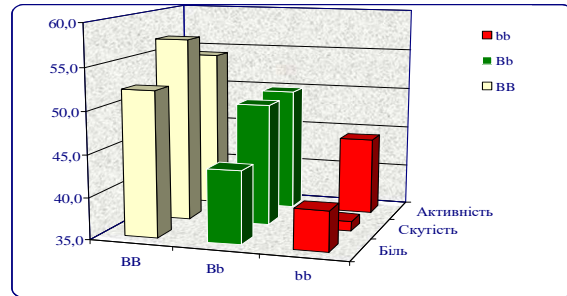


Рис. 2. Компоненти узагальненого індексу тяжкості клінічних проявів остеоартрозу (за методикою Womac) у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміна D.

Таблиця 3

### Розподіл хворих на остеоартроз з різними рівнями зросто-вагового індекса Кетле залежно від варіантів поліморфізму гену рецептора вітаміна D

Варіанти генотипу		Інтервали значень зросто-вагового індекса Кетле									
		<25,0		25÷30		30÷35		35÷40		>40	
код	алелі	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%
VDR	bb	3	3,1±1,8	7	7,3±2,7	5	5,2±2,3	3	3,1±1,8	1	1,0±1,0
	Bb	6	6,3±2,5	12	12,5±3,4	6	6,3±2,5	7	7,3±2,7	2	2,1±1,5
	BB	9	9,4±3,0	15	15,6±3,7	16	16,7±3,8	1	1,0±1,0	3	3,1±1,8
Всього		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: а – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; в – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; с – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами, на рівні не менше  $p<0,05$

Таблиця 4

### Вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла та варіантів поліморфізму гену рецептора вітаміна D (VDR)

Варіанти генотипу		Інтервали значень індекса Кетле					всього
		<25,0	25÷30	30÷35	35÷40	>40	
код	алелі						
VDR	bb	68,7±5,3	46,8±5,2	80,0±6,4	59,7±4,9	47,2	61,7±6,3
	Bb	63,1±5,7	81,1±7,1 в	75,8±6,9	69,1±5,3	75,6±4,5	73,6±4,1 в
	BB	75,1±6,4	68,4±5,6 а	75,8±5,7	56,5	67,1±5,3	71,4±4,4
всього		70,0±7,2	68,4±5,9	76,6±4,8	62,5±8,4	66,6±8,7	70,2±4,0

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

Так, у гомозиготів BB високий вміст апеліну зареєстровано у пацієнтів з нормальною МТ, кНМТ та у разі ОЖ I ст. (відповідно  $(70,0\pm 7,2)$  пг/мл,  $(68,4\pm 5,9)$  пг/мл,  $(75,8\pm 5,7)$  пг/мл та  $p>0,05$ ); тобто був стабільно високим. Деяко іншою закономірністю характеризувалися хворі на ОА з гомозиготним варіантом bb поліморфізму: на відміну від варіанту поліморфізму BB, при кНМТ вміст апеліну був достовірно та значимо меншим (при BB  $(68,4\pm 5,6)$  пг/мл, при bb  $(46,8\pm 5,2)$  пг/мл,  $p<0,001$ ), а ОЖ I ст. – у гомозигот bb - достовірно зростав (при BB –  $(75,8\pm 5,7)$  пг/мл, при bb –  $(80,0\pm 6,4)$  пг/мл,  $p<0,01$ ). Загальні закономірності вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіанту поліморфізму гена VDR (рис. 4) характеризуються тим, що у разі гомозиготності bb, при наростанні маси тіла, вміст апеліну зростає, тоді як при гомозиготності по BB при зростанні індексу МТ – високий рівень вмісту апеліну не змінюється; водночас пацієнти – гетерозиготи по гену

VDR характеризуються достовірним зростанням ( $p < 0,001$ ) вмісту апеліну при кНМТ, а в подальшому – при різних ступенях ОЖ – збереженні високих рівнів вмісту апеліну у крові.

Для відображення нелінійних закономірностей вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА при різних варіантах поліморфізму гена VDR нами виконано клініко-статистичне моделювання (поліноміальний аналіз) і отримані залежності з високим ступенем достовірності ( $R > 0,95$ ,  $p < 0,05$ ) для гомозигот по 1-й (bb) та другій (BB) алелям. Використання наведених статистичних моделей дозволяє прогнозувати індивідуальний рівень вмісту апеліну у хворих на ОА залежно від зміни індексу МТ (рис.5).

Взаємозв'язок між поліморфізмом гена VDR та стадією ОА (як рентгенологічний еквівалент тяжкості процесу) характеризувався превалюванням у гомозиготних по алелі BB та гетерозиготних пацієнтів більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща. Так, питома вага клінічних варіантів з II-шою рентгенологічною стадією – найбільш висока у разі гомозиготного варіанту BB та гетерозиготного варіанту генотипу (відповідно  $(22,9 \pm 4,3)\%$  та  $(11,5 \pm 3,3)\%$ ), тоді як при гомозиготних варіантах bb – достовірно ( $p < 0,001$ ) менша, становить  $(6,3 \pm 2,5)\%$ .

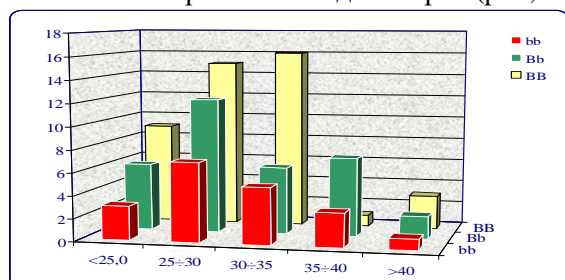


Рис.3. Розподіл хворих на остеоартроз з різними рівнями зросто-вагового індекса Кетле залежно від варіантів поліморфізму гену рецептора вітаміна D

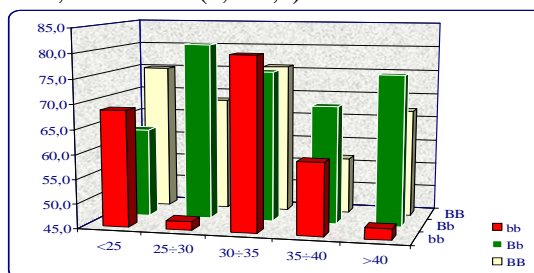


Рис.4. Вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла та варіантів поліморфізму гену рецептора вітаміна D

Таблиця 5

**Частота діагностування рентгенологічних стадій остеоартрозу у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміна D**

Варіанти генотипу		Рентгенологічні стадії остеоартрозу							
		I		II		III		IV	
код	алелі	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%
VDR	bb	4	4,2±2,0	6	6,3±2,5	4	4,2±2,0 в	5	5,2±2,3
	Bb	6	6,3±2,5	11	11,5±3,3 с	10	10,4±3,1	6	6,3±2,5
	BB	8	8,3±2,8	22	22,9±4,3 а	9	9,4±3,0	5	5,2±2,3
разом		18	18,8±4,0	39	40,6±5,0	23	24,0±4,4	16	16,7±3,8

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

В узагальненому вигляді (рис.6), можна констатувати, що у хворих на ОА наявність варіантів поліморфізму гену VDR, які містять алель В - збільшує відносний ризик формування більш виразного ураження суглобового хряща, що проявляється більшою частотою пізніх рентгенологічних стадій ОА.

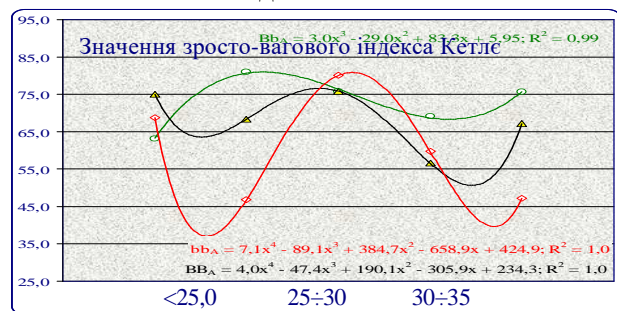


Рис.5. Залежність змін вмісту апеліну (Y, пг/мл) від ступеня ожиріння хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміна D (bb, Bb, BB – зиготність по гену, x – індекс маси тіла).

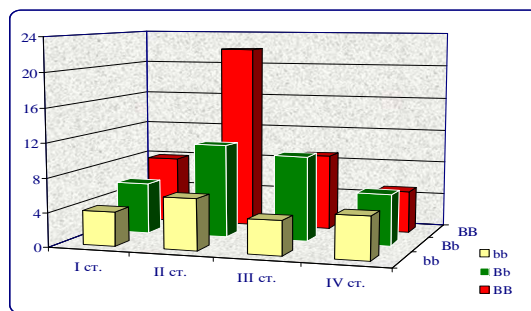


Рис.6. Розподіл хворих (Y, абс. осіб) за рентгенологічними стадіями остеоартрозу залежно від варіантів поліморфізму гену рецептора вітаміна D.

**Висновки**

1. Серед обстежених пацієнтів переважали гомозиготи BB, частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж гомозиготів з генотипом bb та генотипом Bb (відповідно  $(45,8 \pm 5,1)\%$ ,

(19,8±4,1)% та (34,4±4,8)%,  $p < 0,05$ ). Відсутність порушень СФС КТ зареєстровано у (37,5±4,9)% обстежених з ОА, включаючи 27,2% гомозиготів ВВ, 68,4% – гомозиготів bb та 30,3% гетерозиготів, а наявність у генотипі алелі В збільшує відносний ризик формування більш виразного ураження суглобового хряща.

2. Узагальнений аналіз показника тяжкості остеоартрозу (W, %) та його складових у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену VDR виявив достовірно більш високий рівень проявів болу серед гомозиготів по 2-ій алелі, у порівнянні з гомозиготами по 1-ій алелі (відповідно (52,3±4,3)% та (39,7±2,9)%,  $p < 0,05$ ), а також проявів скутості (відповідно (57,1±4,6)% та (36,2±3,7)%,  $p < 0,05$ ); у гомозиготів по 2-ій алелі також діагностовані достовірно більш виразні обмеження повсякденної активності (відповідно (54,2±4,4)% та (44,3±4,3)%,  $p < 0,05$ ).

3. Пацієнти з критично надмірною МТ у найбільшій мірі (понад 45,0%) були представлені гомозиготами по 2-ій алелі, гомозиготи по 2-ій алелі також достовірно переважали і серед осіб з ОЖ І ст. (відповідно (15,6±3,7)% та (16,7±3,8)%). Загальні закономірності вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіанту поліморфізму гена VDR характеризуються тим, що у разі гомозиготності bb, при наростанні маси тіла, вміст апеліну зростає, тоді як при гомозиготності по ВВ при зростанні ідекса МТ – високий рівень вмісту апеліну не змінюється.

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

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

#### Список літератури

1. 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.
2. 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.
3. Голка Г. Г. Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів / Г.Г. Голка, О.А. Бурьянов, В.Г. Климовицький // Розділ підручника Травматологія та ортопедія. – Вінниця: Нова книга, - 2014. – 255 с.
4. Насонов Е. Л. Ревматология: клинические рекомендации / Е. Л. Насонов // Москва: ГЭОТАР-медиа, - 2005.-288 с.
5. Насонов Е. Л. Клинические рекомендации. Ревматология / Е.Л. Насонов // - Москва: ГЭОТАР-Медиа, - 2011. - С. 326-345.
6. Корж Н. А. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение / Н.А. Корж, В. В. Поворознюк, Н.В. Дедух [и др.] // - Харьков: Золотые страницы, - 2002. - 648 с.
7. Поворознюк В. В. Дефіцит вітаміну D серед дітей шкільного віку / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька // Перинатологія та педіатрія.- 2012.- № 3.- С. 117-120.
8. Поворознюк В. В. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / В. В. Поворознюк, П. Плутовський // - Донецьк: -2014. - 262 с.
9. Романов Г. Н. Частота встречаемости полиморфизма гена рецептора витамина D у женщин с постменопаузальным остеопорозом в Республике Беларусь / Г. Н. Романов, А. Е. Силин, Э. В. Руденко // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2012. - №3. - С.103-105.
10. Радченко В. А. Костная денситометрия в клинической практике / В. А. Радченко, С. Б. Костерин, Н. В. Дедух [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2015. № 2, С. 100-108.
11. Arden N. Knee pain, knee osteoarthritis, and the risk of fracture / N. Arden, S. Crozier // Arthritis Rheum. - 2006. - Vol. 55, N 4. - P. 610-615.
12. Felson D. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies / D. Felson, J. Niu // Arthritis Rheum. - 2007. -Vol. 56, N 1. - P. 129-136.
13. Guang Rong J. BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of fracture in Caucasians: A metaanalysis / J. Guang Rong // Bone.- 2010. -Vol. 47. -P. 681-686.
14. Heaney R. P. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency / R.P. Heaney // Am. J. Clin. Nutr. - 2004. -Vol. 80. - P. 1706-1709.
15. 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 [et al.] // Int. J. Mol. Med. -2010. - Vol. 26(3). - P.357-363.
16. Holick M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff // J. Clin. Endocrinol. Metab. -2011. - Vol. 96(7). - P. 191-193.
17. Hu P. F. Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients / P. F. Hu, J. L. Tang, W. P. Chen [et al.] // Int. Orthop. – 2011. - Vol. 35(9). - P. 1421-1426.
18. Kellgren J. H. Radiological assessment of osteoarthrosis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. - 1957. - Vol. 16(4). - P.494-502.
19. 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 [et al.] // Int. J. Obes. - 2013. - Vol. 37(9). - P. 1238-1246.
20. Stewart T. L. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis / T.L. Stewart, S.H. Ralston // J. Endocrinol. - 2000. - Vol. 166. - P. 235-245.
21. Uitterlinden A. G. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participantlevel metaanalysis / A.G. Uitterlinden // Ann. Intern. Med. - 2006. - Vol. 145. - P. 255-264.

## Реферати

**ОСТЕОАРТРОЗ У ПАЦІЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ  
ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА  
ВИТАМИНА D**

Терешкин К. И.

По результатам углубленного клинического обследования 96 пациентов было выяснено, что преобладали больные с гомозиготным генотипом BB, частота которых выявлена достоверно более высокой, чем гомозигот с генотипом bb и генотипом Bb (соответственно  $(45,8 \pm 5,1)\%$ ,  $(19,8 \pm 4,1)\%$  и  $(34,4 \pm 4,8)\%$ ,  $p < 0,05$ ). Отсутствие нарушений СФС КТ зарегистрировано у  $(37,5 \pm 4,9)\%$  обследованных с ОА, включая 27,2% гомозигот BB, 68,4% гомозигот bb и 30,3% гетерозигот, а наличие в генотипе аллели В увеличивает относительный риск формирования более выразительно поражения суставного хряща. Обобщенный анализ показателя тяжести остеоартроза (W,%) и его составляющих у пациентов с различными вариантами полиморфизма гена VDR обнаружил достоверно более высокий уровень проявлений боли среди гомозигот по второй аллели, по сравнению с гомозиготами по первой аллели (соответственно  $(52,3 \pm 4,3)\%$  и  $(39,7 \pm 2,9)\%$ ,  $p < 0,05$ ), а также проявлений скованности (соответственно  $(57,1 \pm 4,6)\%$  и  $(36,2 \pm 3,7)\%$ ,  $p < 0,05$ ). У гомозигот по второй аллели также диагностированы достоверно более выразительные ограничения повседневной активности (соответственно  $(54,2 \pm 4,4)\%$  и  $(44,3 \pm 4,3)\%$ ,  $p < 0,05$ ). Пациенты с критически чрезмерной МТ в наибольшей степени (более 45,0%) были представлены гомозиготами по второй аллели; гомозиготы по второй аллели также достоверно преобладали и среди лиц с ОЖ I в. (Соответственно  $(15,6 \pm 3,7)\%$  и  $(16,7 \pm 3,8)\%$ ). Общие закономерности содержания гормона апелина в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от индекса МТ и варианта полиморфизма гена VDR характеризуются тем, что в случае гомозиготности bb, при нарастании массы тела, содержание апелина растет, тогда как при гомозиготности по BB при росте ИМТ – высокий уровень содержания апелина не изменяется. Взаимосвязь между полиморфизмом гена VDR и стадией ОА характеризовался преобладанием у гомозиготных по аллели BB и гетерозиготных пациентов более тяжелых рентгенологических проявлений поражения суставного хряща.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена рецептора витамина D, остеоартроз, ожирение, апелин.

Статья надійшла 5.06.2016 р.

**OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH  
DIFFERENT TYPES POLYMORPHISM RECEPTOR  
GENE VITAMIN D**

Tereshkin K. I.

As a result of in-depth clinical examination of 96 patients it was found that prevailed patients with homozygous genotype BB, the frequency of which found significantly higher than the homozygous genotype and genotype bb Bb (respectively  $(45,8 \pm 5,1)\%$ ,  $(19,8 \pm 4,1)\%$  and  $(34,4 \pm 4,8)\%$ ,  $p < 0,05$ ). The absence of violations reported in the SPS CT  $(37,5 \pm 4,9)\%$  examinees with OA, including 27.2% homozygotes BB, 68.4% - bb homozygotes and heterozygotes 30.3%, and the presence of the allele in the genotype increases in the relative risk of a more expressive destruction of articular cartilage. Generalized analysis indicator osteoarthritis gravity (W,%) and its components from patients with different types of polymorphism of VDR gene found significantly higher levels of manifestations of pain among homozygous second allele compared with homozygous for the first allele (respectively,  $(52,3 \pm 4,3)\%$  and  $(39,7 \pm 2,9)\%$ ,  $p < 0,05$ ), as well as manifestations of constraint (respectively  $(57,1 \pm 4,6)\%$  and  $(36,2 \pm 3,7)\%$ ,  $p < 0,05$ ). In homozygous for a second allele also diagnosed significantly more expressive limitations of daily activity (respectively  $(54,2 \pm 4,4)\%$  and  $(44,3 \pm 4,3)\%$ ,  $p < 0,05$ ). Patients with critical excessive MTX most (more than 45.0%) were represented by a second allele homozygotes; homozygous for a second allele was also significantly predominated among those with OJ I in. (Accordingly,  $(15,6 \pm 3,7)\%$  and  $(16,7 \pm 3,8)\%$ ). General patterns of serum apelin hormone OA patients depending on the index of the MT and the variant polymorphism VDR gene characterized in that in the case of homozygosity bb, with an increase in body weight, apelin content increases, whereas homozygosity for BB with growth BMI - High apelin content level is not changed. The relationship between VDR gene polymorphism and stage OA was characterized by a predominance of homozygous alleles at BB and heterozygous patients more severe radiographic manifestations of articular cartilage lesions

**Key words:** gene polymorphism of the D vitamin receptor, osteoarthritis, obesity, apelin.

Рецензент Гунас І.В.

УДК [616.716+617.52-616.743]-053.4/5-006.2

Н. І. Ткаченко, С. О. Білокоць, І. І. Старченко, О. В. Гуржій, Н. П. Білокоць, А. О. Литвин  
ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

**КІСТИ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ТА ШИЇ У ДІТЕЙ**

Кісти м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки у дітей в переважній більшості мають дизонтогенетичне походження, найчастіше клінічно себе проявляючи в перші роки життя або у підлітковому віці. Залежно від нозологічної форми, вони мають своєрідну клініко-морфологічну картину, тому потребують виваженого обстеження та комплексного лікування із залученням лікарів суміжних спеціальностей з метою попередження діагностичних помилок і рецидивів захворювання. Наведений матеріал може стати підґрунтям для подальших поглиблених науково-практичних досліджень по вивченню клініко-морфологічних особливостей різних видів кіст м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки в залежності від ембріональних джерел їх розвитку.

**Ключові слова:** діти, кісти м'яких тканин, щелепно-лицева ділянка.

*Робота є фрагментом НДР "Інтегративно-диференційоване обґрунтування вибору оптимальних методик оперативних втручань та обсягу лікувальних заходів при хірургічній патології щелепно-лицевої ділянки", державний реєстраційний номер 0116U003821).*

На теперішній час загальноновизнано, що кісти м'яких тканин (КМТ) щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) є дизонтогенетичними утвореннями та, за статистичними даними, у дітей найчастіше виявляються у 4-7 років, хоча існує думка, що ця патологія переважно зустрічається у