**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

УДК: 616.71/72–007.24–002.2–056.257–053.81–078:57.083.3’175.8:575.174.015.3

**ТЕРЕШКІН КОСТЯНТИН ІГОРОВИЧ**

**ПРОГНОСТИЧНО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АПЕЛІНУ-13 ТА ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ VDR, LCT ТА FDPS В РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРОЗА НА ТЛІ ОЖИРІННЯ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник

доктор мед. наук, професор

Людмила Михайлівна Пасієшвілі

Харків 2017

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ………………………………………  ВСТУП……………………………………………………….........................  РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СУКУПНОГО ПЕРЕБІГУ остеоартрозу ТА ОЖИРІННя......................................................................................................  1.1. Патогенетичні складові остеоатрозу…………………………………  1.2. Мінеральна щільність кісткової тканини при остеоартрозі та остеопорозі…………………………………………………………………...  1.3. Участь жирової тканини в гормональній регуляції остео- і артрогенезу…………………………………………………………………...  1.4. Роль поліморфізму генів у формуванні остеопенічних станів у пацієнтів на остеоартроз……………………………………………………  РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…...…………...  РОЗДІЛ 3. загальна характеристика хворих………………....  РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ……………….......  4.1. Вміст та роль апеліну-13 в розвитку остеоартроза у осіб молодого віку та визначення взаємозв’язку адипокіну з основними клінічними проявами захворювання.………………………………………………….  4.2. Особливості перебігу остеоартрозу в стратифікованих клінічних групах залежно від поліморфізму генів VDR, LCT та FDPS……………...  4.3. Роль поліморфізму гена рецептора вітаміна D в перебізі остеоартрозу і ожиріння у осіб молодого віку……………………………..  4.4. Генотипічні співвідношення гена лактази у пацієнтів молодого віку з остеоартрозом та ожирінням …………………………………………….  4.5. Клінічні прояви перебігу остеоартрозу на тлі ожиріння у осіб молодого віку при наявності патологічних варіантів поліморфізму генів VDR та LCT……..  РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АПЕЛІНУ-13 ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ VDR ТА LCT У МОЛОДИХ ОСІБ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ………………………………………………………………...  5.1. Вміст апеліну-13 у хворих молодого віку з остеоартрозом та ожирінням залежно від поліморфізму генів рецептора вітаміну D та лактази………………………………………………………………………...  5.2. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих на остеоартроз в залежності від поліморфізму «генів-маркерів» остеопорозу та сироваткового рівня апеліну-13……………….…………..  5.3. Вплив поліморфізму генів рецептора вітаміну D та лактази на ступінь деградації суглобового хряща та рівень альго-функціональних порушень у осіб молодого віку з остеоартрозом та ожирінням в залежності від рівня апеліну-13……………………………………………..  5.4. Рівень апеліну-13 у пацієнтів молодого віку з остеоартрозом при наявності патологічних варіантів поліморфізму генів VDR та LCT……..  Розділ 6. ПРОГНОСТИЧНе та диференційно-ДІАГНОСТИЧНе ЗНАЧЕННЯ клініко-генетичних факторів ризику розвитку остеопенічних станів у осіб молодого віку з остеоартрозом та ожирінняМ…………………………………….  ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ………………………….  ВИСНОВКИ………………………………………………………………….  ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…………………………………………….  ДОДАТКИ……………………………………………………………………  СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…………………………………… | 4  6  13  13  17  28  33  38  50  56  56  60  63  71  77  84  86  89  94  105  110  121  136  138  139  140 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

APJ-рецептори – рецептори апеліну

ApoЕ – ген, що провокує підвищене вироблення тригліцеридів

D2 – ергокальциферол

D3 – холекальциферол

DЕXA – двухенергетична рентгенівська абсорбциометрія

FDPS – ген фарнезіл-дифосфатсинтази

I – інформативність фактора

IFNγ – гамма-інтерферон

IGF-1 – інсуліноподібний фактор росту-1

LCT, LPH, МСМ6 – ген лактази

MMП – матриксні металлопротеінази

NF-kB – ядерний фактор каппа B

NO – оксиду азоту

SF – синовіальна рідина

TGFb – трансформуючий ростовий фактор бета

VDR – ген рецептора вітаміну D

W – індекс WOMAC

η – сила впливу фактору

АГ – артеріальна гіпертензія

АКТГ – адрено-кортикотропний гормон

АТ – артеріальний тиск

АП-13 – апелін-13

ВАШ – візуально-аналогова шкала

ЕДТА – [Етилендиамінтетрауксусна кислота](https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwishPvky4DRAhWK2ywKHQNeAIwQFggcMAA&url=https%3A%2F%2Fru.wikipedia.org%2Fwiki%2F%25D0%25AD%25D1%2582%25D0%25B8%25D0%25BB%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B4%25D0%25B8%25D0%25B0%25D0%25BC%25D0%25B8%25D0%25BD%25D1%2582%25D0%25B5%25D1%2582%25D1%2580%25D0%25B0%25D1%2583%25D0%25BA%25D1%2581%25D1%2583%25D1%2581%25D0%25BD%25D0%25B0%25D1%258F_%25D0%25BA%25D0%25B8%25D1%2581%25D0%25BB%25D0%25BE%25D1%2582%25D0%25B0&usg=AFQjCNH1hTSOZdoGAGDrUG2lf-itcsatDQ&sig2=-GOUI7JV5aBIBAypfL_qNg)

ІАП-1 – інгібітора активатора плазміногену-1

ІЛ – інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

ЛН – лактозна непереносимість

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

МС – метаболічний синдром

МТ – маса тіла

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

НМТ – надлишкова маса тіла

ОА – остеоартроз

ПА – прогностичний алгоритм

ПГПТ – первинний гіперпаратиреоїдизм

ПК – прогностичний коефіцієнт

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПРА – подвійна рентгенівська абсорбциометрія

РК – розчин Кребса

СФСКТ – структурно-функціональний стан кісткової тканини

ТГ – тригліцериди

ФВ – фракція викиду

ФНП-α – фактор некрозу пухлини-альфа

ФНС – функціональна недостатність суглоба

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦОГ – циклооксігеназа

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Остеоартроз (ОА) – дегенеративно-дистрофічне ураження суглобів, при якому в патологічний процес залучаються всі його компоненти: хрящ, субхондральні кістки, синовіальна оболонка, зв'язки, капсула, м'язи [119, 207]. Метаболічні та структурні зміни, що відбуваються в різних тканинах суглоба й обумовлюють його прогресування, відображають не тільки складність патогенезу ОА, а й визначають гетерогенність самого захворювання, на яку, в свою чергу, впливають різні фактори ризику розвитку хвороби: вік, стать, спадкова схильність, надлишкова вага, травми, професійні фактори, супутні захворювання та інші [48].

На ОА страждає кожен п'ятий житель земної кулі, причому дане захворювання є найчастішим серед патології опорно-рухового апарату у всіх регіонах планети [245]. За даними статистики захворюваність на ОА в Україні становить близько 607300 осіб, а поширеність – 3172,6 на 100 тис населення, тобто загальне число хворих перевищує 1 203000 [210].

Схильність до ОА визначається сукупністю низки чинників, які прийнято визначати як фактори ризику. Серед них виділяють:системні (стать, раса, гормональний статус, генетичні фактори, мінеральна щільність кістки), локальні (травми, слабкість м'язів, порушення осі суглоба, аномалії розвитку кістково-м'язової системи, такі, як гіпермобільність, дисплазія суглобів) і зовнішні (ожиріння, специфічні навантаження, професійні фактори) [218].

В останні роки активно обговорюється зв'язок ОА з остеопорозом (ОП). Є думка, що обидва захворювання виникають майже параллельно та доповнюють одне – одного. Це пов’язують з багатьма факторами, серед яких розглядають дефіцит естрогенів і вітаміну D. Нестача останнього впливає на метаболізм хряща та інших тканин, включаючи кісткову; також вітамін D стимулює синтез протеогліканів. Зниження рівня вітаміну призводить до швидкого розпаду хряща й прогресуванню захворювання [252].

Увага багатьох ревматологів прикута до вивчення ролі генетичних факторів у розвитку ОА і ОП. Так було встановлено, що до 80% піку кісткової маси детермінується генетично. Є припущення, що поліморфізм ряду генів є найбільш вірогідною причиною «альтернативних відносин» між ОП і ОА [254].

Серед багатьох чинників, що провокують розвиток ОА та ОП розглядають надлишкову вагу та ожиріння, частка яких у розвинених країнах досягла 25%. Варто відзначити, що намірна маса тіла та ожиріння набувають все більшого поширення серед людей молодого віку, та їх наявність є певним чинником розвитку і прогресування ОА не тільки великих суглобів, але й дрібних суглобів кисті [234]. ОА вдвічі частіше розвивається при надмірній масі тіла, індекс маси тіла (ІМТ) >27 кг/м² підвищує ризик ОА на 15% [252].

Доведено, що жирова тканина є активним ендокринним органом; вона продукує більш ніж 50 пептидних гормонів, які мають високу біологічну активність. Серед них найбільш вивченими є ІЛ-1, ФНП-α, ІЛ-6, апелін, вісфатин, лептин тощо [56, 165].

Так, з’явилися поодинокі роботи щодо ролі гормоноподібної речовини апеліну в ураженні хрящової тканини суглобів, експресія якого відбувається під дією запальних медіаторів ФНП-α, інтерлейкіну-6 та інтерферону. Тобто, зміни вмісту апеліну в крові є відповіддю на запалення та компенсаторним механізмом при дисметаболічних порушеннях [76]. Встановлена залежність між вмістом апеліну в сироватці крові і синовіальній рідині та тяжкістю ОА, при цьому рівні рецепторів APJ в хондроцитах значно підвищуються [90]. Це дозволяє припустити, що надлишок апеліну в сироватці крові може сприяти прогресуванню ОА [155]. В той же час апелін широко експресується в інших тканинах та його патофізіологічна дія значною мірою залишається не з’ясованою [181].

Однак, невирішеними на даний момент є питання визначення впливу поліморфізму генів вітаміну D (VDR), лактази (LCT) та фарнезіл-дифосфатсинтази (FDPS) на перебіг ОА та ожиріння у осіб молодого віку, дослідження взаємозв’язків між ними та вмістом адипоцитокіну апеліну-13, що дозволить прогнозувати ризик розвитку порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) у цих пацієнтів.

**Мета дослідження:** удосконалення діагностики та прогнозування перебігу остеоартрозу у осіб молодого віку з ожирінням на підставі комплексної оцінки клініко-патогенетичних особливостей їх перебігу, рівня адипоцитокіну апеліну-13 у сироватці крові у взаємозв’язку з поліморфізмом генів VDR, LCT та FDPS.

**Завдання дослідження:**

Для реалізації даної мети були сформульовані наступні **завдання:**

1. Встановити зв’язок між клініко-анамнестичними даними, особливостями ураження суглобів та структурно-функціональноим станом кісткової тканини за даними двухенергетичної рентгенівської абсорбциометрії у пацієнтів молодого віку з остеоартрозом, що перебігає на тлі ожиріння.

2. Дослідити сироватковий вміст адипоцитокіну апеліну-13 у хворих з остеоартрозом і ожирінням та встановити взаємозв’язки між рівнем адипокіну, стадією ожиріння, показниками альго-функціональної активності, рентгенологічною стадією остеоартрозу та ступінем порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини.

3. Проаналізувати особливості частоти та характеру поліморфізму генів LCT та FDPS у пацієнтів молодого віку з остеоартрозом і ожирінням, визначити їх діагностичну цінність і прогностичне значення залежно від варіативної складової алелів та генотипів.

4. Визначити поширеність поліморфних варіантів b/B гену VDR у осіб молодого віку з остеоартрозом і ожирінням та встановити кореляційні зв’язки між вивченими показниками.

5. Розробити діагностичний алгоритм прогнозування перебігу остеоартрозу в осіб молодого віку з ожирінням та встановити найбільш вагомі прогностичні маркери поліморфізму генів VDR, LCT та FDPS.

**Об’єкт дослідження:** остеоартроз у поєднанні з ожирінням.

**Предмет дослідження:** антропометричні показники, рівень адипоцитокіну апеліну-13, поліморфізм генів VDR, LCT та FDPS, показники мінеральної щільності кісткової тканини.

**Методи дослідження:** клінічні, антропометричні, анкетування, біохімічні, генетичні, інструментальні, аналітико-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На підставі визначення особливостей перебігу остеоартрозу у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням доведено тяжкість перебігу захворювання з переважанням пацієнтів з ІІ-ю та ІІІ-ю рентгенологічними стадіями захворювання з раннім формуванням остеопенічних станів. Удосконалено ранню діагностику остеоартрозу в осіб молодого віку з підвищеною масою тіла або ожирінням на підставі вивчення динаміки адіпокіну апеліну-13, вміст якого корелював з рентгенологічною стадією захворювання та порушенням функції суглобів. Також встановлена залежність рівню апеліну від наявності ожиріння у хворих на остеоартроз, але не від його ступеню.

Доповнено наукові дані щодо можливого формування остеопенічних станів у хворих з коморбідністю остеоартрозу та ожиріння на підставі визначення генетичних аберацій генів VDR та LCT. Показано, що при поєднанні означених нозологічних форм створюються умови до формування остеопенії або остеопорозу, що потребує ранньої діагностики зазначеного ускладнення.

Отримано дані, що підтверджують гіпотезу про те, що формування остеоартрозу у осіб молодого віку із ожирінням відбувається на тлі генетичних аберацій. Визначено діагностичне та прогностичне значення поліморфізму генів VDR, LCT та FDPS в перебізі остеоартрозу, ускладненого остеопенічним синдромом у осіб молодого віку з надлишковою масою тіла та ожирінням.

**Практичне значення одержаних результатів.** Обґрунтовано, розроблено та верифіковано алгоритм прогнозування порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (остеопенії, остеопорозу) в осіб молодого віку з остеоартрозом із урахуванням клінічних та генетичних факторів.

Визначення поліморфізму генів VDR, LCT та FDPS у обстежених пацієнтів дозволяє підвищити якість прогнозування та ранню діагностику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини, що може бути використано лікарями практичної ланки охорони здоров’я для розробки заходів індивідуальної профілактики та удосконалення комплексного лікування остеоартрозу в осіб молодого віку з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Визначення рівню апеліну-13 у сироватці крові як маркера ушкодження хрящової тканини дозволяє лікарям-терапевтам, ревматологам та сімейним лікарям удосконалити клінічний моніторинг ранніх стадій остеоартрозу та використовувати ці дані у якості індикатора ефективності лікування у системі індивідуального прогнозування активності деградації суглобового хряща.

Оцінка поліморфізму генів VDR, LCT та FDPS у зв’язку з антропометричними показниками в осіб молодого віку з остеоартрозом на тлі ожиріння дозволяє лікарям практичної ланки охорони здоров’я прогнозувати перебіг цих захворювань, розширює можливості ранньої діагностики остеопенічних станів та забезпечує пошук раціональних методів лікування.

**Результати дисертаційної роботи впроваджено** у практику відділень ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України", КЗОЗ "Харківська міська поліклініка №24", ННМК «Університетська клініка» ХНМУ, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І. Сітенка», Полтавського обласного лікувально-фізкультурного диспансеру, КЗОЗ «Полтавська міська клінічна лікарня №5», Фізіотерапевтичної поліклініки Шевченківського району м. Києва. Результати роботи включено до навчальних програм підготовки лікарів-інтернів і курсантів кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто визначено напрямок дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук за темою, розроблено дизайн дослідження; проведено підбір хворих, клінічне обстеження пацієнтів, проаналізовано результати лабораторних та інструментальних досліджень. Самостійно підготовлена база даних і виконана статистична обробка та аналіз результатів дослідження. Особисто здобувачем було проведено узагальнення отриманих даних, формулювання висновків і практичних рекомендацій, здійснено впровадження результатів у практичну діяльність закладів охорони здоров’я та навчальний процес**.**

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темам.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Клінічні, метаболічні та імунні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів у хворих різного віку з патологією опорно-рухової системи та шляхи їх медикаментозної корекції» (номер держреєстрації 0113U002270). Здобувач є співвиконавцем теми. Брав участь у відборі хворих для їхнього включення у дослідження. Проводив клінічне обстеження пацієнтів. Аналізував результати лабораторних та інструментальних досліджень. Приймав участь у первинній обробці даних та написанні наукових публікацій. Здобувач особисто представляв основні положення дисертації на наукових конференціях різних рівнів, забезпечив впровадження результатів роботи в практичну діяльність закладів охорони здоров’я.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи оприлюднені в матеріалах наступних конференцій: «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів» (м. Харків, 13-16.11.2014 р.); «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 20.01.2015 р.); «Актуальні питання травматології та ортопедії» (м. Харків, 19.02.2015 р.); «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (м. Харків, 2-3.03.2015 р.); [«Ювілейна південноукраїнська науково-практична конференція» (м. Одеса, 9.04.2015 р.)](http://nauka.knmu.edu.ua/sierep/main.php?action=razdel&rname=11.&eid=50&subact=edit&editv=71551); «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» (Харків, 23-24.04.2015 р.); «Університетська клініка: цукровий діабет з позицій поліпрофільного підходу» (м. Харків, 26.05.2015 р.); «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (м. Харків, 5.11.2015 р.); «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 20-21.01.2016 р.); «Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку» (м. Одеса, 12-13.08.2016 р.); «Медична наука та практика» (м. Львів, 26-27.08.2016 р.); «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Івано-Франківськ, 6-7.10.2016 р.); «Патологія суглобів з позицій поліпрофільного підходу» (м. Харків, 17.03.2017 р.); VІІ Національний конгрес ревматологів України (м. Київ, 18-20.10.2017).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 20 наукових праць, серед яких 8 статей у фахових наукових виданнях (6 одноосібно, 1 у співавторстві та 1 – в іноземному журналі); 12 тез в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів.

**Об’єм та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 166-ти сторінках друкованого тексту; складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних спостережень та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містять 262 посилання (49 кирилицею, 213 латиницею) та додатків; роботу ілюстровано 40 таблицями та 23 рисунками.

**Розділ 1**

**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СУКУПНОГО ПЕРЕБІГУ остеоартрозу ТА ОЖИРІННя**

**1.1. Патогенетичні складові остеоатрозу**

Остеоартроз (ОА) є одним з найбільш поширених хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів, яке має соціальне значення, тобто впливає на якість життя та здоров’я людини. ОА – гетерогенна група захворювань, спричинених (в різних співвідношеннях) віком, механічними навантаженнями, запаленням, гормональними зрушеннями та генетичною схильністю. Його перебіг призводить до дегенерація суглобового хряща, що обумовлює клінічну симптоматику хвороби [213, 230].

ОА є однією з головних причин непрацездатності та інвалідізації населення, поступаючись лише ІХС [16, 138]. Але серед захворювань кістково-м’язової системи він займає перше місце як причина виходу на інвалідність [254].

За даними статистики у 2011 р. в Україні зареєстровано 1 млн. 250 тисяч випадків ОА. Медико-соціальні показники Європи і США свідчать про збільшення частки пацієнтів на ОА, що пов’язують зі зростанням кількості осіб віком понад 60 років, у яких захворювання реєструється майже у 80% випадків. Передбачається, що у 2020 році кількість населення цієї вікової групи збільшиться удвічі, що призведе до значного збільшення захворюваності на ОА, особливо серед пацієнтів працездатного віку. Окрім того, йде мова про «омолодження» даного стану, тобто формування ОА у дітей та підлітків [212].

Доволі часто виникнення ОА, особливо колінних та кульшових суглобів, асоціюється з ожирінням, головним чином – через механічне перевантаження суглобів [109]. Однак доведено, що ОА є метаболічним захворюванням, оскільки вражає також суглоби не навантажені масою. Це пояснює той факт, що ОА все частіше виявляють у осіб молодого віку, які не мають «анамнезу» вагових навантажень.

Дійсно, змінений метаболізм жирів може бути однією з основних чинників розвитку ОА. Це пов’язують з наступними моментами: встановлена участь адипоцитокінів в патогенезі ОА; доведена роль сироваткового холестерину в його формуванні; жирова тканина знайдена в суглобі на ранніх стадіях ОА, ще до появи гістологічних змін. З позиції генетичних передумов доведена експресія генів, які приймають участь в регуляції надходження і витрати холестерину, а також експресії генів, що пов’язані з метаболізмом жирів [99, 159].

Жири та їх метаболізм, як відомо, задіяні в розвитку і прогресуванні іншого, пов’язаного з віком, захворювання – атеросклерозу [72, 194]. Тобто, виникає спокуса вважати, що хондроцит «трансформується у пінисту клітину». І хоча дане припущення не доведено, проте це може бути інтригуючою теорією, що пов’язує атеросклероз і ОА, та створює нові шляхи для додаткових терапевтичних втручань при ОА.

Патогенез ОА – складний і багатогранний. Провідними патогенетичними механізмами при ОА є деграція та деструкція суглобового хряща, що розвиваються внаслідок невідповідності між механічним навантаженням на суглобову поверхню хряща та його здатністю опиратися цьому навантаженню [22, 37]. Зміна суглобового хряща може бути зумовлена як вродженими, так і набутими факторами, у тому числі впливами зовнішнього середовища. Найбільш значущі патоморфологічні зміни при артрозі спостерігаються у хрящовому матриксі і характеризуються прогресуючою дегенерацією хряща, руйнуванням колагенових волокон II типу та протеогліканів. Вказані зміни є наслідком підвищеного синтезу та вивільнення з хондроцитів колагенази, металопротеаз, що, в свою чергу, порушує метаболізм колагену та протеогліканів. Оскільки патогенетично все відбувається під контролем цитокінів, які вивільняються із синовіальної мембрани, процес набуває хронічного перебігу. Саме реактивне запалення в суглобах пов’язане з дисбалансом про- та протизапальних цитокінів [246]. При цьому, у конкретного хворого можуть переважати ті або інші патогенетичні фактори, що зумовлює особливості клінічних проявів захворювання. Так, за наявності вираженого синовіїту, говорять про запальний фенотип ОА [29, 247].

З розпадом хряща фрагменти колагену і протеоглікани потрапляють у синовіальну рідину та ініціюють або підсилюють запальну реакцію у синовіальній тканині. Вони можуть також стимулювати синтез запальних пептидів, індукувати аутоімунну відповідь організму і безпосередньо ушкоджувати хондроцити [26, 222, 236]. Запалення в суглобі асоціюється з рівнем цитокінів, які виявляють у синовіальній рідині хворих на ОА. Цитокіни, зокрема інтерлейкін-1β, стимулюють хондроцити, приводять до зростання синтезу метало- та серинових протеаз, гальмуючи синтез інгібіторів ензимів, і блокують синтез основних елементів матриксу – колагену та протеогліканів. Результатом таких процесів становиться підвищення активності протеаз, що в поєднанні з пригніченням синтезу хрящового матриксу веде до дегенерації хряща і прогресування ОА [36]. Найбільш активно дані процеси відбуваються саме у осіб молодого віку.

Гістологічно синовиіїту при ОА, на відміну від синовіїту при артритах, властива невелика вираженість запалення, тенденція до розвитку фіброзу синовіальної оболонки і редукування її артеріальної мережі [197].

Дегенеративні зміни хряща відбуваються на тлі імунологічних змін: протеоглікани хряща володіють антигенними властивостями і можуть служити джерелом розвитку аутоімунних реакцій [190]. У 2006 р. низкою дослідників були встановлені імунні комплекси в артрозному хрящі [38]. При цьому вміст протеогліканів в хрящі зменшується головним чином за рахунок хондроітинсульфата. Поряд з цим показано, що відбувається зменшення молекули протеогліканів; останні знаходяться в хрящі у вигляді дрібних мономерів або субодиниць, та, як більш легкі, можуть вийти з матриксу хряща. Ці зміни протеогліканів спостерігаються вже на ранніх стадіях ОА і поєднуються із збільшенням вмісту води в хрящі [170]. Останнє пояснюється тим, що внаслідок зміни своєї структури протеоглікани, хоча і здатні поглинати воду, але не здатні її міцно утримувати. Надлишкова вода поглинається колагеном, він набухає і розволокнюється. Ці зміни є достатніми, щоб зумовити зниження резистентності хряща[148].

Виділення протеолітичних та інших ферментів з фагоцитуючих клітин, а також активація таких медіаторів, як інтерлейкін-1, викликає посилення дистрофічних і деструктивних змін суглобового хряща [188]. Паралельно дегенеративним процесам відбувається порушення регенерації тканин суглоба. Дефекти хряща, особливо крайові, заміщуються грануляційною тканиною з подальшою метаплазією її в фіброзно-хрящову і кісткову тканину, утворюються остеофіти. У підлеглої (субхондральної) кістки відзначаються ознаки проліферації, що призводить до її ущільнення – остеосклерозу [70]. У пізніх стадіях патологічного процесу хрящова тканина значною мірою втрачається і поверхні епіфізів кісток безпосередньо стають суглобовими. Деформація суглоба супроводжується змінами і в інших тканинах: капсулі (фіброз, гіаліноз, остеохондроматоз), сухожилках м'язів (дистрофія, осередкове запалення, фіброз) і самих м'язах (спазм, гіпотрофія) [154]. Ці процеси взаємопов'язані і сприяють прогресуванню сумарних змін [43]. Хрящ із міцного, еластичного й блакитного перетворюється на сухий жовтий, тьмяний з жорсткуватою поверхнею. На ранній стадії ОА, як правило, у місцях максимального навантаження утворюються локальні зони розм’якшення хряща, на більш пізніх стадіях відбувається фрагментація, утворюються вертикальні тріщини в ньому; місцями хрящ зневапнюється. При стоншеному хрящовому покриві розподіл тиску між суглобовими поверхнями стає нерівномірним. Це призводить до локальних перевантажень, наростання тертя між суглобовими поверхнями та деформації [111].

Таким чином, патологічні процеси у суглобі при ОА мають ряд ланцюгів: розвиток асептичного запалення (цитокіновий каскад); зменшення синтезу протеогліканів; зниження гідрофільності, підвищення в’язкості основної речовини; загибель частини хондроцитів; формування «замкнутого кола» (загибель хондроцитів ↔ дефіцит матриксу); патохімічні зміни синовіальної рідини; активація протеолітичних ферментів; дефекти суглобових поверхонь; реактивне склерозування (субхондральний остеосклероз); фіброзно-склеротичні зміни капсули; формування остеофітів [246]. Існування (активація) даних патологічних процесів в умовах зміненої реактивності та генетичної детермінованості у осіб молодого віку й лежить в основі виникнення ОА [33].

**1.2. Мінеральна щільність кісткової тканини при остеоартрозі та остеопорозі**

Остеоартроз (ОА) і остеопороз (ОП) відносять до найбільш поширених захворювань, які мають загальну тенденцію до прогресування з віком [156]. Обидва захворювання характеризуються хронічним больовим синдромом, що істотно знижує якість життя і призводить до ранньої інвалідізаціі пацієнтів. ОП розглядають як системне метаболічне захворювання скелета, яке супроводжується зниженням кісткової маси, порушенням мікроархітектоніки кісткової тканини з подальшим підвищенням її крихкості та збільшенням ризику переломів. В той же час ОА є метаболічно-дегенеративним захворюванням, при якому відбувається втягування до процесу всіх компонентів суглоба – суглобовий хрящ, капсула, субхондральна кістка та периартикулярні тканини [222].

Дослідження взаємин між ОА і ОП проводилися на різних рівнях – популяційному, організмовому, тканинному, клітинному і молекулярному [57, 149, 231, 243]. Вивчалася мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), схожість і відмінності в прояві болю і функціональної активності пацієнтів, а також використовували експериментальні моделі, методи генетики і біомеханіки [3, 19, 31, 50, 69, 124, 179].

Результати проспективних епідеміологічних досліджень свідчать про широку поширеность ОП і ОА в популяції [66]. На початку XXI століття ОП діагностований більш ніж у 250 млн жителів розвинених країн; кожен рік переломи та тяжкі ускладнення ОП реєструються у 1,5 млн осіб [223, 231]. Ризик виникнення остеопоротичних переломів має місце у 30-40% жіночого населення Європи старше 50 років і 13-22% чоловіків відповідного віку [95, 181, 222]. Згідно з прогнозами експертів до 2050 року частота переломів шийки стегнової кістки, пов'язаних з ОП, зросте в світі до 6,3 млн, що призвиде до зростання не тільки соціальних і медичних проблем, а й економічних витрат на лікування даної патології [157, 163].

Для України проблема остеопенічних станів і ОП також актуальна [228]. На теперішній час 7 млн. жінок в постменопаузі мають ОП або остеопенію, що становить 28% від загального числа жінок [228]. Поєднання двох патологій – ОА і ОП – у високому відсотку випадків зафіксовано і в пременопаузальному періоді. За даними В.В. Поворознюка, ознаки системного ОП і клініко-рентгенологічні симптоми гонартроза виявляються у 14,3% жінок у віковій групі 40-44 роки [240]. До 50 років у чоловіків частіше зустрічається коксартроз, тоді як після 50 років у жінок частіше спостерігається гонартроз, ОА суглобів кисті і стоп [241]. Виявлено достовірний зв'язок між тривалістю постменопаузального періоду і стадією гонартроза [205, 231, 241].

При порівнянні особливостей перебігу ОП і ОА виявлені риси відмінності й подібності. Так, встановлено ряд антропометричних відмінностей між цими групами хворих, а саме: суттєве збільшення індексу маси тіла (ІМТ) і підшкірно-жирової клітковини у хворих на ОА, ніж у осіб з ОП [34, 88]. До схожих чинників постменопаузального ОП та ідіопатичного ОА відносять жіночу стать, літній вік, дефіцит естрогенів, генетичну схильність, дефіцит вітаміну D, підвищення біохімічних маркерів кісткової резорбції [222, 231].

Фундаментальні дослідження взаємозв’язку ОА і ОП за показниками МЩКТ і станом субхондральної кістки були розпочаті J. Dequeker у 1983 р. [58]. Він надав аналіз 36 публікацій з 16 країн світу (Європа, США і Австралія), що включав спостереження за 37 774 пацієнтами [57, 58]. При аналізі результатів досліджень кісткової тканини (гістоморфометрії, біопсії і некропсії, індексу Сінха, звичайній і двофотонній абсорбціометрії та ін.) автор сформулював концепцію про інверсивні взаємовідносини ОА й ОП, а також висловив ідею, що зміни субхондральної кістки при ідіопатичному ОА можуть бути більш виразні, ніж порушення в суглобовому хрящі [222].

Серед дискутабельних напрямків, що стосуються взаємозв’язку ОА і ОП, уваги заслуговують аспекти впливу змін МЩКТ на прогресування ОА і оцінку ризику виникнення переломів у пацієнтів з ОА. МЩКТ досягає максимуму до 35 років, а після 40 років починає поступово знижуватися в середньому на 1% на рік у жінок і на 0,5% у чоловіків [222]. Показники МЩКТ розглядають як предиктори остеопоротичних переломів [98, 261]. Відомо, що механічна міцність кістки на 80-90% залежить від її мінеральної щільності і лише на 10-20% – від структури, стану кісткового матриксу, щільності стромальних поліпотентних клітин кісткового мозку, здатності кістки до остеорепарації після мікропереломів [217, 222].

За даними низки досліджень ІМТ є основною детермінантою МЩКТ стегнової кістки і хребта [160]. Низький ІМТ є індикатором зниженою МЩКТ (ІМТ<20 кг/м2 або вага тіла менше 57 кг) [45]. Має значення і втрата маси тіла більш ніж на 10% від ваги у віці старше 25 років [57].

У більшості проведених досліджень з оцінки МЩКТ представлені дані підтримують точку зору J. Dequeker про інверсійну кореляцію цього показника з проявом ОА [58]. Доведено, що у жінок з прогресуванням клініко-рентгенологічних ознак гонартроза і коксартроза, а також ОА суглобів кисті відзначається збільшення МЩКТ в поперековому відділі хребта і області проксимального відділу стегнової кістки [35, 137].

В ході Роттердамського проспективного дослідження (Rotterdam Study), в якому взяли участь 1723 особи, було вивчено взаємозв'язок між МЩКТ в області шийки стегнової кістки і рентгенологічними проявами коксартроза за критеріями Kellgren і Lawrence [100, 222]. Доведено достовірний взаємозв’язок коксартроза у жінок з високою МЩКТ (показник підвищено на 3-8%), а також виявлено прогресування хвороби з підвищенням МЩКТ [45]. У цьому ж дослідженні протилежні результати отримані у чоловіків з ОА: з підвищенням віку відбувається втрата кісткової тканини в шийці стегнової кістки [222]. В іншому дослідженні підвищення МЩКТ було зафіксовано в проксимальному відділі стегнової кістки і поперековому відділі хребта у жінок з гонартрозом у порівнянні з показниками осіб без захворювання [141, 222].

Залежність між коксартрозом і показниками МЩКТ була виявлена також при обстеженні жінок-близнюків [8]. Спостерігали 1148 жінок, з яких 160 були гомозиготними і 414 дізиготними парами. Чіткий взаємозв'язок, що відображає залежність між МЩКТ і коксартрозом, було встановлено тільки в ураженій кінцівці. При коксартрозі і остеофітозі показник МЩКТ стегнової кістки був підвищений на 3,5% в порівнянні зі здоровими близнюками. Автори припускають, що локальні зміни МЩКТ в ураженому кульшовому суглобі можуть бути компонентом патологічного процесу. Однак, якщо у жінок чітко простежується взаємозв'язок між підвищенням МЩКТ і коксартрозом, то у чоловіків такої кореляції не виявлено [11, 222].

Остеофітоз не тільки кульшового, але і колінного суглоба у жінок супроводжується підвищенням МЩКТ в проксимальному відділі стегнової кістки [77]. Встановлено високу МЩКТ у пацієнтів з гонартрозом і коксартрозом, що дозволяє розглядати дану знахідку, як фактор ризику більш тяжкого перебігу ОА (на основі асоціації з пізніми стадіями, тяжкістю хвороби за індексом Лекена, вираженим больовим синдромом, остеофітозом) і розвитком цієї патології в більш молодому віці [11, 60]. Високі показники МЩКТ не тільки впливають на прогресування ОА, але і підвищують ризик розвитку рентгенологічно діагностованого гонартроза, що було показано за результатами проспективного Фремингемського дослідження (Framingham Study) [198, 222].

Хоча в більшості робіт виявлено безпосередній взаємозв'язок ОА і МЩКТ, зустрічаються окремі дослідження, в яких не було виявлено підвищення МЩКТ при ОА та навіть зазначалося її зниження [78, 84, 136, 169, 208]. При цьому показано, що остеопоротичні порушення кісткової тканини можуть виступати в якості предиктора прогресування ОА [55]. Так, частота виникнення гонартроза і вузликової форми ОА дистальних міжфалангових суглобів кисті (Геберденівські вузлики) у жінок з ОП поперекового відділу хребта була нижче, ніж у пацієнток з нормальною МЩКТ (53,3 і 38,9%; 78,6 і 53,6% відповідно, р<0,05) [208]. Також при остеопоротичних порушеннях в області шийки стегнової кістки рідше діагностували вузликову форму ОА дистальних міжфалангових суглобів кисті в порівнянні з жінками з нормальними показниками МЩКТ [222].

Встановлено, що при ОА суглобів кисті динаміка МЩКТ в різних областях скелета відрізняється: підвищення цього показника зафіксовано не у всіх дослідженнях, зокрема, такий взаємозв'язок не простежується при локальному ураженні [169]. Крім того доведено, що у жінок з рентгенологічно діагностованим ОА суглобів кисті швидкість втрати МЩКТ в променевій кістці була більше, ніж у жінок без ОА [208]. Однак у чоловіків з ОА суглобів кисті таких відмінностей виявлено не було.

У дослідженні, проведеному T.J. Makinen et al. при оцінці МЩКТ (поперековий відділ хребта, проксимальний відділ стегнової кістки і передпліччя) у жінок з коксартрозом ОП було виявлено у 28% пацієнток, а остеопенія у 45% [136]. У пацієнток зі зниженою МЩКТ в крові був підвищений рівень остеокальцину, PINP і N-термінального телопептиду колагену I типу, а у 36% пацієнток був присутній дефіцит вітаміну D. В іншому дослідженні в якості незалежного фактора ризику втрати МЩКТ (шийка стегнової кістки, поперековий відділ хребта і інші сегменти скелета) при ОА виступає постменопаузальний період. При цьому жінки, які найбільш схильні до розвитку остеопенії і ОП, мали низький ІМТ (≤ 19 кг/м2) і вік старше 60 років [208, 222**]**.

Відносно зв'язку спондилоартрозу зі змінами МЩКТ представлені суперечливі дані. Показано, що спондилоартроз може надавати протекторну дію щодо прогресування ОП в хребті [262], а за даними інших досліджень, у жінок з ОП знижений ризик розвитку спондилоартрозу [192]. Є роботи, в яких наведені дані, що у жінок зі спондилоартрозом, також як і при ОА великих суглобів, має місце підвищення МЩКТ (особливо в області шийки стегнової кістки) і зниження маркерів метаболізму кісткової тканини [141, 262]. Зниження кісткового метаболізму у жінок зі спондилоартрозом сприяє тому, що втрати МЩКТ в сегментах скелета будуть менше, ніж у жінок того ж віку без ОА. Подібна закономірність у чоловіків не зафіксована [91, 262].

Таким чином, аналізуючи корелятивний взаємозв'язок між ОА та ОП за показником МЩКТ, необхідно відзначити, що в більшості досліджень він є негативним: високі показники МЩКТ в області поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки визначали у пацієнтів з гонартрозом та коксартрозом. Що стосується пацієнтів зі спондилоартрозом і ОА дрібних суглобів кисті, то не в усіх дослідженнях виявлений зв'язок патології з підвищенням МЩКТ [222]. Суперечність отриманих даних може бути пов'язана з тим, що при різній локалізації ОА втрата МЩКТ відбувається з неоднаковою швидкістю в окремих сегментах скелета. У зв'язку з цим область вимірювання МЩКТ накладає певний відбиток на оцінку корелятивних взаємовідносин між ОА і ОП [222, 231]. Крім того, вибір осіб для обстеження (за віком та статтю), використання різної вимірювальної техніки та методів оцінки результатів також можуть мати певне значення в тлумаченні відмінностей [66]. У багатьох дослідженнях доведено зв'язок більш тяжкого перебігу ОА у пацієнтів з підвищеною МЩКТ [222]. Представлено результати, які дозволяють зробити припущення, що якщо у жінок виявляється інверсивний зв’язок ОА і ОП за показником МЩКТ, то у чоловіків з ОА подібна закономірність фіксується рідше. Необхідні подальші дослідження для вивчення зв'язку між змінами МЩКТ і прогресуванням ОА, особливо серед осіб молодого віку.

Дані, що стосуються порушень СФСКТ у пацієнтів з ОА і ризиком переломів у цих осіб, суперечливі. У більшості досліджень відзначено, що у хворих на ОА спостерігається зниження ризику переломів, особливо в області шийки стегнової кістки, що може бути пов’язано з тим, що високі показники МЩКТ обумовлюють зворотний зв'язок між переломом стегнової кістки при коксартрозе [11, 66].

За результатами проведеного розширеного дослідження (The Mediterranean Osteoporosis Study, MEDOS) було показано, що заздалегідь діагностований коксартроз знижує ризик перелому в області шийки стегнової кістки у 40% жінок і 60% чоловіків [58]. За даними інших авторів, коксартроз спричиняє протекторну дію, знижуючи ризик перелому в області шийки стегнової кістки, і цей зв'язок не залежить від маси тіла і фізичної активності [52, 222]. Механізми розвитку цього феномену вимагають подальшого дослідження: можливо це пов’язано з метаболічною перебудовою кісткової і хрящової тканин після перелому [222].

За даними інших проспективних дослідженнь, незважаючи на збільшення МЩКТ в області поперекового відділу хребта і шийки стегнової кістки у хворих з ОА, не відзначено зниження ризику хребтових і не хребтових переломів у порівнянні з людьми, які не хворіють на ОА [8, 78]. Передбачається, що поряд з оцінкою МЩКТ необхідно брати до уваги схильність пацієнтів до падіння [222].

В рамках Роттердамського дослідження (Rotterdam Study) також було оцінено ризик переломів проксимального відділу стегнової кістки у жінок постменопаузального періоду (5006 пацієнток) з коксартрозом і остеофітозом (перша група) в порівнянні з жінками з коксартрозом, але без остеофітів (друга група) і жінками без захворювання (третя група) [39]. Встановлено, що при ОА і остеофітозі показники МЩКТ всього скелета і черепа були підвищені на 4-5% у порівнянні з контрольною групою, а при ОА без остеофітів – МЩКТ була знижена в порівнянні з жінками першої та третьої груп; ризик переломів у обстежених цієї групи був підвищений на 50% [39].

Опубліковані результати дослідження Womens Health Initiative (2011 рік) були засновані на аналізі ризику переломів у 146 000 жінок в менопаузі з ОА і без захворювання [185]. Визначено, що у пацієнток з ОА ризик переломів був підвищений у порівнянні з особами без ОА і становив 1,09 (95% довірчий інтервал – 1,05-1,13, р <0,001). За даними інших авторів, у хворих з коксартрозом ризик перелому шийки стегнової кістки збільшувався дворазово [97, 141, 222, 231].

Представлені дані мають виняткове значення в прийнятті програм з профілактики остеопоротичних переломів кісток скелета не тільки у хворих на ОА зі зниженими показниками МЩКТ, але й у пацієнтів з нормальними або навіть підвищеними показниками [231]. Вважається, що схильність до остеопоротичних переломів у хворих на ОА, незважаючи на підвищення або відсутність вираженого зниження МЩКТ, пов’язана з порушенням якості кісткової тканини і зниженням м’язової маси, що створює передумови для втрати рівноваги і падіння [222].

Дослідження та пошук подібностей та відмінностей між ОП і ОА в останні роки активно проводяться на основі досліджень субхондральної кістки. Роль субхондральної кістки в патофізіології, ініціації і прогресуванні ОА у хворих з ОП до кінця не з'ясована [73, 82, 199]. Розглядають чотири можливі клінічні ситуації взаємодії між суглобовим хрящем і МЩКТ субхондральної кістки: «здоровий хрящ/підвищена МЩКТ», «здоровий хрящ/остеопороз», «пошкодження хряща/підвищена МЩКТ», «пошкодження хряща/нормальна МЩКТ» [91].

У представлених раніше клінічних дослідженнях показано, що у людей з високими системними показниками МЩКТ хрящ у великих суглобах має більший ризик розвитку деструктивних порушень [8, 60, 198]. Ці зміни чітко простежуються у жінок, тобто ситуація «здоровий хрящ / підвищена МЩКТ» може розглядатися як пускова ланка в патогенезі ОА [222].

Чинником підвищеного ризику розвитку ОА є ОП (ситуація «здоровий хрящ/остеопороз») [222]. Зміни в кістковій тканині, що відбуваються у жінок в постменопаузі і обумовлені дефіцитом естрогенів, пов'язані з підвищенням резорбції і зниженням МЩКТ в області субхондральної кістки, що може ініціювати пошкодження хряща [20, 209, 241]. Доведено, що у жінок в перші два роки менопаузи поряд зі зниженням МЩКТ у 25% випадків розвиваються симптоми дегенеративного ураження суглобів [209]. Якщо до 50 років ОА (як і ОП) зустрічається у осіб обох статей приблизно з однаковою частотою, то після 50 років частота розвитку ОА різко зростає у жінок, але не у чоловіків [222, 231]. На підтримку теорії «порушення субхондральної кістки – ОА» представлені дані про те, що субхондральна кістка як метаболічно активна тканина активно продукує велику кількість прозапальних цитокінів і факторів росту, які здатні впливати на хрящовий матрикс [18, 251]. Медіаторами ремоделювання кісткової тканини є цитокіни [184, 206].

З використанням методів молекулярної біології в 1990-х роках була ідентифікована молекулярна тріада, яка регулює кісткове ремоделювання: активатор рецептора нуклеарного фактора каппа-β (NF-κB) лиганда (RANKL) / активатор рецептора цитокінової системи нуклеарного фактора (RANK) / остеопротегеріна (OPG) [71]. Дана тріада відноситься до сімейства фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-*a*), яка поряд з іншими прозапальними чинниками (протеїнази, лейкотрієни, простагландини, інтерлейкіни, цитокіни макрофагального походження), що продукують суглобові тканини (активованими хондроцитами і синовіальними клітинами), грає істотну роль в руйнуванні суглобового хряща [174]. Співвідношення RANKL / OPG значно вище у пацієнтів з ОП за рахунок підвищеної остеобластами експресії RANKL, а в групі пацієнтів з ОА відмічена підвищена експресія OPG. Кістковий ізофермент лужної фосфатази і остеокальцин були підвищені у хворих з ОА і значно знижені у пацієнтів з ОП [71]. Виявлено, що експресія остеобластами регуляторних речовин при ОА і ОП має ознаки подібності і відмінності. Як при ОА, так і ОП передбачається залучення Wnt-шляху в патогенез захворювань. Однак експресія остеобластами DKK-1 (Dickkopf-1 protein factor) і DKK-2 (Dickkopf-2 protein factor) та білкових факторів Wnt-шляху протилежна у пацієнтів з ОА і ОП [49].

На основі проведених багатоцентрових досліджень доведено, що при ОА і ОП порушується процес кісткового ремоделювання в області субхондральної кістки з підвищенням активності остеобластів при ОА і їх метаболічної редукції при ОП, що супроводжується підвищенням кісткової резорбції [71].

Взаємозв'язок між МЩКТ і ОА може бути розглянутий в ситуації «пошкодження хряща / підвищена МЩКТ». Внаслідок деструкції суглобового хряща субхондральна кістки зазнає значних порушень: виникають мікротріщини і мікропереломи кісткових трабекул, а нефізіологічний перерозподіл навантаження на суглоб викликає її ущільнення, склероз і утворення остеофітів [73, 83, 220]. Ущільнення субхондральної кістки, що представляє собою так званий ефект «стрес-захисту», у відповідь на перерозподіл локальних навантажень при деформації суглобових поверхонь при ОА може призводити до порушення структурної організації кістки і підвищення ризику остеопоротичних переломів [5]. За даними ряду клініко-експериментальних досліджень, при ОА збільшується швидкість процесів кісткового ремоделювання, – як резорбції, так і кісткоутворення, а останнє призводить до склерозування субхондральної кістки [73, 82]. Незважаючи на склерозування субхондральної кістки при ОА, зниження її метаболізму в подальшому може призвести до гіпомінералізаціі остеонів і збільшення крихкості кістки в цій області [146].

Описано ще один механізм взаємовідносин в суглобі при ОА – «порушення суглобового хряща/нормальна МЩКТ». У таких випадках одним із факторів, що провокують дегенерацію суглобового хряща, може бути меніскектомія, а зміни в субхондральної кістці відбуваються у віддалений період після виниклих порушень в суглобовому хрящі [151].

Означені дані стосуються взаємозв’язку МЩКТ та ОА. Але відомо, що метаболізм суглобового хряща та ремоделювання кістки регулюють як системні, так і локальні фактори (гормони, цитокіни, фактори росту, механічні навантаження). У зв’язку з цим проблема вивчення загальних механізмів розвитку ОА і ОП потребує подальших досліджень з урахуванням молекулярних, біологічних та біомеханічних факторів, які впливають на взаємодію між субхондральною кісткою та суглобовоим хрящем [222].

Останнім часом багато уваги вчених прикуто до проблеми ОП на тлі ожиріння. За даними доповіді професора E. Orwoll (Portland, USA), в якій обговорювалася чоловіча парадигма ОП з фокусом на ожиріння показано, що на величину ризику остеопоротичних переломів впливають структура кістки та зріст пацієнта. Традиційно вважається, що чоловіки з низькою масою тіла (МТ) знаходяться в групі високого ризику переломів і зниження МЩКТ. З іншого боку, серед людей з надмірною масою тіла (НМТ) і ожирінням поширеність остеопоротичних переломів, в тому числі і переломів шийки стегнової кістки, досить висока. Можливо, така статистика визначається тим, що в західному суспільстві превалюють чоловіки з НМТ та ожирінням. Однак доведено, що у таких чоловіків нижче МЩКТ і вище ризик переломів у порівнянні з особами, що мають нормальну МТ, хоча причини такої залежності не встановлено. Крім того, на відміну від жінок з ожирінням, потовщення м’яких тканин в області трохантера у чоловіків не є фактором, що захищає стегнову кістку від впливу сили удару при падінні, причому чим більше МТ, тим вище сила удару. У чоловіків з ожирінням встановлено підвищений рівень естрадіолу та секс-зв’язучого глобуліну, що сприяє пригніченню позитивного впливу естрогенів на МЩКТ. Певною мірою на збільшення ризику переломів у чоловіків з ожирінням впливає низька фізична активність і як наслідок – порушення функції м'язів, а також інсулінорезистентність (ІР) і низький рівень тестостерону. Тому на даний момент дослідниками розглядається питання щодо перегляду рекомендацій ведення пацієнтів з високим ризиком переломів, оскільки вони більшою мірою сфокусовані на хворих з низькою МТ, в той час як в сучасному суспільстві превалює проблема НМТ та ожиріння [226, 259, 260]. У зв’язку з цим виникає цілий ряд питань: як визначити наявність ризику переломів у чоловіків з ожирінням, наскільки ефективно лікування ОП у чоловіків з НМТ чи ожирінням, наскільки потрібно пропагандувати зниження МТ, якщо загальновідомо, що низька МТ асоціюється з низькою МЩКТ.

Таким чином, проблема взаємозв'язку ОА та ОП має соціальну значущість, бо поєднання цих патологічних процесів знижує якість життя пацієнтів. Характеризуючи дані взаємовідносини в цілому, слід відзначити, що відсутня чітка вікова залежність впливу ОП на ОА та навпаки. В такому разі розкриття механізмів взаємозв’язку між ОА та ОП, виявлення груп ризику, використання сучасних методів діагностики, цілеспрямована профілактика переломів сприятимуть поліпшенню якості життя пацієнтів.

**1.3. Участь жирової тканини в гормональній регуляції остео- і артрогенезу**

Вісцеральний жир, на відміну від підшкірного, розглядають як активну гормонопродукуючу тканину. Жирова тканина – не просто накопичувач жиру («акумулятор енергії»), вона є активним ауто-, пара- і ендокринним органом, який здатний синтезувати і секретувати в кровообіг різні біологічно активні сполуки пептидної і непептидної природи, що відіграють важливу роль в гомеостазі різних систем [164]. Адипоцити – функціональні одиниці жирової тканини, що є джерелом ФНП-*а*, інгібітора активатора плазміногену-1(ІАП-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), лептину, інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1), ангиотензиногену,трансформуючого ростового фактору-β1, лептину, апеліну та інших гормоноподібних речовин, які впливають на інсулінові рецептори, що призводить до розвитку ІР [28, 108].

Останнім часом значну увагу дослідників привертає адіпокін апелін, який є пробілком, що складається з 77 амінокислот. Його секретують у великих кількостях адіпоцити людей і мишей в стадії їх дозрівання [76]. Секреція апеліну відбувається і в інших органах – серці, легенях, нирках, травному тракті, мозоку, наднирниах, ендотелії і плазмі [54, 103, 227]. Він розщеплюється на кілька активних відмінних за довжиною пептидів – апелін 12, 13, 19 та 36. Ці ізоформи містять С-кінцеві фрагменти, які відповідають за рецепторні взаємодії і біологічні ефекти [75]. Фізіологічно активна форма – це апелін-36. Апелін є ендогенним лігандом апелінових (APJ) рецепторів, властивості якого подібні ефектам ліганда рецепторів ангіотензина-ІІ 1-го типу. Незважаючи на те, що апелін і APJ-рецептори широко експресуються в тканинах, його патофізіологічна дія залишається не з’ясованою [200].

Слід зазначити, що система «апелін – APJ-рецептори» може бути залучена до модуляції вільнорадикального окиснення в ендотелії та формуванні атеросклеротичних бляшок в серцевих судинах. Було встановлено, що у мишей з дефіцитом APJ-рецепторів та ApoЕ, що отримували їжу з високим вмістом холестерину, розміри атеросклеротичної бляшки були значно меншими, ніж в групі мишей з дефіцитом AроE без різниці по концентрації ХС [79]. Разом з тим показано зниження активності вільнорадикального окиснення та кількості гладком’язових судин у мишей з дефіцитом APJ-рецепторів та ApoЕ [56].

Найбільша секреція апеліну та рівень його в плазмі крові спостерігається у разі ожиріння, асоційованого з гіперінсулінемією [106]. У меншій мірі підвищення секреції апеліну детерміновано такими факторами, як маса жирової тканини або висококалорійна дієта. Секреція апеліну пригнічується при голодуванні і збільшується при подальшому прийомі їжі [105]. Нарешті показано, що інсулін безпосередньо регулює секрецію апеліна жировими клітинами мишей і людини. Вважається, що інсулін контролює в адипоцитах експресію генів, які відповідають за синтез апеліна [196]. У хворих з ожирінням відбувається підвищення в крові як рівню інсуліну, так і апеліну, причому ці параметри чітко корелюють між собою [42, 102]. Тобто, інсулін здатний контролювати секрецію апеліна і впливати на його метаболізм через опосередковані ефекти [41]. Апелін також діє як медіатор кардіоваскулярного контролю, включаючи кров’яний тиск і потік крові [248]. Він є одним з найсильніших відомих стимуляторів скорочення серця і відіграє роль в оновленні серцевої тканини [147]. Рівень апеліну підвищений в лівому шлуночку пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), а також у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки [172].

Деякі дослідники розглядають систему «апелін-APJ» в якості основного медіатора оксидативного стресу в різних тканинах. Встановлено, що у нокаут-мишей з двума «відключеними» генами – геном рецептора APJ і геном аполіпопротеїна Е (APJ (–/–) ApoE (–/–) ), які знаходились на високохолестериновій дієті, атеросклеротичні зміни були меншими, ніж у нокаут-мишей з одним «відключеним» геном (APJ(+/+) ApoE(–/–)), що частково пояснюється зменшенням окислювального стресу в судинній стінці [79, 202]. В іншому дослідженні при призначенні щурам дієти з високим вмістом жирів була виявлена пряма кореляція між експресією апеліну в жировій тканині і оксидативним стресом в печінці [67, 182]. Отримані дані дозволяють розглядати апелін в якості активного учасника патогенезу станів, які пов’язані не лише з ІР, МС та ожирінням, а й припускаються можливе його залучення до патофізіологічних процесів у печінці, особливо в механізмах розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

Було вивчено властивості апеліну-12 на ізольованому працюючому серці щура, яке перфузували розчином Кребса (РК) з 11 мМ глюкозою, та яке піддавали 35 хвилинній глобальної ішемії та 30 хвилинній реперфузії. Введення апеліну-12 покращувало відновлення коронарного кровообігу, скорочувальної і насосної функції серця при реперфузії [23, 186, 237]. Менш виражені пошкодження функції серця і клітинних мембран під впливом апеліну-12 були обумовлені кращим збереженням енергетичного обміну в ішемізованому серці, що свідчить про його кардіопротекторні властивоcті [17, 42]. Встановлена роль апеліну в судинному ураженні та в процесах неоваскулогенезу [129]. Відомо патогенетичне значення апеліну в розвитку легеневої гіпертензії [40].

Останнім часом апелін, поряд з еритропоетином, галектином-3, цистацином С, розглядають в якості маркеру прогноза та прогресування ХСН [235]. Так, у мишей внаслідок дефіциту апеліну спостерігається підсилення вазоконстрикторного ефекту на ангіотензин-ІІ в зв’язку з чим припускають, що даний ендогенний пептид приводить до контрегуляції ефектів ангіотензину-ІІ [92, 131].

Поодинокі дослідження свідчать про те, що рівень апеліну відображає ступінь тяжкості хронічної серцевої недостатності. Показано, що в разі зниження фракції викиду (ФВ) менше 25% рівень апеліну значно зменшувався, а при ФВ більше 45% – вміст даного показника був нормальним [13, 65]. Однак, не зважаючи на вже відомі ефекти ендогенного пептиду апеліну, до теперішнього часу остаточно не з’ясована його роль в розвитку та прогресуванні ОА на тлі ожиріння.

Метаболічні та біохімічні порушення, характерні для ожиріння, тісно пов’язані зі змінами при ОА [13, 161]. Однією з основних ланок патогенезу ОА є деструкція суглобового хряща [195]. Хрящ є спеціалізованою тканиною, що складається з матриксу і занурених у нього хондроцитів, які продукують протеоглікани і макромолекули колагену різних типів (переважно II), а також матриксні металлопротеінази (MMП) – ферменти, що каталізують деградацію колагену і протеогліканів. У нормі анаболічні і катаболічні процеси знаходяться в збалансованому стані, при ОА цей баланс порушується [96, 113].

При вивченні патогенезу ОА висунутою на цей час основною гіпотезою є концепція клітинної активації: при ОА в присутності апеліну відбувається підвищене руйнування хряща та зниження синтезу матриксу [27, 162]. Фактори зростання і цитокіни впливають на хондроцити через особливі сигнальні шляхи, що регулюють синтез ММП [120]. Зміни в мікрооточенні хондроцитів можуть порушувати процеси диференціювання та призводити до синтезу матрикса хряща недостатньо високої щільності.ОА розвивається, коли ферменти та субстанції, що викликають деградацію хряща (наприклад, протеази, цитокіни, субстанція Р, оксид азоту – NO), своєю дією переважують функції білків, відповідальних за збереження цілісності хряща (таких, як тканинний інгібітор ММП, кініногени, інгібітор-1 активатора плазміногена, TGF-β, IGF-1, IFNγ) [24, 53, 62]. При цьому знижується синтез протеогліканів, колагену II типу і підвищується синтез колагену I, III і X типів. Активація хондроцитів призводить, з одного боку, до погіршення синтезу повноцінних компонентів матриксу хряща, з іншого – до підвищеної експресії прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α), NO, циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), які беруть участь у деградації хряща [112, 144, 161, 166].

Анаболічна активність хондроцитів контролюється також інсуліноподібними ростовими факторами (ІФР), трансформуючим фактором зросту-β (TGF-β) та іншими метаболічно активними речовинами. Хондроцити мають рецептори до гормонів (тироксину, кортикостероїдам, соматотропіну, естрадіолу, тестостерону), дисбаланс яких в організмі призводить до зміни метаболізму хрящової тканини[180].

У 2010 році [HuP.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hu%20PF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20664951). et al. досліджували взаємозв’язок ОА з активністю деяких адипоцитокінів, а саме з апеліном. 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 [89]. Ці дані дозволяють припустити, що надлишок апеліну в сироватці крові може сприяти прогресуванню ОА [90].

Слід зазначити, що експресія одного з факторів ожиріння – апеліну – модулюється запальними медіаторами, такими як ФНП-α, ІЛ-6 та інтерферон, тобто рівень апеліну корелює з маркерами запалення. Можливо, зміни апеліну в крові є відповіддю на запалення та компенсаторним механізмом при дисметаболічних порушеннях [64, 155].

Таким чином, метаболічні та біохімічні порушення, характерні для ожиріння, тісно пов’язані зі змінами при ОА та можуть сприяти його розвитку та прогресуванню.

**1.4. Роль поліморфізму генів у формуванні остеопенічних станів у пацієнтів на остеоартроз**

Основні напрямки генетичних досліджень в області ОА були зосереджені головним чином на вивченні генів-кандидатів, що мають відношення до кісткового метаболізму [158]. Протягом десятиліть активно вивчається роль гена, що кодує рецептор вітаміну D (VDR). VDR є медіатором дії гормонально-активної форми вітаміна D3 (1,25 (OH)2D3), яка здійснюється шляхом модуляції транскрипції генів-мішеней.Також VDR був представлений як один з генів-кандидатів генетичного контролю підтримки достатньої кісткової маси [189]. 1,25 (OH)2D3 взаємодіє з VDR в остеобластах, стимулюючи експресію ліганду рецептора-активатора ядерного фактора NF-kB, який, у свою чергу, взаємодіє з рецептором-активатором ядерного фактора NF-kB, індукуючи трансформацію незрілих моноцитів у зрілі остеокласти, що розчиняють матрикс і мобілізують кальцій та інші мінерали з кісткової тканини [86].

Проведені раніше дослідження показали, що 1,25 (OH)2D3 є стероїдним гормоном і його кінцева точка докладання безпосередньо пов'язана з генетично детермінованими властивостями рецептора вітаміну D [25,80]. VDR виявлено 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 того, що біологічна дія 1,25 (OH)2D3 виходить за рамки гомеостазу кальцію і фосфору і відіграє ключову роль в клітинній проліферації і диференціюванні [143, 244]. Гормонально-активна форма вітаміну D підвищує всмоктування кальцію та фосфору в кишківнику до 40 та 80 % відповідно [81, 238, 239]. Разом з тим, під контролем вітаміну D знаходиться і процес мобілізації кальцію з кісткової тканини, що необхідно для створення оптимальних умов його зростання. Обмін кальцію і фосфатів регулюється не тільки вітаміном D, але також самим рівнем іонізованого кальцію, паратиреоїдним гормоном (ПТГ) і кальцітоніном [87].

Найбільшу увагу дослідників було сфокусовано на поліморфізмі VDR, виявленому за допомогою рестриктаз BsmI, ApaI, TaqI і FokI. В цілому проведено одинадцять епідеміологічних досліджень про зв'язок поліморфізму VDR і ризику малотравматичних переломів. У шести з них було показано, що генотип VDR пов'язано з підвищеним ризиком переломів, в тому числі – стегна і хребта [74, 176].

Згідно з даними літератури останніх років з’явилися дані про те, що вітамін D бере участь у метаболізмі не тільки кісткової, а й хрящової тканини. Вітамін D стимулює синтез протеоглікану хондроцитами, модулює активність ММП, що беруть участь у руйнуванні хряща. Так, зниження рівня 24, 25- і 1,25-вітаміну D асоціюється зі збільшенням активності ММП, а його нормальний рівень знижує активність цих ферментів in vitro [9, 63].

Отримані дані про зв'язок VDR-поліморфізму з ризиком схильності до ОА колінних суглобів. Показано, що серед хворих на ОА відбувається збільшення осіб з ВВ і bb генотипами в порівнянні з контрольною групою, де зафіксовано зниження частоти генотипу Вb. Попередній аналіз ренгенологічних ознак ступеня тяжкості гонартрозу узгоджується із захисною функцією генотипу Вb: хворі-носії цього генотипу мали мінімальні розміри остеофитів стегна і мінімальне звуження щілини колінних суглобів [47, 115, 117, 130].

Наведені дані щодо взаємозв’язку поліморфізму гена VDR з такими захворюваннями як ЦД, ОА, псоріаз, серцево-судинні захворювання та новоутворювання [193, 201, 204]. Однак, не з’ясованим залишається взаємозв’язок поліморфізму гена VDR з розвитком ОА на тлі ожиріння.

Одним з шляхів розвитку схильності до ОА є лактозна непереносимість (ЛН), при який, внаслідок відсутності кишкової лактази, лактоза не можебути розщеплена до глюкози и галактози [123, 133, 233]. Дослідження поліморфізму -13910 С/T гену лактази (LPH, або LCT) має діагностичне і прогностичне значення, що дає змогу визначити лактозну непереносимість і передбачити її розвиток [12, 153]. Ген LPH (LCT) кодує амінокислотну послідовність ферменту лактази. Цей фермент синтезує тонкий кишечник і він бере участь у розщепленні лактози. Поліморфізм цього гену впливає на вироблення лактази. При цьому нормальний варіант поліморфізму (СС) пов’язаний зі зниженням синтезу лактази, а мутантний варіант (ТТ) – зі збереженням лактазної активності у дорослому віці. Таким чином, гомозиготні носії варіанту С нездатні до засвоєння лактози (рівень синтезу мРНК гену лактази у них знижений до 2-22%); гомозиготні носії варіанту ТТ легко засвоюють лактозу [30, 61, 107].

Поширеність ЛН у дорослих варіює залежно від регіону: від 3% – у Данії та Фінляндії, до 16% – у Швейцарії; у Німеччині ЛН діагностовано у 18% осіб, в Австрії – 20-25%, Англії – 20-30%, Франції – 42%, 50-60% – у Греції, Іспанії та Італії, більше 75% – у Туреччині, в країнах Південно-Східної Азії, серед афроамериканців США – 80-100%; у Європейській частині Росії – 16-18%. ЛН у дорослих євреїв-ашкеназі реєструється у 70-80% випадків [127, 171, 177, 229]. Тобто чим південніше ареал проживання популяції, тим частіше зустрічається генетичний варіант СС поліморфізму - 13910 T>C гена лактази (LCT). Таким чином пояснюється відсутність у кухні південних народів страв зі свіжого молока [110, 249]. Такий взаємозв’язок пояснюється порушенням в метаболізмі кальцію внаслідок зменшення толерантності до лактози [94]. В тойже час для гетерозиготів ЛН не характерна [93, 152].

Непереносимість лактози через наявність алельного варіанту СС поліморфізму -13910 Т/С гена LCT і неусвідомлене прагнення до відмови від молочних продуктів, що викликають спучування, спазми та діарею, призводить до значного зменшення кісткової маси і 2-5-кратного збільшення ризику переломів у літніх людей [46, 191, 214].

У жителів Північної Європи, у яких виявлена непереносимість лактози, вона зазвичай розвивається після 20 років [128]. Поширеність ЛН в Росії варіюється в залежності від регіону. Деякі дослідження підтверджують, що, зокрема, на Півночі схильність до ЛН можуть мати до 35% жителів [101]. При виявленні у пацієнта перелічених вище поліморфізмів слід приділити увагу дієті, балансу вітаміну D і кальцію, оздоровчим програмам із застосуванням раціональних режимів природної та апаратної інсоляції. Є дані, що для африканських популяцій даний поліморфізм сильніше асоційований з ЛН, ніж -13910 С>Т поліморфізм [134, 175, 211].

Одним з шляхів розвитку схильності до ОП є поліморфізм фарнезіл-дифосфатсинтази **(**FDPS) [126, 139]. 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 в синтезі холестеролу та провокує апоптоз остеобластів. Генетичні відмінності в гені FDPS сприяють зниженню кісткової маси, зменшенню щільності кісток, особливо у жінок в період менопаузи, а також в пубертатний період. Мінорний алель С зв’язано зі зниженням експресії FDPS. Наявність генотипу СС призводить до більш високої активності остеобластів під час нарощування кісткової маси [118]. Вивчений поліморфізм гена FDPS може впливати на експресію гена і рівні ферменту протягом всього життя, як в період накопичення кісткової маси, найбільший рівень якої приходить на юнацький вік (від 18 до 25 років), так і в період її втрати, яка найбільш виражена у жінок в постменопаузі [168]. У носіїв генотипів з алелем С в кістковій тканині може спостерігатися висока активність остеокластів в постменопаузі, що призводить до високої резорбції кістки і низькою МЩКТ [225].

Декілька проведених досліджень показало, що амінобісфосфонати специфічно інгібують білки внутрішньоклітинного мевалонатного шляху [21, 150]. Мевалонатний шлях – біосинтетичний шлях, що веде до утворення терпенів і стероїдів [230]. FDPS – ключовий білок мевалонатного шляху, необхідний для модифікації різних важливих сигнальних білків остеокластів, таких як малі гуанозинтрифосфат-фази, і він же є мішенню для деяких амінобісфосфонатов [44, 51, 142]. Таким чином, алельні варіанти гена FDPS можуть пояснювати різну ефективність лікування амінобісфосфонатами.

F.Marini et al. встановили вплив поліморфізму гена FDPS на результати лікування амінобісфосфонатами у 234 жінок з постменопаузальним ОП з Данії. Досліджувався поліморфізм rs2297480 гена FDPS, в ході якого було доведено, що він представлений наступними генотипами: АА = 135 (57,7%), АС = 86 (36,8%) і СС = 13 (5,6%). Автори довели, що поліморфізм гена FDPS ніяк не чинив вплив на вихідні рівні МЩКТ ні в поперековому відділі хребта, ні в шийці стегнової кістки, але оказував вплив на результати лікування. Так, після 2-х років лікування амінобісфосфонатами приріст МЩКТ в поперековому відділі хребта і в шийці стегнової кістки був нижче у пацієнток з генотипом СС в порівнянні з двома іншими генотипами: АС і АА [121, 122, 125].

Таким чином, сукупний перебіг ОА та ожиріння потребує вирішення завдань, які могли допомогти встановити прогностично-діагностичне значення поліморфізму генів LCT, FDPS та VDR у осіб молодого віку, дослідити взаємозв’язки між цими генетичними факторами та вмістом апеліну, та розробити алгоритм прогнозування ризику розвитку порушень СФСКТ у цих пацієнтів.

**Розділ 2**

**Матеріали та методи досліджень**

Дисертаційна робота виконана на кафедрі загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету (ХНМУ). Для вирішення поставлених задач, у відповідності до основної мети, в дослідженні прийняти участь 96 пацієнтів у віці 35,54±0,91 роки з верифікованим діагнозом ОА, що перебігав на тлі ожиріння. Статевий розподіл відповідав переважанню жінок – 72 особи (75%) проти 24 пацієнтів (25%). Обстеження хворих відбувалося на етапі стаціонарного та амбулаторного нагляду – у відділеннях ННМК «Університетська клініка» ХНМУ та Державній установі «Інститут патології хрепта та суглобів ім. М.І. Сітенка НАМН України». Контрольну групу склало 96 практично здорових осіб аналогічної статі та віку, які були відібрані за принципом «копі-пари». До групи співставлення увійшло 18 осіб з ізольованим ОА аналогічної вікової категорії із реципрокним статевим розподілом, що дало змогу порівнювати отримані результати. Ці обидві групи склали співробітники АК «Харківобленерго», яким було запропонована участь у клінічному дослідженні підчас проходження профогляду.

Верифікація клінічного діагнозу проводилась за оцінкою скарг хворих, даних анамнезу, клінічної картини захворювання, лабораторних показників (загальноклінічних) та інструментальних методів (рентгенографія) дослідження. Наявність ОА встановлювалась на підставі наказу МОЗ від 12.10.2006 р. «Про надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом», уніфікованих діагностичних критеріїв Асоціації ревматологів України (2004) та критеріїв, запропонованих Американською колегією ревматологів (ACR 1986 р.) та EULAR 2010 р. перегляду [1, 6, 7, 85]. Рентгенологічну стадію ОА визначали за Kellgren & Lawrence: 0 – відсутність рентгенологічних ознак; I – сумнівні рентгенологічні ознаки (асиметричне звуження міжсуглобової щілини); II – мінімальні зміни (незначне звуження міжсуглобової щілини, поодинокі остеофіти); III – помірні прояви (помірне звуження міжсуглобової щілини, множинні остеофіти); IV – значні зміни (суглобова щілина не візуалізується, наявність грубих остеофітів) [100].

Для клінічної оцінки функціонального стану опорно-рухового апарату нами використовувалися такі тести: WOMAC (Western Ontario and McMaster University) за шкалою ВАШ від 0 до 100 мм, який визначали за допомогою опитувальника для самостійної оцінки пацієнтом вираженості болю у спокої та при ходінні (5 запитань), вираженості і тривалості скутості (2 запитання), функціональної недостатності у повсякденній діяльності (17 запитань); індекс Лекена – показник оцінки тяжкості перебігу гонартрозу та коксартрозу – визначали за допомогою опитувальника для самостійної оцінки пацієнтом болі або дискомфорту (5 питань), максимальної дистанції ходьби без болі (2 питання), щоденної активності (4 питання) ⦋26⦌.

Наявність ожиріння визначали за загальноприйнятими антропометричними показниками критеріїв International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.). Антропометричними критеріями ожиріння вважався індекс Кетлє, або індекс маси тіла (ІМТ) – величина, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси людини та її зросту. ІМТ обчислювали за формулою:

ІМТ = вага (кг)/зріст (м)2 і вимірюється в кг/м2.

Лабораторні (біохімічні та генетичні) дослідження було виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (ЦНДЛ) ХНМУ. Науково-дослідна діяльність лабораторії акредитована вищими атестаційними комісіями МОЗ України.

Кількісне визначення вмісту апеліну-13 в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом (ІФА) з використанням комерційних тест-систем виробництва фірми «Human» (Німеччина) відповідно до наданої до набору інструкції на ІФА-аналізаторі «Labline-90» (Австрія) Людський Апелін-13 (з экстракцією), (AP13 кат. номер S-1416). Діапазон анализа: 1PG / мл-24pg / мл 96 визначень.

Проведення методики ELISA базується на сендвіч-технології, яка характеризується подвійним зв'язуванням біотін-мечених антитіл з досліджуваним аналізом [59, 104]. Набір реактивів – сертифікований для наукових досліджень та відповідає вимогам нової європейської директиви (CE) та правилам GMP [2].

*Метод визначення апеліну-13.* Ген апеліну кодує препротеїн з 77 амінокислот та є сигнальним пептидом в N-кінцевій зоні. Після транслокації до ендоплазматичного ретикулуму та відокремлення сигнального пептида пропротеїн з 55 амінокислотних залишків здатен генерувати кілька активних пептидних фрагментів, зокрема i апелін-13 з розташуванням у локусах 65-77 [132, 167]. Для визначення рівню апеліну в спеціальні лунки мікропланшетів, які входять до складу набору, додавали по 50 мкл стандартів. В інші лунки додавали по 40 мкл розчину для розведення і 10 мкл досліджуваної проби. Через 15 хв. проби підлягали спектро-фотометії при довжині хвилі 450 нм. Рівень АП-13 визначали по калібрувальній кривій, яку будували паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі. Кількість АП-13 визначали в пікограмах в мілілітрі сироватки (пг/мл).

Дослідження рівня людського рецептора вітаміну D (VDR), рівня лактази (LСТ) та рівня фарнезіл-дифосфатсинтази людини (FDPS) в сироватці крові пацієнтів проводили методом ІФА з використанням комерційних тест-систем «Human VDR ELISA KIT», «Human LСТ ELISA KIT» та «Human FDPS ELISA KIT» виробництва фірми «Human» (Німеччина).

В спеціальні лунки мікропланшетів, які входить до складу набору, додавали по 50 мкл стандартів. В інші лунки додавали по 40 мкл розчину для розведення і 10 мкл досліджуваної проби. Мікропланшети інкубували 30 хв. при to = 37oC. Потім лунки 5 разів промивали спеціальним буфером і в кожну лунку додавали по 50 мкл кон'югату-HRP. Інкубували 30 хв. при to = 37oC. Після цього всі лунки ще 5 разів промивали буфером. У кожну лунку додавали по 50 мкл хромогенного розчину А і по 50 мкл хромогенного розчину В. Інкубували 10 хв. при to = 37oC. Потім реакцію зупиняли додаванням в кожну лунку по 50 мкл стоп-реагенту. Через 15 хв. проводили спектро-фотометрію при довжині хвилі 450 нм. Рівень VDR, LCT та FDPS визначали по калібрувальній кривій, яку будували паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі. Кількість VDR вимірювали в пікограмах у мілілітрі сироватки (пг/мл). Кількість LСТ вимірювали в одиницях у літрі сироватки (Е/л). Кількість FDPS вимірювали в нанограмах в літрі сироватки (нг/л).

*Визначення поліморфізму генів* проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі "Rotor-Gene 6000" (Австралія) в режимі реального часу. Принцип ПЛР полягає в ферментативному отриманні великої кількості копій (ампліфікації) досліджуваних фрагментів ДНК шляхом повторних циклів реплікації і денатурації (поділу ланцюга ДНК на окремі нитки). До аналізованого зразку ДНК додавали надлишок синтетичних олігонуклеотидів-праймерів, та в процесі реакції ефективно ампліфікували тільки ту послідовність ДНК, яка обмежена праймерами. При цьому відбувалося копіювання тільки досліджуваної ділянки ДНК, оскільки тільки ця ділянка відповідає заданим умовам, і тільки в тому випадку, якщо вона присутня в досліджуваному зразку.

Ампліфікатор «Rotor-Gene» – є програмований термостат, пов'язаний з оптичною системою детекції флюоресцентного сигналу по 5 каналах через дно пробірки. Система дозволяє визначати наявність продуктів ПЛР і реєструвати сигнали від зразків по заданих каналах в кожному циклі.

Виділення ДНК з лейкоцитів периферичної крові. Кров брали з ліктьової вени вранці натщесерце, поміщали в пробірку типу Еппендорфф місткістю 1,5-2,0 мл, оброблену антикоагулянтом [етилендіамін-тетрауксусною кислотою](https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwishPvky4DRAhWK2ywKHQNeAIwQFggcMAA&url=https%3A%2F%2Fru.wikipedia.org%2Fwiki%2F%25D0%25AD%25D1%2582%25D0%25B8%25D0%25BB%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B4%25D0%25B8%25D0%25B0%25D0%25BC%25D0%25B8%25D0%25BD%25D1%2582%25D0%25B5%25D1%2582%25D1%2580%25D0%25B0%25D1%2583%25D0%25BA%25D1%2581%25D1%2583%25D1%2581%25D0%25BD%25D0%25B0%25D1%258F_%25D0%25BA%25D0%25B8%25D1%2581%25D0%25BB%25D0%25BE%25D1%2582%25D0%25B0&usg=AFQjCNH1hTSOZdoGAGDrUG2lf-itcsatDQ&sig2=-GOUI7JV5aBIBAypfL_qNg) (ЕДТА). Проби зберігали при t0 -200С протягом 6 міс.ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові за допомогою спеціальних наборів «ДНК-ЕКСПРЕС-кров» виробництва фірми «Літех» (Росія). Для виділення ДНК пробірки розморожували при кімнатній температурі (не менше 30 хв.). До 200 мкл крові додавали 200 мкл реактиву «ДНК-ЕКСПРЕС-кров», ретельно перемішували на вортексі і поміщали в сухоповітряний термостат, попередньо прогрітий до 990С. При цій температурі прогрівали 15 хв. Після цього проби центрифугували 2 хв. у високошвидкісний центрифузі при 14000 об/хв при кімнатній температурі. Отриманий супернатант відбирали в сухі чисті пробірки типу Еппендорфф і використовували в якості досліджуваного зразка ДНК. Отриману таким чином ДНК можна зберігати при температурі -18-200С протягом 1 року.

Визначення поліморфізму генів виконано з використанням системи «SNP-експерс», що базується на комплекті реагентів для виявлення мутацій у геномі людини. Зокрема, аналіз включав дослідження геномної ДНК людини, виділеної з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров». Виділеною ДНК паралельно виконувалися дві реакції ампліфікації з двома парами алель-специфічних праймерів. Результати досліджень дозволяли визначити одну з трьох геномних ситуацій: гомозигота по алелі 1 (до позиції заміни гена), гомозигота по алелі 2 (після позиції заміни гена), або гетерозигота.

Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів в геномі людини проводилос за допомогою наборів: VDRBsmlc.IVS7 G>A. Мутація рецептора вітаміну D, LCT МСМ-6 (-13910T/C) «Лактазна недостатність» та FDPS c.IVS1 T-99G «Мутація фарнезіл-дифосфатсинтази (інтрон 1)».

Хід визначення: з компонентів комплекту готували 2 робочі суміші: з реакційною сумішшю алель 1 і з реакційною сумішшю алель 2. Робочі суміші реагентів для ампліфікації готували з розрахунку на 1 пробу: 17,5 мкл розчинника; 2,5 мкл реакційної суміші; 0,2 мкл спеціального барвника; 0,2 мкл Taq-полімерази. Для кожної проби готувалися 2 пробірки: алель 1 і 2.

В спеціальні пробірки для проведення ампліфікації місткістю 0,2 мл додавали по 20 мкл відповідної робочої ампліфікаційної суміші і вносили по 5 мкл зразка ДНК в пробірку з робочою ампліфікаціонною сумішшю аллель 1 і в пробірку з робочою ампліфікаціонною сумішшю аллель 2. У всі пробірки додавали по 15 мкл мінерального масла. До кожної ампліфікаціонної суміші (алель 1 і алель 2) ставили позитивний і негативний контролі (табл. 2.1):

Таблиця 2.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Реакційна суміш  Алель 1 | Реакційна суміш  Алель 2 | Інтерпретація результату |
| **+** | **–** | гомозигота по алелі 1 |
| **+** | **+** | гетерозигота |
| **–** | **+** | гомозигота по алелі 2 |

Всі підготовлені проби переносили в програмований ампліфікатор і проводили ампліфікацію за наступною програмою (табл. 2.2):

Таблиця 2.2

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Програма ампліфікаціїдля “RotorGene 6000” | | | | |
| Крок | Т, оС | Час | Детекція | Кількість циклів |
| Розігрів | 93оС | 60 сек | Без | 1 |
| Цикл 1 | 94 оС | 10 сек | Без | 35 |
| 62 оС | 20 сек | Канал Green |
| 78 оС | 10 сек | Без |
| Цикл 2 | 72 оС | 60сек | Без | 1 |

Детекція продуктів ампліфікації здійснювалася приладом автоматично в кожному циклі ампліфікації. На підставі цих даних програма, яка управляє, будує криві накопичення флуоресцентного сигналу по кожному із зразків. По завершенню тесту проводять інтерпретацію отриманих результатів. При інтерпретації результатів важливо пам’ятати, що у даних аналізах не буває слабопозитивних проб.

*Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів в геномі людини за допомогою набору VDRBsmlc.IVS7 G>A«Мутація рецептора вітаміна D».*

Дослідження гена рецепторів вітаміну D (VDR; міжнародний код поліморфізму – rs1544410), зокрема його поліморфізму G63980A, алелі b/B (заміщення нуклеотиду гуаніну на аденін в некодованій зоні гена з модифікацією BsmI-рестрикційного сайту). Відомо, що частота мутантного варіанту цього гена однаково часто реєструється у осіб різної статі та коливається у межах 30-40%, що визначається аутосомно-домінантним типом спадкування цієї мутації, а для розвитку патології достатньо успадкування одного мутантного варіанта гена, принаймні від одного із батьків, що формує 50,0% ризик патології [187]. Серед функцій гена – кодування рецепторів, які зв`язують вітамін D3 (кальцитріол) та, в свою чергу, регулюють активність генів мінерального метаболізму і секрецію паращитоподібного гормону, контролюючи гомеостаз кальцію i фосфору.

Прояви молекулярно-метаболічних ефектів мутації гена rs1544410: при його локусі на алелі В має місце підвищений рівень продукції рецептора, що визначає зниження у крові рівня паращитоподібного гормону з одночасним підвищенням ризику переломів незалежно від МЩКТ; окремим негативним ефектом вищеозначеної локалізації гена є відсутність ефективності корекції метаболізму вітаміну D3 [15].

Доведено, що характерними проявами мутації гена rs1544410 є вплив наявності алеля В на формування високого ризику переломів вертебральної та невертебральної локалізації; у разі наявності двох копій алелі b (гомозиготи), унаслідок підвищеного рівня паращитоподібного гормону у осіб жіночої статі може розвиватися спорадичний первинний гіперпаратироідізм (ПГПТ).

Показаннями до проведення дослідження є наявність ОП, повторних переломів кісток, гіперпаратироідізм в анамнезі пацієнта чи його родичів, визначення показань до прийому вітаміну D3[203]**.**

Зі зразками виділеної ДНК паралельно проводили дві реакції ампліфікації – з двома парами аллель-специфічних праймерів. Результати аналізу дозволяють дати три типи висновків: гомозигота по алелі 1 (bb), гетерозигота (Bb) і гомозигота по алелі 2 (BB) [135].

Можливі генотипи та інтерпретація результатів:

* bb – у гомозиготному стані по алелі 1є ризик розвитку ПГПТ; також доведено, що даний поліморфізм впливає на ефективність антирезорбтивної терапії у постменопаузі [145];
* Bb – у гетерозиготному стані збільшує ризик переломів в 1,5 рази;
* BB – у гомозиготному стані по алелі 2 значно збільшує ризик переломів у будь-якому віці [68].

*Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів в геномі людини за допомогою набору LCTМСМ6 -13910T/C «Лактазна недостатність»*

Ген LCT кодує білок лактазу – фермент, який має лактазную і флорізінгідролазную активності. Недостатність лактази обумовлена зниженням транскрипції гена LCT, що кодує фермент. У безпосередній близькості з геном LCT розташовується ген МСМ-6, що впливає на характер експресії гена лактази. Доведено, що заміна цитозину (С) на тимін (Т) в 13-м інтроні гена МСМ-6, що підвищує експресію гена лактази. Носії основної алелі С характеризуються зниженням рівня лактази в дорослому віці, тобто ЛН. Носії мінорного алеля Т, навпаки, можуть засвоювати лактозу, і ця здатність не втрачається з часом.

Генетичний маркер -13910 T/C.

Дослідження гена лактази (LPH, LAC, LCT, лактаза-флоризин гидролаза; міжнародний код поліморфізму – rs4988235), зокрема його поліморфізму -13910 T/C (заміщення нуклеотиду цитозина (C) на тімін в регуляторній зоні гена). Відомо, що частота мутантного варіанту цього гена однаково часто реєструється у осіб різної статі та коливається у межах 22-28%, що визначається аутосомно-домінантним типом спадкування цієї мутації, а для розвитку патології достатньо успадкування одного мутантного варіанта гена, принаймні від одного з батьків, що формує 50,0% ризику. Серед функцій гена – кодування ферменту лактази, яка у осіб дитячого віку в тонкому кишківнику розщеплює молочний цукор та лактозу на глюкозу i галактозу. В нормі, активність фермента зменшується з віком, що проявляється у осіб старшого віку ЛН (клінічно – гостра діарея при вживанні молока) [140].

Прояви молекулярно-метаболічних ефектів мутації гена: при варіанті -13910T рівень продукції ферменту постійно високий, саме тому у зрілому віці зберігається здатність перетравлювати лактозу; при варіанті -13910С активність лактази поступово знижується з віком, унаслідок чого пацієнти вимушені відмовлятися від вживання молока, що формує вторинну недостатність кальцію та може призводити до зростання ризику ОП та переломів [4]. Доведено, що характерними проявами мутації гена лактази (зокрема, варіанту -13910С) є зниження щільності кісткової тканини, зростання ризику ОП i переломів у зрілому віці [173]. Показаннями до проведення дослідження є наявність ОП, повторних переломів кісток в анамнезі пацієнта чи його родичів [12]**.**

Можливі генотипи та інтерпретація результатів:

- ТТ – генотип, пов'язаний з нормальною переносимістю лактози у дорослхих;

- СТ – генотип, пов'язаний з варіабельності рівнем активності лактази, ризиком розвитку вторинної ЛН;

- СС – генотип, пов'язаний з непереносимістю лактози у дорослих [14].

Із зразками виділеної ДНК паралельно проводили дві реакції ампліфікації – з двома парами аллель-специфічних праймерів. Результати аналізу дозволяють дати три типи висновків: гомозигота по алелі 1 (СС), гетерозигота (СТ) і гомозигота по алелі 2 (ТТ) [251].

*Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів в геномі людини за допомогою набору FDPS c.IVS1 T-99G «Мутація фарнезіл-дифосфат синтази (інтрон 1)».*

Міжнародний код поліморфізму – rs2297480), зокрема його поліморфізму А/С. Відомо, що дифосфати є потенційними інгібіторами активності остеобластів – клітин, що порушують кісткову тканину при її перебудові. Остеокласти знижують швидкість кісткового метаболізму, сприяють збільшенню маси кісткової тканини та її мінералізації [178]. Дифосфати, що містять азот, інгібують фермент фарнезіл-дифосфатсинтазу (FDPS), яка відіграє значну роль у синтезі холестирола, що призводить до уповільнення синтезу стерину в остеокластах та провокує їх апоптоз. Таким чином, активність FDPS може впливати на зниження кісткової маси через зміну активності остеокластів [122].

Із зразками виділеної ДНК паралельно проводили дві реакції ампліфікації – з двома парами аллель-специфічних праймерів. Результати аналізу дозволяють дати три типи висновків: гомозигота по алелі 1 (АА), гетерозигота (АС) і гомозигота по алелі 2 (СС).

Можливі генотипи та інтерпретація результатів:

- АА – наявність генотипу АА за даними літератури достовірно має більш виражену динамику МЩКТ [223];

- АС – наявність генотипу АС призводить до більш високої активності остеобластів під час нарощування кісткової маси [118];

- СС – наявність генотипу СС також призводить до більш високої активності остеобластів під час нарощування кісткової маси; у жінок-носіїв алелі C в літньому віці на 3-7% знижується кісткова маса, при цьому не спостерігається зміни біохімічних маркерів кісткової резорбції [116].

*Загальновизнаний метод діагностики ОП* – *це двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DЕXA)*, яка проводилася на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). Даний метод дає можливість оцінити різний стан кісткової тканини в нормі, виявити початкові прояви змін – остеопенію або виражені порушення – ОП. Вимірювання МЩКТ проводили в трьох ділянках скелета – поперековому відділі хребта, проксимальному відділі стегнової кістки і кістках передпліччя.

Рентгенівське випромінювання апарату DЕXA вкрай низьке (0,03 мЗв на 1 скан), що не потребує при роботі оператора на приладі спеціальних заходів щодо радіаційної безпеки [242].

У кісткових денситометрах DЕХА закладена уніфікована нормативна база даних Національного оглядового дослідження по здоров'ю і харчуванню III (NHANES III). Референтна база розроблена для жінок і чоловіків європеоїдної раси та інших етнічних груп і включає дані для порівняльного аналізу показників МЩКТ по Т- і Z-критеріям.

Т-критерій – це показник, який характеризує кількість стандартних відхилень у порівнянні з піком кісткової маси, тобто із середнім значенням для того віку, в якому МЩКТ в даній ділянці скелета досягає максимуму. Зниження цього критерію відбувається зі зниженням кісткової маси при збільшенні віку.

Z-критерій – це порівняння з віковою нормою, тобто із середнім значенням для даного віку. Результат порівняння представлений як стандартне відхилення (SD) від відповідної норми. Згідно з рекомендаціями ВООЗ у жінок і чоловіків у віці від 50 років і старше використовується Т-критерій, а молодше 50 років – Z-критерій. Використання T-критерію можливо і у жінок в період пременопаузи. У межах норми знаходяться значення, що не перевищують +2,5 SD і не нижче -1 SD, значення менше -1 SD, але більше -2,5 SD відповідають остеопенії. Показники нижче -2,5 SD визначають як остеопороз; значення менше -2,5 SD при наявності хоча б одного перелому хребця або низькоенергетичного перелому шийки стегна класифікують як тяжкий ОП. Відповідно до прийнятих стандартів МЩКТ обчислюється з точністю до 0,001 г/см2, а Т-критерій – до 0,1. Похибка при визначенні МЩКТ на кісткових денситометрах (Explorer, Discovery та інших аналогічних приладах) становить 1%. Відповідно до рекомендацій ISСD для діагностики ОП необхідно проводити вимірювання МЩКТ в двох ділянках скелета (поперековому відділі хребта і проксимальному відділі стегнової кістки) [257, 258]. При встановленні діагнозу ОП можна керуватися зниженням мінеральної щільності кістки навіть в одному з досліджених ділянок – сегменті поперекових хребців (LI-LIV), шийці стегнової кістки або в усіх структурах проксимального відділу стегнової кістки. У пацієнтів з ендокринною патологією додатково оцінюють передпліччя. Зазвичай, після первинного обстеження пацієнта на кістковому денситометрі на основі клінічних даних після постановки діагнозу (остеопенія або остеопороз) і прийняття лікарем рішення про необхідність антиостеопоротичної терапії, повторне обстеження призначається через 6 місяців для оцінки ефективності лікування.

Первинний масив даних було сформовано в програмі Microsoft Office Excel 2007. Статистичну обробку результатів вимірювань здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою ліцензійного програмного забезпечення Stata 12.1.

*Для оцінки статистичної достовірності* відмінностей між середніми значеннями параметрів у порівнюваних групах спочатку проводили аналіз розподілу досліджуваних показників за допомогою W-критерію Шапіро-Уілка, а однорідність дисперсій – критерієм Левена. Оскільки отримані результати виявилися нормально розподіленими, було розраховувано середнє значення та стандартне відхилення. Для оцінки ступеня взаємозв’язку між парами незалежних якісних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона.

Усі методи аналізу та розраховані показники оцінювались при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5% (р<0,05), та рівня похибки другого роду (β) не вище 20% (потужність досліджень не менше 80%, очікуваний розмір ефективності – 40%).

Для оцінки статистичної достовірності відмінностей між середніми значеннями параметрів в умовах нормального розподілу використовували t-тест. Рівень статистичної значимості приймався не нижче 95% (p<0,05) [219].

**Розділ 3**

**загальна характеристика хворих**

Для вирішення поставлених задач у дослідженні прийняли участь 96 пацієнтів (основна група) з верифікованим діагнозом ОА, що перебігав на тлі ожиріння, серед них 24 чоловіки (25%) та 72 жінки (75%) у віці від 21 до 45 років (середній вік 35,54±0,9 років). Контрольну групу склали 96 практично здорових осіб, які були відібрані за принципом «копі-пари». До групи порівняння увійшло 18 осіб з ізольованим ОА аналогічної вікової категорії із реципрокним статевим розподілом. Верифікація діагнозу проводилась за оцінкою скарг, анамнестичних даних (давність захворювання, супутня патологія, наявність ОА або схильність до переломів у близьких родичів та інше), клінічної картини, лабораторних показників та інструментальних методів дослідження (рентгенографія уражених суглобів, DЕХА).

Наявність ОА встановлювалась на підставі наказу МОЗ України від 12.10.2006 року «Про надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом», уніфікованих діагностичних критеріїв Асоціації ревматологів України (2004), критеріїв Американської колегії ревматологів (ACR 1986 р.) та EULAR 2010 р. перегляду [1, 6, 7, 85].

При оцінці скарг пацієнта враховувалися наступні клінічні прояви:

1. Дискомфорт (біль) у суглобах: а) локалізація (колінних, кульшових, променезап’ясткових, гомілковостопних, суглобах стоп, кистей (дистальних міжфалангових, проксимальних міжфалангових, п'ястно-фалангових, зап’ястно-п'ясткових); б) інтенсивність (низька, помірна, сильна, дуже сильна); в) періодичність (періодичні, постійні); г) початок (раптовий, поступовий); ґ) характеристика (виникає при рухах, в спокої, вночі при зміні положення тіла, в другій половині ночі, посилюється в положенні стоячи, при навантаженні, зменшується в спокої/при прийомі анальгетиків); д) тривалість.
2. Скутість суглобів: а) ранкова (менше 30 хвилин, більше 30 хвилин); б) скутість у більш пізній час.
3. Крепітація при активних рухах.
4. Обмеження рухливості.

При проведенні об'єктивного обстеження враховувались наступні ознаки: а) припухлість, згладженість контурів суглобів; б) деформація, дефігурація суглобів; в) м'язові атрофії; г) патологічне встановлення/ вкорочення кінцівки; ґ)зміна ходи; д) хворобливість суглобів при пальпації; е) крепітація / хрускіт у суглобах; є) зниження тонусу м'язів; ж) обмеження активних рухів в суглобах (згинання, розгинання, приведення, відведення, внутрішня ротація, зовнішня ротація); з) обмеження пасивних рухів в суглобах (згинання, розгинання, приведення, відведення, внутрішня ротація, зовнішня ротація); и) індекс WOMAC; і) індекс Лекена; ї) функціональна недостатність суглобів (ФНС): І ступінь порушення функції суглоба (ФНС-І), ІІ ступінь порушення функції суглоба (ФНС-ІІ), ІІІ ступінь порушення функції суглоба (ФНС-ІІІ), ІV ступінь порушення функції суглоба (ФНС-ІV); й) зріст, вага, ІМТ.

Обстеження хворих проводили за єдиною програмою з використанням формалізованих карт хвороби та амбулаторних карт.

Критерії включення у дослідження: 1. Остеоартроз (ОА). 2. НМТ (ІМТ – 25-29,9 кг/м2), ожиріння І ступеня (ІМТ – 30-34,9 кг/м2), ожиріння ІІ ступеня (ІМТ – 35-39,9 кг/м2) та ожиріння ІІІ ступеня (ІМТ – 40 кг/м2 та більше). 3. Абдомінальне ожиріння (за критеріями IDF, 2005 рік): обхват талії > 94 см для чоловіків та > 86 см для жінок. 4. Вік пацієнтів (від 18 до 45 років). 5. Рентгенологічна стадія визначалася за H. Kellgren і R.S. Lawrence (1957 р.) ⦋100, 243⦌.

Критерії виключення із дослідження:системні захворювання сполучної тканини, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, онкологічні захворювання, захворювання щитоподібної залози, гіпофізу, гострі запальні процеси, ревматичні вади серця; порушення менструального циклу у жінок; діагностовані генетичні захворювання; особи, які займаються важкою фізичною працею та професійні спортсмени.

За локалізацією ураження суглобів до роботи були залучені наступні хворі на ОА, які мали ураження: а) колінних суглобів (гонартрози: 53 пацієнта – 55,2%; однобічне ураження виявлено у 30 осіб, двобічне – у 23 відповідно); б) кульшових суглобів (коксартрози: 29 пацієнтів – 30,2%; серед них однобічне ураження – 13 та двобічне – 16 відповідно); в) поєднане ураження колінних, кульшових та інших суглобів – 14 пацієнтів (14,6%). Серед пацієнтів групи порівняння у 10-ти осіб (55,6%) було діагностовано гонартроз (однобічне ураження виявлено у 6-ти осіб, двобічне – у 4-х відповідно), у 4-х осіб (22,2%) – коксартроз (по 2 пацієнти з однобічним та двобічним ураженням); поліостеоартроз зафіксовано також у 4-х осіб.

За тривалістю захворювання пацієнти основної групи були розподілені на 3 підгрупи: І – з анамнезом до 5-ти років (52 особи – 54,2%), ІІ – від 6-ти до 10-ти років (31 – 32,3%) та ІІІ –10 і більше років (13 – 13,5%). У групі порівняння до І підгрупи увійшли 11 осіб (61,1%), до ІІ – 7 осіб (38,9%).

Для клінічної оцінки функціонального стану опорно-рухового апарату та аналізу показників альго-функціональної активності використовувався тест-опитувальник WOMAC. Для цього пацієнти були розподілені на 3 групи: з помірним, середнім та високим рівнями альго-функціонального індекса WOMAC (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Розподіл хворих з остеоартрозом в залежності від рівнів показників альго-функціональної активності(WOMAC)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Рівні альго-функціонального індексу WOMAC | помірний  W≤30,0% | | середній  W=30,0÷66,0% | | високий  W ≥66,0% | |
| Кількість осіб | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Основна група (n=96) | 16 | 16,7 | 60 | 62,5 | 20 | 20,8 |
| Група порівняння (n=18) | 6 | 33,3 | 11 | 61,1 | 1 | 5,6 |

Середні показники альго-функціональної активності за WOMAC відповідали захворювання клінічному перебігу (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Узагальнений показник тяжкості остеоартрозу та його складові у пацієнтів основної групи (за WOMAC)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Хворі на остеоартроз | Показники альго-функціональної активності, % | | | |
| Біль | Скутість | ФНС | W |
| Основна група (n=96) | 44,3±1,8 | 54,5±2,4 | 49,5±1,9 | 48,8±1,8 |
| Група порівняння (n=18) | 35,3±1,8 | 46,5±1,9 | 40,6±2,2 | 39,9±2,4 |

За рентгенологічною стадією ОА усі пацієнти були розподілені на 4 групи (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів на остеоартроз за рентгенологічними стадіями

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Хворі на остеоартроз | Рентгенологічні стадії остеоартрозу | | | | | | | |
| І | | ІІ | | ІІІ | | ІV | |
| Кількість хворих | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Основна група (n=96) | 18 | 18,8 | 39 | 40,6 | 23 | 24,0 | 16 | 16,6 |
| Група порівняння (n=18) | 6 | 33,3 | 9 | 50,0 | 3 | 16,7 | 0 | 0 |

Аналіз частоти та характеру абсорбціометрично верифікованих порушень СФСКТ показав, що означені порушення мали 57 хворих (59,4%) основної групита 14 осіб (78,8%) – групи порівняння (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Частота та характер абсорбціометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на остеоартроз

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Хворі на остеоартроз | | | Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA | | | | | |
| остеопенія | | остеопороз | | не порушений | |
| Кількість хворих | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Основна група | 96 | 100,0 | 43 | 44,8 | 14 | 14,6 | 39 | 40,6 |
| Група порівняння | 18 | 100,0 | 10 | 55,6 | 4 | 22,2 | 4 | 22,2 |

Усім пацієнтам проводилась оцінка трофологічного статусу за допомогою загальноприйнятих показників клінічної антропометрії. Антропометричними критеріями ожиріння вважався індекс Кетлє, або ІМТ понад 30,0 кг/м2 (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Розподіл хворих на остеоартроз за показниками індекса Кетлє

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Пацієнти з остеоартрозом | Інтервали значень зросто-вагового індекса Кетлє | | | | | | | |
| 25÷30 | | 30÷35 | | 35÷40 | | >40 | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Разом | 34 | 35,4 | 45 | 46,9 | 11 | 11,4 | 6 | 6,3 |

Тобто, більшість осіб з ОА мали надлишкову масу тіла та ожиріння I стадії (82,3%).

**Резюме.** Пацієнти, які були залучені до дослідження, належали до осіб молодого віку та серед них переважали жінки. Ураження кістково-суглобової системи характеризувалося залученням до процесу в більшості випадків великих суглобів (85,4%), переважанням ІІ та ІІІ рентгенологічних стадій (64,6%) захворювання з порушенням функціональної активності суглобів. Більшість пацієнтів мало анамнез захворювання до 10 років (86%). Абсорбціометрично верифіковані порушення СФСКТ були встановлені у 59,4% випадків, серед яких у 14,6% – остеопороз. Захворювання у 35,4% пацієнтів перебігало на тлі підвищеної маси тіла; 46,9% осіб страждали на ожиріння І ступеня, 11,4% – ІІ ступеня, 6,3% – ожиріння ІІІ ступеня.

Серед пацієнтів групи порівняння (з ізольованим ОА) середні показники альго-функціональної активності за індексом WOMAC були достовірно (р<0,05) нижче, ніж в основній групі. Така ж тенденція була зафіксована і з ренгенологічною стадією. Таким чином, можна зробити висновок, що супутнє ожиріння у пацієнтів молодого віку з ОА ускладнює перебіг захворювання.

Однак, аналіз частоти та характеру абсорбціометрично верифікованих порушень СФСКТ показав, що у пацієнтів з ізольованим ОА означені порушення мала достовірно (р<0,05) більша кількість хворих, ніж у основній групі (відповідно, 78,8% проти 59,4% пацієнтів).

Таким чином, обрані до роботи пацієнти повністю відповідали задачам дослідження, що дозволило включити їх до даної роботи.

Основні положення та результати досліджень данного розділу оприлюднено у наступних роботах:

1. Терешкін К.І. Клініко-інструментальні особливості перебігу остеоартрозу у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену лактази / К.І. Терешкін // Актуальні проблеми медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2016. - Т.16.- Вип. 4.- Ч. 1.- С.197-204.

2. Терешкін К.І. Поліморфізм гену форнесилдифосфатсинтази у хворих на остеоартроз: клінічне, діагностичне та прогностичне значення / К.І. Терешкін // Вісник проблем біології та медицини, 2016.- Вип.3. - Т.1 (131). - С. 155-161.

3. Терешкін К.І. Клініко-інструментальні особливості перебігу остеоартрозу на тлі ожиріння у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену LCT / К.І. Терешкін // Міжнародна НПК «Медична наука та практика: виклики i сьогодення» (26-27.08.2016 р.). - Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2016.- С. 47-51.

4. Терешкін К.І. Особливості клінічного перебігу, діагностики та прогнозування остеоартрозу з різними варіантами поліморфізму гена VDR / К.І. Терешкін // Міжнародна НПК «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (06-07.10.2016 р.). - Івано-Франківськ: ГО «Прикарпатське товариство терапевтів», 2016. - С. 235-237.

**Розділ 4**

**РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**4.1. Вміст та роль апеліну-13 в розвитку остеоартроза у осіб молодого віку та визначення взаємозв’язку адипокіну з основними клінічними проявами захворювання**

Усім пацієнтам було виконано визначення рівня адипоцитокіну апеліну-13 у сироватці крові. Встановлено, що в осіб основної групи рівень означеного показника був достовірно вище (р<0,001, t>3,7), ніж у осіб групи контролю та групи порівняння (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Вміст сироваткового адипокіну апеліну-13 (пг/мл) у осіб молодого віку

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, що вивчали | Основнагрупа  (1n0=96) | Контрольна група  (2n0=96) | Група порівняння  (3n0=32) |
| Апелін-13,  пг/мл | 70,23±4,84 | 56,75±3,82 | 62,07±3,22 |

Аналіз середніх рівнів вмісту сироваткового апеліну (табл. 4.2) у хворих на ОА залежно від ІМТ не виявив прямої кореляційної залежності (│rXY│<0,29).

Таблиця 4.2

Вміст адипокіну апеліну-13 (пг/мл) у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу Кетлє

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Інтервали значень індекса Кетлє | | | |
| НМТ  (34 особи) | Ожиріння Іст.  (45 осіб) | Ожиріння ІІ ст.  (11 осіб) | Ожиріння ІІІ ст.  (6 осіб) |
| Р±m,% | Р±m,% | Р±m,% | Р±m,% |
| 68,4±5,9 | 73,9±4,8 | 62,5±8,4 | 66,6 ±8,7 |

При оцінці впливу апеліну-13 на порушення функціонального стану опорно-рухового апарату(за індексом WOMAC) у пацієнтів з ОА було встановлено, що високому рівню альго-функціональних обмежень (W≥66,0%) було притаманне найбільш виразне значення вмісту адипокіну, ніж у групах з помірним (W≤30,0%) та середнім (W=30,0÷66,0%) рівнями (табл. 4.1.3), що підтверджує результати низки дослідників щодо його впливу на ступінь деградації суглобового хряща [27].

Таблиця 4.3

Рівень апеліну-13 у хворих на остеоартроз в залежності від показників альго-функціональної активності (WOMAC)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Рівень апеліну-13, пг/мл | Середні значення по групі | Рівні альго-функціонального індекса WOMAC | | | | |
| помірний  W≤30,0%  (16 осіб) | | середній  W=30,0÷66,0%  (60 осіб) | високий  W ≥66,0%  (20 осіб) | |
| 70,23±4,84 | 65,93 | ± 6,43 | 64,36 ±4,79 | 81,60а±6,92 |  |

Примітка: а – достовірна відмінність між показниками з високим та помірним рівнем індексу WOMAC на рівні не менше р<0,05.

Також була встановлена залежність між рівнем апеліну-13 та рентгенологічною стадією захворювання: виявлено достовірне збільшення даного показника у пацієнтів з ОА І, ІІІ та ІV рентгенологічних стадій у орівнянні з хворими ІІ стадії (табл. 4.4). Що, ймовірно, можна пояснити активацією синтезу даного адипокіну на початку формування хвороби та при розвиненій клінічній картині та зменшенням його вмісту на стадії мінімальних рентгенологічних змін зі «спробою» організму пригнічити подальший розвиток дистрофічних змін у суглобі.

Таблиця 4.4.

Рівень апеліну-13 у хворих ОАв залежності від рентгенологічної стадії остеоартрозу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Рівень  апеліну-13, пг/мл | Рентгенологічні стадії остеоартрозу | | | |
| І (18 осіб) | ІІ (39 осіб) | ІІІ (23 особи) | ІV (16 осіб) |
| 70,29±6,04 | 62,92±4,25 | 77,47а±4,61 | 77,61в±6,19 |

Примітка: а – достовірна відмінність між показниками рівню вмісту плазматичного апеліну у пацієнтів з ІІІ та ІІ стадіями ОА, в – між показниками сироваткового рівню вмісту апеліну-13 у пацієнтів з ІV-ї та ІІ-ї стадіями ОА, на рівні не менше р<0,05.

Аналіз впливу рівня апеліну-13 у сироватці крові на абсорбциометрично верифіковані порушення СФСКТ у осіб молодого віку з ОА не виявив достовірної залежності між цими показниками (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Рівень апеліну-13 у хворих на остеоартроз при різних варіантах структурно-функціонального стану кісткової тканини

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Рівень апеліну-13, пг/мл | Середні значення в групі  (96 осіб) | Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA | | |
| Остеопенія (43 особи) | Остеопороз (14 осіб) | Непорушений  (39 осіб) |
| 70,23±2,87 | 71,34±2,04 | 65,02±2,64 | 72,60±5,87 |

Також було проведено визначення рівня апеліну-13 у хворих на ОА з різною тривалістю захворювання. Так, у пацієнтів з анамнезом хвороби понад 10 років рівень апеліну-13 в сироватці крові був достовірно вищим, ніж у осіб з короткотривалим перебігом ОА (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Вміст апеліну-13 у хворих на остеоартроз з різною тривалістю перебігу захворювання

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Рівень  апеліну-13,  пг/мл | Давність захворювання | | |
| до 5 років  (n=52) | 6-10 років  (n=31) | ≥10 років  (n=13) |
| 69,25±6,43 | 66,10±4,79 | 84,01±6,92а |

Примітка: а – достовірна відмінність між показниками сироваткового рівню вмісту апеліну-13 у групі пацієнтів з давністю захворювання 10 і більше років у порівнянні з іншими групами, на рівні не менше р<0,05.

**Резюме.** Проведене дослідження показало, що поєднання ОА та надлишкової ваги / ожиріння супроводжується достовірним підвищенням рівню вмісту адипоцитокіну апеліну-13 по відношенню до показників контролю (р<0,001) та групи порівняння (70,23±4,84 пг/мл проти 56,75±3,82 та 62,07±3,22 пг/мл відповідно). При цьому аналіз середніх показників рівню вмісту адипокінау хворих на ОА залежно від ІМТ не виявив прямої кореляційної залежності (│rXY│<0,29).

Проаналізувано та доведено вплив сироваткового апеліну-13 на ступінь деградації суглобового хряща: виявлене достовірне (р<0,001) збільшення його вмісту в сироватці крові хворих на ОА з ІІІ та ІV рентгенологічними стадіями у порівнянні з хворими ІІ стадії.

Не визначено вплив рівня апеліну-13 на абсорбциометрично верифіковані порушення СФСКТ, однак доведено взаємозв’язок даного показника з давністю захворювання: у пацієнтів ОА та ожирінням з анамнезом понад 10 років рівень апеліну в сироватці крові був достовірно вищим, ніж при меншим перебігом патологічного процесу.

**4.2. Особливості перебігу остеоартрозу в стратифікованих клінічних групах залежно від поліморфізму генів VDR, LCT та FDPS**

Вивчення перебігу ОА виконано у взаємозв`язку генетичної індивідуальності та клінічних особливостей серед 96-ти пацієнтів (рис. 4.1). Усі пацієнти були обстежені для визначення частоти окремих алелів та поліморфізму гену лактази (LCT), гену рецептора вітаміну D (VDR) та гену фарнезіл-дифосфатсинтази (FDPS).

Компоненти клінічної індивідуалізації

Поліморфні

варіанти

генотипу

Рентген-стадія ОА

WOMAC

(Б.С.А.)

МТ та апелін

CФC

КТ

**‘**

IV стадія

ІІI стадія

ІI стадія

I стадія

активність

скутість

біль

ожиріння

надмірна МТ

норма

остеопороз

остеопенія

норма

**CС**

**CT**

**ТТ**

**LCT**

IV стадія

ІІI стадія

ІI стадія

I стадія

активність

скутість

біль

ожиріння

надмірна МТ

норма

остеопороз

остеопенія

норма

**bb**

**Bb**

**BB**

**VDR**

**FDPS**

**АА**

**АC**

**СС**

норма

IV стадія

ІІI стадія

ІI стадія

I стадія

активність

скутість

біль

ожиріння

надмірна МТ

норма

остеопороз

остеопенія

Рис. 4.1.Клінічні та генетичні індикатори дослідження впливу поліморфізму генів на особливості перебігу остеоартрозу в осіб молодого віку із ожирінням

Визначення частоти поліморфізму генів лактази, рецептора вітаміна D та фарнезіл-дифосфатсинтази дозволило отримати наступні результати (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Частота поліморфних варіантів генів лактази (LCT), рецептора вітаміну D (VDR) та фарнезіл-дифосфатсинтази (FDPS) серед хворих на

остеоартроз та пацієнтів групи контролю

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Гени та їх  поліморфні клінічні  варіанти | | Основна  група (1n0=96) | | Контрольна  група(2n0=96) | | t | р< |
| абс. | % | абс. | % |
| ген LCT | TT | 9 | 9,4 | 34 | 34,7 | >11,0 | 0,001 |
| CT | 49 | 51,0 | 52 | 53,1 | <1,96 | - |
| CC | 38 | 39,6 | 12 | 12,2 | >9,0 | 0,001 |
| ген FDPS | AA | 51 | 53,1 | 55 | 57,3 | >1,96 | 0,050 |
| AC | 40 | 41,7 | 38 | 39,6 | <1,96 | - |
| CC | 5 | 5,2 | 3 | 3,1 | <1,96 | - |
| ген VDR | bb | 19 | 19,8 | 39 | 40,6 | >11,0 | 0,001 |
| Bb | 33 | 34,4 | 46 | 47,9 | >2,7 | 0,030 |
| BB | 44 | 45,8 | 11 | 11,5 | >14,0 | 0,001 |

Проведений порівняльний аналіз частоти поліморфних варіантів гену лактази (LCT) дозволив визначити, що серед хворих на ОА в 3,2 рази частіше (р<0,001) були пацієнти з патологічним генотипом СС та вірогідно менше (в 3,7 рази) – з генотипом ТТ. В тойже час пацієнти з генотипом СТ в порівнюваних групах виявлені практично з однаковою частотою.

При аналізі частоти поліморфізму гена VDR було встановлено, що в основній групі достовірно частіше (р<0,001) в порівнянні з контролем визначали збільшення патологічних мутацій (в 4 рази – ВВ генотип) та вірогідно менше – пацієнтів з генотипом bb (відповідно, в 2 рази). При цьому гетерозиготний варіант гену VDR (генотип Bb) в групі контролю зустрічалися достовірно частіше – в 1,4 рази.

При проведенні дослідження розповсюдженості гена фарнезіл-дифосфатсинтази у пацієнтів контрольної групи було визначено, що нормальний АА генотип реєструвався у 55 осіб, що склало 57,3% випадків. Генотип АС було притаманне 38 пацієнтам (39,6%) та патологічний генотип СС – 3 особам (3,1%).

У хворих на ОА та супутнє ожиріння розподіл даного варіанта гена FDPS був таким: генотип АА зустрічався у 51 хворого (53,1%), генотип АС – у 40 пацієнтів, що склало 41,7% випадків; патологічний ген СС – у 5 (5,2%).

Тобто, наявність ОА істотно не впливала на розподіл генотипів FDPS, що дозволило зробити висновок про відсутність ролі цього поліморфізму в патогенезі ОА та розвитку остеопенічних ускладнень.

При аналізі поліморфізму гену LCT серед пацієнтів групи порівняння визначено, що 72,2% пацієнтів мали патологічний генотип СС, що в 14,4 рази достовірно (р<0,001) вище, ніж генотип ТТ та в 3,2 рази – ніж СТ. Також визначено, що патологічний варіант генотипу ВВ (по гену VDR) мали 55,6% хворих, що в свою чергу в 3,3 рази достовірно (р<0,001) вище, ніж пацієнтів з генотипом bb та в 2 рази – ніж з генотипом Bb (табл.4.8).

Таблиця 4.8

Частота поліморфних варіантів генів лактази (LCT), рецептора вітаміну D (VDR) та фарнезіл-дифосфатсинтази (FDPS) серед хворих на остеоартроз

та пацієнтів групи контролю

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Гени та їх поліморфні клінічні варіанти | | Группа порівняння  (3n0=18) | |
| абс. | % |
| ген LCT | TT | 1 | 5,6 |
| CT | 4 | 22,2 |
| CC | 13 | 72,2 |
| ген VDR | bb | 3 | 16,6 |
| Bb | 5 | 27,8 |
| BB | 10 | 55,6 |

**Резюме.** Порівнювальні групи значимо відрізнялися частотою поліморфних варіантів по гену LCT та VDR, тоді як за геном FDPS практично не мали відмінностей. Тестування гена FDPS показало, що його поліморфізм не має клініко-діагностичного значення для дослідження патофізіологічних і генетичних механізмів формування ОА та ОП у осіб молодого віку з НМТ та ожирінням. Ця закономірність знайшла своє відображення у дослідженнях інших клініцистів, якими доведено відсутність впливу поліморфізму гена FDPS на частоту та характер порушень СФСКТ у хворих на ОА. Однак, доведено «зацікавленість» гена вразі використання бісфосфонатів при лікуванні порушень СФСКТ [46, 52, 125, 149].

Отже, більш детальний аналіз клініко-генетичних особливостей перебігу ОА у осіб молодого віку має бути сфокусовано на вивченні впливу оліго-поліморфізму генів LCT і VDR та їх поєднаних варіантів генотипу.

Серед хворих групи порівняння також переважали пацієнти з патологічними генотипами ВВ (по гену VDR) та СС (по гену LCT), що ймовірно і зумовлювало тяжкість перебігу ОА у цих пацієнтів.

**4.3. Роль поліморфізму гена рецептора вітаміна D в перебізі остеоартрозу і ожиріння у осіб молодого віку**

Аналіз частоти та характеру абсорбциометрично верифікованих порушень СФСКТ у хворих на ОА з різними варіантами поліморфізму гена VDR дозволив встановити, що доволі часто перебіг означених нозологічних форм при патологічному гнотипі BB призводить до формування остеопоретичних ускладнень (у 33 з 44 пацієнтів – 75% та відповідно по групі – у 34,4% з 96 осіб). Тобто патологічний мутантний генотип ВВ гена вітаміну D можна розглядати в якості негативного фактору, наявність якого сприяє «стимуляції» патологічного процесу в кістковій тканині (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Частота та характер абсорбциометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміну D

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Bsml c.IVS7  G>A | Частота  поліморфізму | | Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA | | | | | |
| порушений | | | | не порушений | |
| остеопенія | | остеопороз | |
| алелі | абс. | Р, % | абс. | Р, % | абс. | Р, % | абс. | Р, % |
| bb | 19 | 19,8в | 5 | 5,2а, в | 0 | - | 14 | 14,6 |
| Bb | 33 | 34,4 | 14 | 14,6 | 5 | 5,2 | 14 | 14,6 |
| BB | 44 | 45,8а | 24 | 25,0с | 9 | 9,4 | 11 | 11,5 |

Примітка: а – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та 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 р<0,05.

Також було визначено, що гетерозиготний варіант гену вітаміна D також у 42,4% випадків (від 33 осіб з означеним поліморфізмом) супроводжується остеопенічними станами, тобто носії В-алелів даного гену мають передумови для формування кісткових ускладнень(рис. 4.2).

Рис. 4.2. Розподіл хворих на остеоартроз за частотою та тяжкістю порушень СФСКТ при різних варіантах поліморфізмугену рецептора вітаміна D

Отже, частота та характер порушень СФСКТ у хворих на ОА визначалась варіантом поліморфізму гена VDR та найбільш виразно проявлялась за наявності патологічної алелі В в геномі, насамперед, у гомозиготів.

Узагальнений аналіз показника тяжкості ОА за індексом WOMAC (W, %) та його складових у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену VDR виявив достовірно більш високий рівень проявів болю серед гомозиготів по 2-й алелі (табл. 4.10), у порівнянні з гомозиготами по 1-й алелі,а також проявів скутості (р<0,05). У гомозиготів ВВ також діагностовані достовірно більш виразні обмеження активності (р<0,05).

Таблиця 4.10

Узагальнений показник тяжкості остеоартрозу та його складові у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гена рецептора вітаміна D

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти  генотипу | | Показники альго-функціональної активності, % | | | |
| Біль | Скутість | Функціональна недостатність | W |
| код | алелі |
| Bsml c.IVS7  G>A | 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 d | 57,1±4,6 d | 54,2±4,4 d | 54,0±4,7 d |

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 р<0,05; d– достовірні відмінності на рівні не менше р<0,05 залежно від варіанту поліморфізму.

В цілому узагальнений індекс альго-функціональної активності також був достовірно вищим (р<0,05) у гомозиготів ВВ 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. 4.3).

Рис. 4.3. Компоненти узагальненого індексу тяжкості клінічних проявів остеоартрозу (за індексом WOMAC) у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміна D

Проведено аналіз розподілу обстежених хворих на ОА з різними рівнями зросто-вагового індекса Кетлє залежно від варіантів поліморфізму гену VDR (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти генотипу | | Інтервали значень зросто-вагового індекса Кетлє | | | | | | | |
| 25÷30 | | 30÷35 | | 35÷40 | | >40 | |
| алелі | | абс. | Р, % | абс. | Р, % | абс. | Р, % | абс. | Р, % |
| bb |  | 7 | 7,3а | 8 | 8,3а | 3 | 3,1 | 1 | 1,0а |
| Bb |  | 12 | 12,5 | 12 | 12,5 | 7 | 7,4 | 2 | 2,1в |
| BB |  | 15 | 15,6 | 25 | 26,0с | 1 | 1,0с | 3 | 3,2 |
| 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 р<0,05. | | | | | | | | | |

Виявлено, що з 79-ти пацієнтів (82,3 %), які мали НМТ (35,4%) або ожиріння І ступеню (46,9%), – 50,6% були представлені гомозиготами по 2-й алелі (ВВ) (рис. 4.4).

Рис. 4.4. Розподіл хворих на остеоартроз з різними рівнями зросто-

вагового індекса Кетлє залежно від варіантів поліморфізму

гену рецептора вітаміна D

При визначенні взаємозв’язку між поліморфізмом генуVDR та рентгенологічною стадією ОА (як рентгенологічний еквівалент тяжкості процесу) було встановлено, що у пацієнтів, носіїв В-алелів, переважали більш тяжкі рентгенологічні прояви деградації суглобового хряща (табл. 4.12). Так, питома вага клінічних варіантів з II рентгенологічною стадією була найбільш високою у разі гомозиготного варіанту ВВ та гетерозиготного варіанту генотипу, тоді як при варіанті bb – достовірно (р<0,001) менша і становила 6,3%.

Таблиця 4.12

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти  генотипу | | Рентгенологічні стадії остеоартрозу | | | | | | | |
| І | | ІІ | | ІІІ | | ІV | |
| код | алелі | абс. | Р, % | абс. | Р, % | абс. | Р, % | абс. | Р, % |
| Bsml c.IVS7  G>A | bb | 4 | 4,2 | 6 | 6,3 | 4 | 4,2 в | 5 | 5,2 |
| Bb | 6 | 6,3 | 11 | 11,5 с | 10 | 10,4 | 6 | 6,3 |
| BB | 8 | 8,3 | 22 | 22,9 а | 9 | 9,4 | 5 | 5,2 |
| Разом | | 18 | 18,8 | 39 | 40,6 | 23 | 24,0 | 16 | 16,7 |
|  | | | | | | | | | |

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 р<0,05.

Тобто можна констатувати, що у хворих на ОА з переважанням носіїв В-алелів гена VDR, збільшується відносний ризик формування тяжкого ураження суглобового хряща, що проявляється більшою частотою пізніх рентгенологічних стадій ОА (рис.4.5).

Рис. 4.5. Розподіл хворих за рентгенологічнми стадіями остеоартрозу залежно від варіантів поліморфізму гену рецептора вітаміна D

**Резюме**. Таким чином, при коморбіднорсті ОА з НМТ або ожирінням відбувається зміна поліморфних варіантів гену вітаміна D, для якого характерним є переважання носіїв В-алелів. В такому разі утворюються умови для виникнення ускладнень збоку кісткової системи, що проявляється формуванням остеопоретичних ускладнень, та за даними рентгенологічних досліджень збільшується відносний ризик формування виразного ураження суглобового хряща.

При гомозиготному варіанті BB генотипу гену вітаміна D виявлено достовірно більш високий рівень проявів болю, скутості і виразності обмеження повсякденної активності при ОА у порівнянні з гомозиготами bb.

Взаємозв`язок між поліморфізмом гена VDR та рентгенологічною стадією ОА характеризувався переважанням у пацієнтів – носіїв В-алелів більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща.

Таким чином, клінічний перебіг ОА у осіб з надмірною вагою або ожирінням має залежність від інерційно-делеційного поліморфізму гену рецептора вітаміна D.

**4.4. Генотипічні співвідношення гена лактази у пацієнтів молодого віку з остеоартрозом та ожирінням**

Проведене дослідження показало, що серед пацієнтів основної групи доволі часто (в 3,2 рази) по відношенню до контролю було встановлено переважання осіб з патологічною мутацією гена лактази з одночасним зменшенням осіб (в 3,7 рази) з нормальним ТТ генотипом. При цьому зазначимо, що частота гетерозиготів СТ не мала різниці між групами. Означені дані були підставою до визначення можливого формування ускладнень, а, саме, остеопоретичних змін при ОА та ожирінні, з урахуванням змін поліморфізму гена LCT (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Частота та характер абсорбциометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену лактази (LCT)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти  генотипу  -13910T/C | Частота  поліморфізму | | Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA | | | | | |
| порушений | | | | не  порушений | |
| остеопенія | | остеопороз | |
| алелі | абс. | Р, % | абс. | Р, % | абс. | Р, % | абс. | Р, % |
| TT | 9 | 9,4а,с | 1 | 1,1 а, с | 1 | 1,1а | 7 | 7,4с |
| CT | 48 | 50,0 | 22 | 22,9 | 3 | 3,2в | 23 | 24,2 |
| CC | 39 | 40,6 | 20 | 21,1 | 10 | 10,5 | 9 | 9,5в |
| Всього | 96 | 100,0 | 43 | 44,8 | 14 | 14,6 | 39 | 40,6 |
| 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 р<0,05. | | | | | | | | |

В цілому по основній групі пацієнтів остеопоретичні зміни реєстрували у 59,4% випадках. В той же час при аналізі частоти та характеру абсорбциометрично верифікованих порушень СФСКТ у хворих на ОА з різними варіантами поліморфізму гену лактази було з’ясовано, що остеопенія однаково часто мала місце серед пацієнтів з генотипами СС та СТ (р>0,05). Більш виразні порушення СФСКТ у вигляді остеопорозу діагностовано у 14,8% пацієнтів, серед яких достовірно переважали пацієнти з генотипом СС (71,4% проти 21,4% гетерозигот та 7,1% гомозигот по алелі ТТ. Однак, у понад 40% пацієнтів були відсутні порушення СФСКТ (рис. 4.6).

Рис. 4.6. Розподіл хворих на остеоартроз за частотою та тяжкістю порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини при різних

варіантах поліморфізму гену лактази

Отже, частота та характер порушень СФСКТ у хворих на ОА визначалась варіантом поліморфізму гена лактази та найбільш виразно проявлялась за наявності алелі C в геномі.

Узагальнений аналіз показника тяжкості ОА (W, %) та його складових у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену лактази виявив достовірно більш високий рівень проявів скутості при порівнянні з виразністю болю та обмеженнями функціональної активності хворих на ОА з патологічним гомозиготним генотипом СС (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Узагальнений показник тяжкості остеоартрозу та його складові у

пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену лактази

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти  генотипу | | Показники альго-функціональної активності, % | | | |
| Біль | Скутість | Функціональна недостатність | W |
| код | алелі |
| -13910  T/C | TT | 45,0±5,3 | 54,2±4,9 | 49,5±4,3 | 48,9±4,7 |
| CT | 45,4±2,9 | 52,8±4,2 | 50,5±3,1 | 49,6±3,3 |
| CC | 42,7±4,1 | 56,9±3,9 а | 48,3±2,6 а | 48,4±3,4 |
| Примітка: а – достовірна відмінність відповідних показників у межах групи гомозиготів по 1-й алелі; в – достовірна відмінність показників у межах групи гомозиготів по 2-й алелі; с – достовірна відмінність показників у межах групи гетерозиготів, на рівні не менше р<0,05.  У цілому узагальнений індекс альго-функціональної активності в групах пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену лактази достовірно становив 48,8±1,8% (рис. 4.7). | | | | | | |

Рис. 4.7. Компоненти узагальненого індексу тяжкості клінічних проявів остеоартрозу у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену лактази

Проведений аналіз розподілу хворих на ОА з урахуванням індекса Кетлє та поліморфізму гену лактази (LCT) виявив, що серед пацієнтів з НМТ та ожирінням І ступеню кількість пацієнтів з гомозиготним патологічним генотипом СС достовірно (38,5%; р<0,05) переважав кількість пацієнтів з генотипом ТТ (табл. 4.15). Також значна кількість пацієнтів з означеними стадіями ожиріння мала СТ генотип (36,5%).

Таблиця 4.15

Розподіл хворих на остеоартроз з різними рівнями зросто-вагового індекса Кетлє залежно від варіантів поліморфізму гену лактази

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти генотипу | | Інтервали значень зросто-вагового індекса Кетлє | | | | | | | |
| 25÷30 | | 30÷35 | | 35÷40 | | >40 | |
| код | алелі | абс. | Р, % | абс. | Р, % | абс. | Р, % | абс. | Р, % |
| -13910  T/C | ТТ | 3 | 3,1с | 4 | 4,2с | 1 | 1,0с | 1 | 1,0 |
| СТ | 14 | 14,6 | 21 | 21,9 | 10 | 10,5в | 4 | 4,3 |
| СС | 17 | 17,7а | 20 | 20,8а | 0 | - | 1 | 1,0 |

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

Найменша кількість пацієнтів з надлишковою вагою або ожирінням була притаманна особам, які мали сприятливий варіант поліморфізму ТТ гену лактази (рис. 4.8).

Рис. 4.8. Розподіл хворих на остеоартроз з різними рівнями індекса Кетлє залежно від варіантів поліморфізму гена лактази

Проведено вивчення взаємозв’язку між поліморфізмом гена лактази і стадією ОА (як рентгенологічного еквівалента тяжкості процесу) та встановлено, що він характеризувався переважанням у гомозиготних по генотипу СС та гетерозиготних пацієнтів більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща. Так, питома вага клінічних варіантів з ІІ-ю рентгенологічною стадією була найбільш високою у разі гомозиготів СС та гетерозиготного варіанту генотипу, тоді як при гомозиготних нормальних варіантах ТТ – достовірно (р<0,05) менша (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Частота діагностування рентгенологічних стадій остеоартрозу у пацієнтів

з різними варіантами поліморфізму гену лактази

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти генотипу | | Рентгенологічні стадії остеоартрозу | | | | | | | |
| І | | ІІ | | ІІІ | | ІV | |
| алелі | | абс. | Р±m,% | абс. | Р±m,% | абс. | Р±m,% | абс. | Р±m,% |
| TT |  | 1 | 1,0с | 4 | 4,2с | 4 | 4,2с | 0 | - |
| CT |  | 9 | 9,4 | 19 | 19,8 | 12 | 12,5 | 9 | 9,4 |
| CC |  | 8 | 8,3а | 16 | 16,7а | 7 | 7,3 | 7 | 7,3 |
| Разом | | 18 | 18,8 | 39 | 40,6 | 23 | 24,0 | 16 | 16,7 |
| 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 р<0,05. | | | | | | | | | |

Тобто, у хворих на ОА, носіїв патологічних С-алелів, збільшувався відносний ризик формування більш виразного ураження суглобового хряща, що проявлялося більшою частотою пізніх рентгенологічних стадій ОА (70 осіб – 72,9% випадків) (рис. 4.9).

Рис. 4.9. Розподіл хворих за рентгенологічними стадіями остеоартрозу залежно від варіантів поліморфізму гену лактази

**Резюме**. Перебіг ОА у хворих з надлишковою вагою або ожирінням відбувався на тлі переважання патологічних С-алелів в поліморфізмі гену лактази (90,6%). Означені алелі впливали на формування остеопоретичних змін у хворих на ОА: при поліморфізмі гену лактази з генотипами СТ та СС остеопенічні зсуви реєстрували у 42 осіб (43,8%), а прояви остеопорозу – у 13,5%). При цьому, якщо остеопенічні прояви з однаковою частотою були притаманні пацієнтам з СТ та СС геноотипами, то прояви остеопорозу частіше реєстрували при патологічному СС генотипі (10,4% та 3,1% відповідно). Тобто наявність поліморфних варіантів СС та СТ гену лактази збільшує ризик формування ураження кістково-суглобової системи.

Узагальнений альго-функціональний показник тяжкості ОА та його складові у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гена LCT достовірно не відрізнялися, однак при гомозиготному варіанті СС переважав показник рівня скутості.

Аналіз розподілу обстежених хворих на ОА з різними рівнями ІМТ залежно від варіантів поліморфізму гена LCT виявив, що серед пацієнтів з НМТ та ожирінням І ступеню кількість пацієнтів з гомозиготним генотипом СС був достовірно (р<0,05)вищим, ніж при генотипі ТТ (38,5% проти 7,3%, відповідно).

Поліморфізм гену LCT впливав на рентгенологічні прояви деградації суглобового хряща у хворих на ОА та ожиріння: більш тяжкі ознаки захворювання реєстрували у пацієнтів з переважанням носіїв С-алелів.

**4.5. Клінічні прояви перебігу остеоартрозу на тлі ожиріння у осіб молодого віку при наявності патологічних варіантів поліморфізму генів VDR та LCT**

Серед пацієнтів основної групи патологічний генотип ВВ гену рецептора вітаміну D мали 44 особи (42,2%), патологічний генотип СС гену лактази – 39 осіб (37,4%). Одночасно наявність обох патологічних генотипів була виявлена у 21-го пацієнта з ОА (20,2%). У групі порівняння патологічний генотип ВВ зафіксован у 10-ти пацієнтів (55,6%), генотип СС – у 13-ти хворих (72,2%). Наявність обох патологічних варіантів генотипів одночасно мали 8 осіб (44,4%).

При клінічному обстеженні означених пацієнтів основної групи ураження колінних суглобів (гонартроз) мали 10 пацієнтів – 47,6% (по 5 осіб мали однобічне та двобічне ураження), кульшових суглобів (коксартроз) 9 пацієнтів – 42,9% (однобічне ураження мали 4 пацієнта, двобічне – 5, відповідно) та поєднане ураження колінних, кульшових та інших суглобів (поліостеоартроз) мали 2 пацієнта – 9,5%. У групі порівняння гонартрози мали 2 пацієнти (25,0%), коксартрози – 4 особи (50,0%), поліостеоартроз – 2 особи (25,0%).

За давністю захворювання пацієнтів у основній групі анамнез до 5-ти років мали 13 осіб (61,9%), у групі порівняння – 6 осіб (75%), від 5-ти до 10-ти років в основній групі – 6 хворих (28,6%), у групі порівняння – 2 особи (25,0%). Анамнез 10 і більше років мали 2 пацієнти (9,5%) з основної групи.

За віком маніфестації пацієнти основної групи з патологічними генотипами генів VDR та LCT також були поділені на 3 підгрупи: до 30-ти років – 5 осіб (23,8%), від 30-ти до 35-ти років – 3 особи (14,3%) і понад 35 років – 13 осіб (61,9%). У групі з ізольованим ОА до І підгрупи увійшло 3 (37,5%), до ІІ – 1 (12,5%), до ІІІ – 4 (50,0%) пацієнтів.

За показниками альго-функціональної активності означені пацієнти основної та групи порівняння були розподілені на 3 підгрупи: з помірним (19,1% та 50,0%), середнім (61,8% та 37,5%) та високим (19,1% та 12,5%) рівнями індексу WOMAC (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Розподіл хворих на остеоартроз в залежності від рівнів показників

альго-функціональної активності (WOMAC)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Рівні альго-функціонального індексу WOMAC | помірний  W≤30,0% | | середній  W=30,0÷66,0% | | високий  W ≥66,0% | |
| Кількість осіб | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Основна група (n0=21) | 4 | 19,1 | 13 | 61,8 | 4 | 19,1 |
| Група порівняння  (n0=8) | 4 | 50,0 | 3 | 37,5 | 1 | 12,5 |

Середні показники альго-функціональної активності за WOMAC у означених пацієнтів з патологічними генотипами відповідали їх клінічному перебігу захворювання (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

Узагальнений показник тяжкості остеоартрозу та його складові у пацієнтів досліджуваної групи (за WOMAC)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Хворі на остеоартроз | Показники альго-функціональної активності, % | | | |
| Біль | Скутість | ФНС | W |
| Основна група (n0=21) | 46,7±1,7 | 59,5±2,5 | 48,9±1,8 | 49,4±1,9 |
| Група порівняння  (n0=8) | 32,5±1,8 | 54,69±2,4 | 39,3±1,6 | 39,19±1,9 |

Тобто можемо зробити висновок, що при одночасній наявності обох патологічних генотипів у пацієнтів з ОА та ожирінням індекс альго-функціональної активності достовірно (р<0,05) вищий, ніж у хворих з ізольованим перебігом захворювання.

При розподілі пацієнтів за рентгенологічною стадією було виявлено, що серед основної групи І стадію мали 19,0%, ІІ – 42,9%, ІІІ – 28,6%, ІV – 19,0% пацієнтів, у групі порівняння: І та ІІ стадії мали по 37,5%, ІІІ стадію – 25,0% пацієнтів (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Розподілення пацієнтів на остеоартроз за рентгенологічними стадіями

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Хворі на остеоартроз | Рентгенологічні стадії остеоартрозу | | | | | | | |
| І | | ІІ | | ІІІ | | ІV | |
| Кількість осіб | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Основна група (n0=21) | 4 | 19,0 | 9 | 42,9 | 6 | 28,6 | 4 | 19,0 |
| Група порівняння  (n0=8) | 3 | 37,5 | 3 | 37,5 | 2 | 25,0 | 0 | 0 |

Аналіз частоти та характеру абсорбціометрично верифікованих порушень СФСКТ показав, що серед усіх хворих основної групи остеопоротичні зміни мали 19 осіб, тобто 90,5%. Таку ж закономірність можна констатувати у групі порівняння, де остеопоротичні зміни мали 75,0% пацієнтів. Це наявно демонструє вплив означених патологічних генотипів на формування остеопенічних станів у хворих на ОА (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Частота та характер абсорбціометрично верифікованих порушень

структурно-функціонального стану кісткової тканини хворих на

остеоартроз з наявністю обох патологічних генотипів генів VDRтаLCT

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Хворі на остеоартроз | Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA | | | | | |
| остеопенія | | остеопороз | | не порушений | |
| Кількість осіб | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Основна група (n0=21) | 14 | 66,7 | 5 | 23,8 | 2 | 9,5 |
| Група порівняння (n0=8) | 4 | 50,0 | 2 | 25,0 | 2 | 25,0 |

У досліджуваній групі пацієнтів виділені підгрупи в залежності від ІМТ (табл. 4.21): 42,9% мали надлишкову масу тіла, 57,1% – страждали на ожиріння І ступеню. Серед означеної групи пацієнтів з наявністю у генотипі одразу обох патологічних варіантів поліморфізму генів VDR та LCT осіб із ІІ та ІІІ ступенем ожиріння виявлено не було.

Таблиця 4.21

Розподіл хворих на остеоартроз за показниками індекса Кетлє

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Хворі на остеоартроз | Інтервали значень зросто-вагового індекса Кетлє | | | | | | | |
| 25÷30 | | 30÷35 | | 35÷40 | | >40 | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Разом | 9 | 42,9 | 12 | 57,1 | 0 | - | 0 | - |

**Резюме**. При клінічній оцінці пацієнтів з патологічними генотипами ураження великих суглобів мали 90,5% у основній групі та 75,0% у групі порівняння. Серед них більшість мала анамнез захворювання до 5-ти років (відповідно, 61,9% та 75,0%) при віці маніфестації ОА – понад 35 років (61,9% та 50,0%).

За результатами обстеження пацієнтів основної групи та групи порівняння, у яких була одночасно визначена наявність патологічних варіантів поліморфізму генів рецептора вітаміну D та лактази (20,2% та 44,4%), виявлено, що ураження суглобів у означеній групі хворих характеризувалося більш тяжким ступенем деградації хряща та порушенням його функціональної активності. Але, слід зазначити, що у пацієнтів з ОА та ожирінням індекс альго-функціональної активності був достовірно (р<0,05) вищий, ніж у хворих з ізольованим перебігом захворювання.

Узагальнений аналіз показника тяжкості ОА (W, %) та його складових виявив достовірно більш високий рівень проявів скутості у цих пацієнтів (59,5±2,5% та 54,69±2,4%).

Рентгенологічні зміни в суглобах у пацієнтів основної групи відповідали в більшості випадків ІІ і ІІІ (71,5%) стадіям та у 19% випадків реєстрували ІV рентгенологічною стадією ОА.

Проведений аналіз частоти та характеру абсорбціометрично верифікованих порушень СФСКТ у пацієнтів основної групи дав змогу в 66,7% випадків діагностувати остеопенію та у 23,8% – остеопороз, тобто остеопоротичні зміни мали 90,5% хворих на ОА з патологічними генотипами генів VDR та LCT, що є достовірно (p<0,001) частіше у порівнянні з пацієнтами інших генотипів. Така ж тенденція зафіксована і серед пацієнтів групи порівняння, у якій остеопенічні стани були зареєстровані у 75,0% випадків.

Таким чином, наявність одночасно обох патологічних варіантів поліморфізму генів VDR (ВВ) та LCT (СС) є прогностично однією з найбільш несприятливих умов перебігу ОА та передумовою для можливого формування остеопенічних станів у осіб молодого віку.

Основні положення та результати досліджень, що викладені у поточному розділі, оприлюднено у наукових медичних виданнях, що цитуються міжнародними науково-метричними базами та апробовані шляхом участі у міжнародних наукових медичних конференціях:

1. Терешкін К.І. Клініко-інструментальні особливості перебігу остеоартрозу у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену лактази / К.І. Терешкін // Актуальні проблеми медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 2016. - Т.16. - Вип. 4 (56). - Ч. 1. - С. 197-204.

2. Терешкін К.І. Остеоартроз у пацієнтів з варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміну D / К.І. Терешкін // Світ медицини та біології. - 2016. - Вип. 3. - Т. 1 (131). - С. 74-80.

3. Терешкін К.І. Поліморфізм гену форнесилдифосфатсинтази у хворих на остеоартроз: клінічне, діагностичне та прогностичне значення / К.І. Терешкін // Вісник проблем біології та медицини. - 2016. - Вип. 3.- Т.1(131). -С.155-161.

4.Tereshkin K. Diagnostic and prognostic significance of gene FDPS polymorphism in young adults with osteoarthritis / K. Tereshkin // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Медицина третього тисячоліття (м. Харків, 20.01.2015 р.). - Харків: Харківський національний медичний університет, 2015. - С.68-69.

5. Терешкін К.І. Діагностичне та прогностичне значення поліморфізму гена FDPS у осіб молодого віку з остеоартрозом та ожирінням / К.І. Терешкін // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (м. Харків, 2-3.03.2015р.). - Харків, 2015. - С.164-165.

6. Терешкін К.І. Клінічне, діагностичне та прогностичне значення поліморфізму гену фарнесил-дифосфат синтази у хворих на остеоартроз / К.І. Терешкін // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку», Одеса: ГО «Південна фундація медицини». - 2016. - С. 67-71.

7. Терешкін К.І. Клініко-інструментальні особливості перебігу остеоартрозу на тлі ожиріння у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену LCT / К.І. Терешкін // Міжнародна науково-практична конференція «Медична наука та практика: виклики i сьогодення» (26-27.08.2016 р.). - Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2016.- С. 47-51.

8. Терешкін К.І. Особливості клінічного перебігу, діагностики та прогнозування остеоартрозу з різними варіантами поліморфізму гена VDR / К.І. Терешкін // Міжнародна науково-практична конференція «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» - Івано-Франківськ: ГО «Прикарпатське товариство терапевтів», 2016. - С. 235-237.

**РОЗДІЛ 5**

**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АПЕЛІНУ-13 ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ VDR ТА LCT У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА**

**АБО ОЖИРІННЯМ**

**5.1. Вміст апеліну-13 у хворих молодого віку з остеоартрозом та ожирінням залежно від поліморфізму генів рецептора вітаміну D та лактази**

Аналіз результатів вивчення вмісту апеліну-13 у сироватці крові хворих на ОА залежно від ІМТ та варіантів поліморфізму гена VDR дозволив встановити, що в середньому цей рівень становив 70,2±4,0 пк/мл та достовірно коливався залежно від варіанту поліморфізму (від 46,8±5,2 пг/мл до 81,1±7,1 пг/мл) та ІМТ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Вміст апеліну-13 (пг/мл) у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла та варіантів поліморфізму гена рецептора вітаміна D

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти  генотипу  VDR | Інтервали значень індекса Кетлє | | | | Загальний рівень  (по генотипу) |
| 25÷30 | 30÷35 | 35÷40 | >40 |
| bb | 46,8±5,2 | 75,8±6,4 | 53,8±4,9 | 47,2±3,1 | 61,7±4,3 |
| Bb | 81,1±7,1в | 69,5±6,9 | 67,3±5,3в | 75,6в±4,5 | 73,6±4,1в |
| BB | 68,4±5,6а | 75,6±5,7 | 69,5±8,4 | 67,1а±5,3 | 71,4±4,4а |
| 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 р<0,05. | | | | | |

Тобто, загальні закономірності вмісту апеліну-13 у сироватці крові хворих на ОА залежно від ІМТ та варіанту поліморфізму гена VDR характеризувалися тим, що у разі гомозиготності bb при наростанні ІМТ до ожиріння I ст. – вміст апеліну-13 зростає, тоді як при більш виразному ступеню ожирінні має місце прогресивне зменшення вмісту адипокіну. При гомозиготності BB та за наявності ожиріння рівень апеліну-13 практично не змінюється. Водночас для пацієнтів-гетерозигот по гену VDR було характерним достовірне зниження (р<0,001) рівня вмісту апеліну-13 у пацієнтів з надлишковою МТ та у разі ожиріння I-ІІ ст. та незначне зростання за наявності ожиріння ІІІ ступеня (рис. 5.1).

пг/мл

Рис. 5.1. Вміст апеліну-13 (пг/мл) у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла та варіантів поліморфізму гену VDR

Виконано клініко-статистичне моделювання (поліномінальний аналіз) нелінійних закономірностей вмісту апеліну-13 у хворих на ОА при різних варіантах поліморфізму гена VDR i отримані залежності з високим ступенем достовірності (R=1,0, р<0,05) для гомозигот по 1-й (bb) та другій (BB) алелям. Таким чином, визначені статистичні моделі дають змогу прогнозувати індивідуальний рівень вмісту апеліну-13 залежно від зміни ІМТ, тобто прогнозувати перебіг ОА у осіб з ожирінням (рис. 5.2).



Значення зросто-вагового індекса Кетлє

25÷30 30÷35 35÷40 >40,0

пг/мл

Рис. 5.2. Залежність змін вмісту апеліну-13 (Y, пг/мл) від ступеня ожиріння у хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену VDR

(bb, Bb, BB – варіанти генотипу, х – індекс маси тіла)

При аналізі результатів вмісту апеліну-13 у сироватці крові хворих на ОА залежно від ступеня ожиріння та варіантів поліморфізму гена лактази (LCT) було встановлено, що в середньому по групі цей рівень становив (70,2±4,0) пк/мл та достовірно коливався залежно від варіантів поліморфізму від 53,1±8,4 до 90,6±5,3 пг/мл (табл. 5.2). Так, у пацієнтів з генотипом СС найбільший вміст апеліну-13 було зареєстровано у пацієнтів з надлишковою масою тіла.

Таблиця 5.2

Вміст апеліну-13 (пг/мл) у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від ІМТ та варіантів поліморфізму гену лактази

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти  генотипу  LCT | | Інтервали значень індекса Кетлє | | | | Загальний рівень  (по генотипу) |
| 25÷30 | 30÷35 | 35÷40 | >40 |
| CC |  | 81,0±6,5а | 61,3±7,7а | - | 47,2 | 69,9±5,8а |
| CT |  | 56,4±4,8в | 90,6±5,3в | 65,6±6,1 | 78,1±7,4 | 74,1±7,2 |
| TT |  | 53,1±8,4 | 56,0±7,9с | 31,5 | 39,9 | 50,5±7,2с |
| 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 р<0,05. | | | | | | |

Дещо інша закономірність була визначена у пацієнтів з ТТ-варіантом гена лактази: при НМТ вміст апеліну-13 був достовірно меншим по відношенню до пацієнтів з СС-генотипом (р<0,01). Водночас пацієнти з гетерозиготним генотипом по гену лактази характеризувалися найвищим вмістом апеліну при ожирінні І ст. (рис. 5.3).

пг/мл

Рис. 5.3. Вміст апеліну-13 у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від ІМТ та варіантів поліморфізму гену лактази

Слід зазначити, що вміст апеліну-13 при підвищенні МТ зменшувався у разі гомозиготності СС. Однак, при гомозиготності ТТ при зростанні ІМТ вміст апеліну залишався незмінним.

Для відображення закономірностей вмісту апеліну-13 у сироватці крові хворих на ОА при різних варіантах поліморфізму гену лактази нами також було виконано клініко-статистичне моделювання (поліномінальний аналіз) i отримані залежності з високим ступенем достовірності (R=1,0, р<0,05) для гомозигот по 1-й (СС) та другій (ТТ) алелям.

Закономірності змін вмісту апеліну-13 залежно від генотипу по гену лактази у всіх пацієнтів характеризувалось (у різному ступені) зниженням, найбільш виразним при гомозиготних варіантах ТТ та СС (рис. 5.3).



Значення зросто-вагового індекса Кетлє

30÷35

>40

35÷40

25÷30

пг/мл

Рис. 5.3. Залежність змін вмісту апеліну-13 (Y, пг/мл) від ступеня ожиріння у хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гена LCT

Використання наведених статистичних моделей дозволяє прогнозувати індивідуальний рівень вмісту апеліну-13 у хворих на ОА залежно від зміни IМТ та варіанту генотипу.

**5.2. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих на остеоартроз в залежності від поліморфізму «генів-маркерів» остеопорозу та сироваткового рівня апеліну-13**

Встановлено, що у хворих на ОА та ожиріння при поліморфізмі гену VDR з денситометрично верифікованою остеопенією та без порушень кісткової тканини показники вмісту апеліну-13 не відрізнялися між групами. Однак, при поєднанні ОА та ОП виявлена достовірно менша концентрація плазматичного апеліну (р<0,05) (табл. 5.3). Аналогічна закономірність виявлена у пацієнтів з Вb і BB генотипами гену VDR. Тобто рівні апеліну-13 були практично однаково більш низькими у осіб з дисбалансом кальцієвого обміну, ніж в групі хворих на ОА без змін у СФСКТ.

Таблиця 5.3

Рівень апеліну-13 (пг/мл) у хворих на остеоартроз та ожиріння при різних варіантах поліморфізму гену рецептора вітаміну D та різного структурно-функціонально стану кісткової тканини

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ген VDR  (варіанти генотипів) | | Загальний  вміст  апеліну | Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA | | | | | |
| остеопенія | | остеопороз | | не порушений | |
| М±m | абс. | М±m | абс. | М±m, | абс. | М±m, |
| bb  (n=19) |  | 61,72  ±3,18 а, в | 5 | 73,40  ±4,82 | 0 | - | 14 | 57,54  ±2,35 а, в |
| Bb  (n=33) |  | 73,60  ±4,71 | 14 | 71,67  ±2,84 | 5 | 63,96  ±4,31 | 14 | 78,60  ±2,49 |
| BB  (n=44) |  | 71,39  ±5,03 | 24 | 67,87  ±2,26 | 9 | 65,21  ±3,42 | 11 | 84,13  ±5,11 |
| 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; d – між пацієнтами з остеопенією та остеопорозом, на рівні не менше р<0,05. | | | | | | | | |

Отже, у пацієнтів з нормальним bb генотипом лише у 26,0% осіб виявлені порушення СФСКТ (остеопенія) на тлі відносно знижених рівнів апеліну-13, що дає підставу визначити, що цей варіант поліморфізму VDR у хворих на ОА та ожиріння є найбільш сприятливим для перебігу захворювання. Можливою метаболічною індивідуальністю таких пацієнтів є відносне зростання вмісту сироваткового апеліну на тлі формування остеопенічних порушень, тоді як проявів остеопорозу не виявлено (рис. 5.5).

пг/мл

Рис. 5.5. Рівень сироваткового апеліну-13 у пацієнтів з остеоартрозом

залежно від поліморфізму гену рецептора вітаміну D та структурно-функціонально стану кісткової тканини

У 44 пацієнтів з варіантом патологічного ВВ генотипу гену VDR вміст апеліну-13 коливався у межах від (65,21±3,42) пг/мл до (84,13±5,11) пг/мл. У цілому, середні значення групи перевищували пацієнти, які не мали порушень СФСКТ, тоді як формування у них остеопенії та ОП супроводжувалося тенденцією до зниження рівня апеліну-13.

Отже, серед пацієнтів з генотипом ВВ у 75,9% випадків виявлені порушення СФСКТ, в тому числі у 29,1% – остеопороз. Враховуючи відсутність залежності вмісту апеліну від ступеню порушень СФСКТ, можна визначити, що даний генотип є найбільш прогностично несприятливим щодо формування ОП у молодих пацієнтів з ОА і надлишковою вагою або ожирінням. Тобто, достовірне зростання рівня сироваткового апеліну у хворих на ОА без порушень СФСКТ можна використовувати у якості індикатора метаболічної компенсації при ОА.

У пацієнтів з Bb генотипом гену VDR концентрація апеліну-13 коливалася у межах від (63,96±4,31) пг/мл до (78,60±2,49) пг/мл. При формуванні остеопенії (42,2%) у таких хворих вміст апеліну практично не відрізнявся від середнього рівня по групі, а за наявності ОП (15,4%) – виразно знижувався. Таким чином, проведене нами дослідження показало, що однією з можливих передумов для формування остеопоретичних ускладнень у хворих на ОА та ожиріння є зміна поліморфізму гена VDR, для якого є характерним переважання носіїв В-алелів.

Аналіз вмісту апеліну-13 у хворих на ОА та ожиріння у взаємозв’язку з поліморфізмом гена лактази та СФСКТ виявив, що у пацієнтів, які мали генотип СС та СТ, рівень даного адіпокіну був достовірно вищий, ніж у осіб з нормальним генотипом ТТ (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Рівень апеліну-13 у хворих на остеоартроз при різних варіантах поліморфізму гену лактази та різного структурно-функціонально стану кісткової тканини

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ген LCT  (варіанти генотипів) | | Загальний  вміст  апеліну | Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA | | | | | |
| остеопенія | | остеопороз | | не порушено | |
| М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл |
| TT  (n=9) |  | 50,50  ±4,31 с | 1 | 51,01 | 1 | 41,03 | 7 | 51,78  ±5,68 с |
| CT  (n=48) |  | 72,60  ±3,18 | 22 | 74,26  ±4,53d | 3 | 63,45  ±3,71 | 23 | 73,22  ±4,82 |
| CC  (n=39) |  | 71,27  ±2,24 а | 20 | 65,72  ±3,07 в | 10 | 68,03  ±3,89 | 9 | 87,21  ±5,62 а, в |
| Примітка: а – достовірна відмінність 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; d – між пацієнтами з остеопенією та остеопорозом, на рівні не менше р<0,05. | | | | | | | | |

Встановлено, що у пацієнтів-носіїв С-алелів при поєднанні ОА та ОП рівні апеліну-13 були більш низькі, ніж без порушення СФСКТ. Аналогічна закономірність визначена у осіб з СС генотипом при остеопенії. Одночасно встановлено, що у 22 пацієнтів з генотипом СТ, які мали остеопенію, рівень апеліну був достовірно вищим, ніж у осіб з тим же генотипом, які мали остеопороз (рис. 5.6).

пг/мл

Рис. 5.6. Рівень апеліну-13 у пацієнтів з остеоартрозом залежно від поліморфізму гену лактази та СФСКТ

Отже, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що CC варіант гену LCT є найбільш несприятливим щодо формування ОП (76,8% осіб мали порушення СФСКТ). Можливою метаболічною індивідуальністю таких пацієнтів, ймовірно, є відносне зменшення концентрації апеліну на тлі формування остеопенічних станів. Тобто встановлено вплив поліморфізму гена LCT на вміст апеліну та частоту і характер порушень СФСКТ у хворих на ОА, що перебігає на тлі надлишкової ваги або ожиріння: прогностично найбільш несприятливим є гомозиготний СС-варіант, за наявності якого у хворих на ОА відбувається формування остеопенічних станів та спостерігається зниження рівня вмісту апеліна-13.

**5.3. Вплив поліморфізму генів рецептора вітаміну D та лактази на ступінь деградації суглобового хряща та рівень альго-функціональних порушень у осіб молодого віку з остеоартрозом та ожирінням в залежності від рівня апеліну-13**

Розглядаючи перебіг ОА з позицій загально патологічних взаємовідносин, нами досліджено вплив генетичної індивідуальності хворих як конституційно-біологічної передумови різних темпів метаболічних процесів та, у підсумку, деградації суглобового хряща. При цьому ступінь деградації суглобового хряща прийнято як еквівалент рентгенологічних його харатеристик, зокрема розміру суглобової щілини при променевому обстеженні. Частота різної за ступенем виразності деградації суглобового хряща залежно від поліморфізму генів наведена у попередньому розділі (табл. 4.12, 4.13).

Порівняльний аналіз концентрації апеліну залежно від ступеня деградації суглобового хряща у осіб молодого віку з ОА при різних варіантах поліморфізму гена рецептора вітаміна D виявив, що на І-ІV рентгенологічних стадіях у хворих з ОА і нормальним bb генотипом мала місце хвилеподібна тенденція коливання концентрації сироваткового апеліну-13 у межах від (55,54±4,58) пг/мл до (67,59±5,18) пг/мл, р>0,05 (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Рівень сироваткового апеліну-13 у хворих з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміну D в залежності від рентгенологічної стадії остеоартрозу

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти  поліморфізму  гену VDR | | Рентгенологічні стадії остеоартрозу | | | | | | | |
| І | | ІІ | | ІІІ | | ІV | |
| абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл |
| bb  (n=19) |  | 4 | 59,24  ±5,09 а | 6 | 55,54  ±4,58 а | 4 | 66,09  ±4,86а,в,d | 5 | 67,59  ±5,18 в, d |
| Bb  (n=33) |  | 6 | 69,10  ±5,43 | 11 | 59,38  ±5,74 | 10 | 81,06  ±4,37 d | 6 | 91,72  ±4,21 d |
| BB  (n=44) |  | 8 | 76,71  ±4,37 | 22 | 66,69  ±4,29 d | 9 | 78,53  ±5,41 d | 5 | 70,68  ±3,85 с |
| Примітка: а – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та 2-й алелі; в – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; с – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами; d – між поточною та попередньою стадією, на рівні не менше р<0,05. | | | | | | | | | |

Тобто, при bb-варіанті поліморфізму гену рецептора вітаміну D відсутні діагностично та прогностично значимі зміни вмісту апеліну залежно від ступеня деградації суглобового хряща. Водночас нами опрацьована поліномінальна модель залежності концентрації апеліну від ступеня деградації суглобового хряща при bb генотипі осіб з ОА, яка дозволяє відобразити закономірність коливання цього показника: характерна помірна тенденція до зростання при збільшенні ступеня деградації суглобового хряща (рис. 5.7).



пг/мл

Рис. 5.7. Клініко-статистичні та аналітичні моделі залежності рівня апеліну-13 при різних рентгенологічних стадіях остеоартрозу залежно від поліморфізму гену рецептора вітаміну D

У хворих на ОА з генотипом Вb зміна сироваткової концентрації апеліна-13 характеризувалася двоетапною закономірністю: на І-ІІ стадіях – відносним (до контролю) та достовірним (р<0,05) зменшенням концентрації адипокіну, після чого (на ІІІ-ІV ст.) реєстрували вірогідне (р<0,001) стрімке його зростання (на 25÷30%) до (91,72±4,21) пг/мл. (табл. 5.5). Дещо інші закономірності були притаманні змінам концентрації апеліну на різних стадіях ОА у пацієнтів з патологічною мутацією (ВВ генотип) гена рецепторів вітаміна D. Основною відмінністю цієї генотипової групи хворих на ОА була двофазність зростання вмісту апеліну-13. При чому його концентрація зростала на І та ІІІ стадіях, тоді як на ІІ та ІV – відповідала показникам контрольної групи. Отже, концентрація апеліну-13 залежить від ступеня деградації суглобового хряща та поліморфного варіанту генотипу гену рецептора вітаміна D (рис. 5.7).

Тобто, залежно від наявного поліморфізму гена рецепторів вітаміна D виявлені три варіанти гормонального «супроводу» процесу деградації суглобового хряща: при bb – незалежної від вмісту апеліну-13, при Вb – лінійно залежної (прямокореляційної), при ВВ – стадійно залежної. Як продемонстровано на рис. 5.10 для кожного із поліморфних варіантів опрацьовані кількісні моделі (поліноми різного ступеня та графічні форми залежності), використання яких орієнтовано на клінічне застосування у якості прогностичного інструментарію (розділ 6).

Порівняльний аналіз концентрації апеліну-13 від ступеня деградації суглобового хряща у хворих на ОА при різних варіантах поліморфізму гена лактази виявив, що на І-ІV стадіях у хворих на ОА з патологічним генотипом СС мала місце наступна тенденція (р>0,05) коливання сироваткової концентрації апеліну: на I-II стадіях у межах (58,49±4,71) пг/мл та (59,55±4,26) пг/мл; на ІІІ-IV відповідно (96,25±5,29) та (80,51±5,33) пг/мл (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Вміст апеліну-13 у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену лактази залежно від рентгенологічної стадії остеоартрозу

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти  поліморфізму  гену LCT | Рентгенологічні стадії остеоартрозу | | | | | | | |
| І | | ІІ | | ІІІ | | ІV | |
| абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл |
| TT  (n=9) | 1 | 81,69±5,81 | 4 | 48,06  ±5,31 с | 4 | 45,15  ±4,87 с | 0 | - |
| СТ  (n=48) | 9 | 79,52  ±5,13 | 19 | 68,88  ±4,11 d | 12 | 77,28  ±5,36 | 9 | 75,35  ±4,69 |
| CC  (n=39) | 8 | 58,49  ±4,71 а,в | 16 | 59,55  ±4,26 а,в | 7 | 96,25  ±5,29 а,в, d | 7 | 80,51  ±5,33 d |
| 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; d – між поточною та попередньою стадією, на рівні не менше р<0,05. | | | | | | | | |

Тобто, за наявності генотипу СС простежуються достовірні діагностично та прогностично значимі зміни рівню вмісту апеліну-13 залежно від ступеня деградації суглобового хряща. Також нами опрацьована поліномінальна модель залежності концентрації апеліну-13 від ступеня деградації суглобового хряща у пацієнтів з ОА і генотипом СС, яка дозволяє відобразити закономірність коливання цього показника: характерним є значне зростання, насамперед при ІІ стадії та збереження цього рівня у пацієнтів з ІV рентгенологічною стадією ОА (рис. 5.8).



пг/мл

Рис. 5.8. Клініко-статистичні та аналітичні моделі залежності вмісту

апеліну-13 при різних рентгенологічних стадіях остеоартрозу

від поліморфізму гену лактази

Також простежується достовірна відмінність рівня апеліну-13 у пацієнтів з генотипом СС від пацієнтів з генотипами СТ та ТТ з І, ІІ та ІІІ рентгенологічними стадіями ОА.

У хворих на ОА з СТ-генотипом зміна сироваткової концентрації апеліна характеризувалася незначними коливаннями: на І-ІV стадіях була зареєстрована хвилеподібна тенденція (р>0,05) зміни концентрації апеліну у межах від (68,88±4,11) пг/млдо (77,28±5,36) пг/мл (табл. 5.8). Тобто, при СТ варіанті відсутні діагностично та прогностично значимі зміни вмісту апеліну залежно від ступеня деградації суглобового хряща.

Тобто для кожного із поліморфних варіантів пацієнтів з ОА опрацьовані кількісні моделі (поліноми різного ступеня та графічні форми залежності), застосування яких орієнтовано для клінічного використання у якості прогностичного інструментарію (розділ 6).

Виконано аналіз сироваткової концентрації апеліну-13 у взаємозв’язку з рівнем альго-функціональної активності хворих на ОА різних генотипових груп та виявлено, що його коливання знаходились у межах від (57,86±5,66) пг/мл до (104,02±7,23) пг/млі, найбільшою мірою проявлялися у хворих на ОА з гетерозиготним генотипом Bb за геном VDR (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Рівень апеліну-13 у хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміну D в залежності від показників альго-функціональної активності

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти  поліморфізму  VDR | Середні значення апеліну по групах | | Рівні альго-функціонального індекса WOMAC | | | | | |
| помірний  W≤30,0% | | середній  W=30,0÷66,0% | | високий  W ≥66,0% | |
| абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл |
| bb  (n=19) | 19 | 61,72  ±4,53 а, в | 5 | 62,20  ±6,37 | 8 | 60,86  ±5,82 а | 6 | 64,13  ±4,80 а, в |
| Bb  (n=33) | 33 | 73,60  ±3,07 | 4 | 57,86  ±5,66 | 21 | 65,01  ±4,16 f | 8 | 104,02  ±7,23 d |
| BB  (n=44) | 44 | 71,39  ±2,69 | 7 | 67,34  ±6,14 | 32 | 71,56  ±3,79 | 5 | 75,98  ±5,16 с |
| Примітка: а – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та 2-й алелі; в – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; с – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами; d – між помірним та високим рівнем; е – між середнім та помірним рівнем, при р<0,05; f – між середнім та високим при р<0,05. | | | | | | | | |

Для стратифікації пацієнтів за рівнями альго-функціональних обмежень розглядені показники індекса WOMAC, при цьому використана методика сигмальних відхилень таким чином, що до помірного рівня обмежень віднесені хворі зі значеннями індекса W≤30,0%, до високого – зі значеннями W ≥66,0%, а середнього – у межах W=30,0÷66,0%. Це і дозволило в узагальненому вигляді вивчити взаємозв’язок між рівнем апеліну-13 у поліморфних за генотипом пацієнтів з різним рівнем альго-функціональних обмежень (рис. 5.9).

пг/мл

Рис. 5.9. Рівень апеліну-13 у хворих на остеоартроз з різною альго-функціональною активністю залежно від поліморфізму гену вітаміну D

У цілому (без урахування розподілу за значеннями індекса W) виявлено достовірну відмінність у показниках альго-функціональної активності між гомозиготами bb та гетерозиготами (61,72±4,53 пг/мл та 73,60±3,07 пг/мл відповідно, р<0,05). При помірних рівнях альго-функціональних обмежень достовірних відмінностей між показниками вмісту апеліну в генотипових групах не виявлено: концентрація коливалась у межах від 57,86±5,66 пг/мл до 67,34±6,14 пг/мл (р>0,05).

При середньому рівні альго-функціональних обмежень виявлено, що достовірно більш висока концентрація апеліну-13 мала місце у гомозиготів ВВ, ніж у гомозиготів bb: 71,56±3,79 пг/мл та 60,86±5,82 пг/мл, відповідно (р<0,05). Серед хворих на ОА – гетерозиготів (Bb), за наявності високого рівня альго-функціональних обмежень зареєстровано достовірне (практично вдвічі) зростання концентрації апеліну-13: з (57,86±5,66) пг/мл до (104,02±7,23) пг/мл, тоді як у гомозиготів по bb та BB суттєві зміни не визначалися: (62,20±6,37) пг/мл до (64,13±4,80) пг/мл та з (67,34±6,14) пг/мл до (75,98±5,16) пг/мл, відповідно (р>0,05).

Таким чином, доведено, що концентрація апеліна-13 у хворих на ОА взаємопов’язана з рівнем альго-функціональних обмежень цих пацієнтів та достовірно збільшується при зростанні цих обмежень.

Однак аналіз залежностей між ступенем альго-функціональних обмежень та концентрацією сироваткового апеліна-13 в поліморфно-генетичних групах хворих виявив, що вищезазначену закономірність можна вважати доведеною (р<0,001) лише для хворих гетерозиготів (Bb) по гену рецепторів вітаміна D, оскільки хворі на ОА генотипових груп гомозиготів характеризуються значною варіативністю показника вмісту апеліна, а це означає, що впливають інші більш вагомі фактори: ступінь деградації суглобового хряща, ступінь ожиріння тощо.

Виконано аналіз сироваткової концентрації апеліна у взаємозв’язку з рівнем альго-функціональної активності хворих на ОА в різних генотипових груп та виявлено, що його коливання знаходились у межах від (55,74±5,13) пг/мл до (98,51±7,11) пг/мл і найбільшою мірою проявлялися у хворих на ОА із патологічною мутацією (генотипом СС) по LCT (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Рівень сироваткового апеліну-13 у хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену лактази залежно від показників

альго-функціональної активності

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіанти  поліморфізму  LCT | | Середні значення апеліну по групах | | Рівні альго-функціонального індексу  WOMAC | | | | | |
| помірний  W≤30,0% | | середній  W=30,0÷66,0% | | високий  W ≥66,0% | |
| абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл | абс. | М±m,  пг/мл |
| TT  (n=9) |  | 9 | 50,50  ±6,57 с | 1 | 81,69 | 7 | 44,95  ±6,84 c, е | 1 | 58,18 |
| СТ  (n=48) |  | 49 | 74,08  ±4,39 | 7 | 68,02  ±6,27 | 32 | 75,10  ±4,89 | 10 | 75,15  ±5,31 |
| CC  (n=39) |  | 38 | 69,95  ±3,36 а | 8 | 55,74  ±5,13 | 22 | 64,72  ±3,26 а, в, f | 8 | 98,51  ±7,11 в, d |
| 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; d – між помірним та високим рівнем; е – між середнім та помірним рівнем, при р<0,05; f – між середнім та високим при р<0,05. | | | | | | | | | |

Виявлено наявність (без урахування розподілу за значеннями індекса W) і достовірну відмінність у показниках альго-функціональної активності між гомозиготами СС та ТТ (р<0,05). Однак, при помірних рівнях альго-функціональних обмежень достовірних відмінностей між показниками вмісту адипоцитокіну апеліну-13 в генотипових групах виявлено не було (рис. 5.10).

пг/мл

Рис. 5.10. Рівень апеліну-13 у хворих на остеоартроз з різною альго-функціональною активностю залежно від поліморфізму гену лактази

При середньому рівні альго-функціональних обмежень хворих на ОА виявлено, що достовірно більш висока концентрація сироваткового апеліна-13 мала місце у гомозиготів СС, ніж у гомозиготів ТТ гену лактази та достовірно нижча концентрація, ніж у гетерозиготів СТ (р<0,05). Також при середньому рівні альго-функціональних обмежень було виявлено достовірну відмінність між пацієнтами з генотипом ТТ та СТ: при генотипі ТТ рівень апеліну-13 був достовірно нижче, ніж у пацієнтів с генотипом СТ – 44,95±6,84 пг/мл та 75,10±4,89 пг/мл, відповідно (р<0,05).

Серед пацієнтів з ОА, гомозиготів за СС, за наявності високого рівня альго-функціональних обмежень зареєстровано достовірне зростання (р<0,001) сироваткової концентрації апеліна-13, тоді як у гомозиготів за ТТ та гетерозиготів закономірності у зміні рівня апеліну відносно показників альго-функціональної активності визначено не було.

Таким чином встановлено, що концентрація апеліну-13 у хворих на ОА взаємопов’язана з рівнем альго-функціональних обмежень цих пацієнтів та достовірно збільшується при зростанні цих обмежень. Однак аналіз залежностей між ступенем альго-функціональних змін та сироватковою концентрацією апеліну-13 в поліморфно-генетичних групах хворих дозволив виявити, що зазначену вище закономірність можна вважати доведеною (р<0,001) лише для пацієнтів з генотипом СС, оскільки хворі на ОА з генотипами ТТ та СТ характеризувалися значною варіативністю показника вмісту апеліну у сироватці крові.

**5.4. Рівень апеліну-13 у пацієнтів молодого віку з остеоартрозом за наявності патологічнихваріантів поліморфізму генів VDR та LCT**

За результатами обстеження, пацієнтам основної групи, у яких була одночасно визначена наявність патологічних варіантів поліморфізму генів рецептора вітаміну D (ВВ) та лактази (СС), було проведено визначення рівню вмісту адипоцитокіну апеліну-13. Порівняльний аналіз сироваткової концентрації апеліну-13 залежно від ступеня деградації суглобового хряща у осіб молодого віку з ОА у означеної групи пацієнтів виявив, що на І-ІV рентгенологічних стадіях має місце нелінійна закономірність коливання рівня адипокіну: у межах від (44,60±4,33) пг/мл до (68,71±5,05) пг/мл, р>0,05 (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Вміст апеліну-13 (пг/мл) у пацієнтів з наявністю обох патологічних варіантів поліморфізму генів VDR та LCT залежно від рентгенологічної стадії ОА

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Генотипи  VDR та LCT | Рентгенологічні стадії остеоартрозу | | | | | | | |
| І | | ІІ | | ІІІ | | ІV | |
| алелі | абс. | М±m | абс. | М±m | абс. | М±m | абс. | М±m |
| ВВ + CC | 4 | 56,93  ±4,31 а | 9 | 67,46  ±4,18 а | 6 | 68,71  ±5,05 а | 2 | 44,60  ±4,33 |
| Примітка: а – достовірна відмінність відповідних показників між поточною та попередньою стадією, на рівні не менше р<0,05. | | | | | | | | |

Як продемонстровано на рис.5.11, закономірність вмісту апеліну-13 за умов наявного поєднання поліморфних варіантів ВВ (VDR) та СС (LCT) характеризується наступним: дегдаградація суглобового хряща на початкових стадіях (I-ІІ ст.) супроводжується зростанням сироваткової концентрації апеліну-13 на 15,8%, після чого впродовж формування ІІІ рентгенологічної стадії відбувається відносна стабілізація його вмісту, а подальша деградація суглобового хряща (ІV ст.) відбувається на тлі відносного зниження концентрації адипокіну.



пг/мл

Рис. 5.11. Клініко-статистична та аналітична модель залежності вмісту

апеліну-13 при різних рентгенологічних стадіях остеоартрозу у пацієнтів з поєднанням патологічних варіантів поліморфізму генів VDR та LCT

Для практичного використання даних результатів нами опрацьовано поліномінальну (аналітичну) модель, що дозволяє визначати можливий прогноз стосовно несприятливого поєднання поліморфних варіантів генів VDR та LCT.

Для стратифікації пацієнтів за рівнями альго-функціональних обмежень розглядені показники індекса WOMAC, при цьому використана методика сигмальних відхилень таким чином, що до помірного рівня обмежень віднесені хворі зі значеннями індекса W≤30,0%, до високого – зі значеннями W≥66,0%, а середнього – у межах W=30,0÷66,0%. Це дозволило в узагальненому вигляді вивчити взаємозв’язок між рівнем апеліну-13 у пацієнтів з супутніми патологічними генотипами VDR та LCT (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Вміст апеліну-13 (пг/мл) у пацієнтів з поєднанням патологічних варіантів поліморфізму генів VDR та LCT залежно від показників

альго-функціональної активності (за WOMAC)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Генотипи  VDR та LCT | Рівні альго-функціонального індексу (за WOMAC) | | | | | |
| помірний  W≤30,0% | | середній  W=30,0÷66,0% | | високий  W≥66,0% | |
| Генотипи | абс. | М±m | абс. | М±m | абс. | М±m |
| ВВ + CC | 3 | 61,06  ±4,29 | 13 | 68,19  ±4,34 а | 5 | 53,35  ±4,05 |
| Примітка: а – достовірна відмінність відповідних показників між середнім та високим рівнем, на рівні не менше р<0,05. | | | | | | |

Виявлено достовірну відмінність у показниках альго-функціональної активності між пацієнтами з високим та середнім рівнями індексу WOMAC (рис. 5.12). З метою використання означених результатів лікарями практичної ланки охорони здоров’я нами опрацьовано поліномінальну (аналітичну) модель. Її впровадження дозволить з урахуванням альго-функціональних обмежень за індексом WOMAC (у разі середньої чи високої активності) та результатами визначення концентрації апеліну-13 прогнозувати перебіг ОА та формування остеопенічних станів у осіб молодого віку при поєднанні несприятливих поліморфних варіантів генів VDR та LCT.



пг/мл

Рис. 5.12. Клініко-статистична та аналітична модель залежності вмісту

апеліну-13 при різних рівнях альго-функціональної активності пацієнтів з поєднанням патологічних варіантів поліморфізму генів VDR та LCT

У пацієнтів групи порівняння з одночасною наявністю обох патологічних генотипів було також проведено визначення рівня вмісту апеліну-13. Середній рівень адипокіну склав 63,07±4,08 пг/мл.

**Резюме**. Перебіг ОА у осіб молодого віку з надмірною вагою або ожирінням супроводжувався змінами в показниках апеліну сироватки крові. Встановлена слабка кореляція (R<0,29) між ІМТ і секрецією апеліну-13, що не дозволяє оцінити метаболічний вплив надмірної ваги через зміни в показниках апеліну на стан хрящової тканини.

При аналізі взаємозв’язку між показниками апеліну-13 та поліморфізмом генів VDR та LCT була встановлена залежність його коливань від генотипу гену і порушень СФСКТ. Констатовано наявність найбільш прогностично негативних генів щодо формування ОП у пацієнтів з ОА. Визначена можливість використання динаміки показника апеліну-13 у якості індикатора метаболічної компенсації при ОА. Встановлені прогностично найбільш несприятливі варіанти алелів вивчаємих генів, за наявності яких у хворих на ОА відбувається формування остеопенічних станів, які водночас асоціюються зі зниженням рівня апеліну у сироватці крові.

Співставлення вмісту апеліну-13 з урахуванням виразності деградації суглобового хряща при різних варіантах поліморфізму генів VDR і LCT не довело залежність його рівня від рентгенологічної стадії ОА.

Концентрація апеліна-13 у хворих на ОА та ожиріння взаємопов’язана з рівнем альго-функціональних обмежень та достовірно збільшується при зростанні цих обмежень. Однак аналіз залежностей між ступенем альго-функціональних обмежень та сироватковою концентрацією апеліна в поліморфно-генетичних групах хворих виявив, що вищезазначену закономірність можна вважати доведеною (р<0,001) лише для гетерозиготів Bb по гену рецептора вітаміна D та пацієнтів з генотипом СС по гену лактази, оскільки хворі на ОА генотипових груп гомозиготів BB і bb по гену VDR та СТ і ТТ по гену LCT характеризуються значною варіативністю показника вмісту апеліну-13, – тобто впливають інші більш вагомі чинники: ступінь деградації суглобового хряща, ступінь ожиріння тощо.

При несприятливому поєднанні (перехресному поліморфізмі) патологічних генів VDR та LCT у пацієнтів з ОА визначена залежність концентрації апеліну-13 від рентгенологічної стадії процесу та рівня альго-функціональної активності, тобто варіанти тяжкості перебігу ОА у молодих осіб можуть розглядатися як генетично обумовлені.

Таким чином, адипокін апелін-13 у хворих на ОА можна розглядати як маркер пошкодження хрящової тканини. Подальші дослідження допоможуть розглянути зміни сироваткової концентрації апеліну-13 як показника ефективності лікування та прогнозування перебігу артропатій.

Основні положення та результати досліджень, що викладені у поточному розділі оприлюднено у наукових медичних виданнях (5 статей), що цитуюься міжнародними науковометричними базами та апробовані шляхом участі у міжнародних наукових медичних конференціях:

1.Терешкин К.И. Прогностическое и диагностическое значение апелина в течении остеоартроза у больных с ожирением / Л.М. Пасиешвили, К.И. Терешкин // Проблеми ендокринної патології, 2015. - Вип. 2. - С. 70-75. (*Здобувачем виконано підбір пацієнтів, їх комплексне клінічне та інструментально-лабораторне обстеження, визначено закономірності, узагальнено результати дослідження та підготовлено статтю до друку*).

2.Терешкин К.И. Гормональная активность жировой ткани у больных остеоартрозом и ожирением / Л.М. Пасиешвили, К.И. Терешкин // Наука и здравоохранение (Казахстан), 2015. - Вып. 3. - С. 64-69. *(Здобувачем виконано підбір пацієнтів, їх комплексне клінічне та інструментально-лабораторне обстеження, визначено закономірності, проведено клініко-статистичний аналіз, узагальнено результати та підготовлено статтю до друку)*.

3. Терешкін К.І. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих на остеоартроз у взаємозв’язку з плазматичним вмістом апеліну та поліморфізмом гену фарнезіл-дифосфатсинтази / К.І. Терешкін // Вісник проблем біології та медицини, 2016. - Вип. 4. - Т. 1 (133). - С. 195-199.

4. Терешкін К.І. Прогностично-діагностичне значення рівня апеліну та поліморфізму гену рецептора вітаміна D в перебігу остеоартрозу на тлі ожиріння у осіб молодого віку / К.І. Терешкін // Матеріали Х Південноукраїнської НПК "Вища школа у вирішенні проблем внутрішньої медицини» (м. Одеса, 9.04.2015р.). - Одеса, 2015. - С.129.

5. Терешкін К.І. Роль визначення генетичних маркерів та рівня апеліна у хворих на остеоартроз на тлі ожиріння в клінічній практиці / Л.М. Пасієшвілі, К.І. Терешкін // Матеріали НПК з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (Харків, 5.11.2015 р.). - Харків, 2015. - С.210.

**Розділ 6**

**ПРОГНОСТИЧНе та диференційно-ДІАГНОСТИЧНе ЗНАЧЕННЯ клініко-генетичних факторів ризику розвитку остеопенічних станів у осіб молодого віку з остеоартрозом та ожирінням**

Визначення прогностичного значення окремих клініко-генетичних фаторів базувалося на вивченні їх частоти, інформативності та встановленні прогностичних коефецієнтів із застосуванням дисперсійного аналізу [215, 216]. Зокрема, нами здійснено вивчення прогностичного значення таких факторів як: обтяжений сімейний анамнез по ОА, наявність в анамнезі переломів, розподіл пацієнтів за їх індивідуальним генотипом по генам VDR, LCT і FDPS, вік маніфестації, рентгенологічна стадія ОА та інші.

По кожному з 10 аналізованих можливих факторів ризику у послідовності зменшуваної інформативності нами визначені 6 найбільш вагомих (р<0,05), які i використано у табличному алгоритмі (табл. 6.1). Так, найбільш інформативним (перше рангове місце) виявився фактор наявності в анамнезі переломів. Цей фактор достовірно (р<0,0001) частіше реєструвався серед хворих на ОА та ожиріння з порушенням СФСКТ, ніж без остеопоретичних змін (відповідно, у (75,4±5,7)% та (10,3±4,9)% пацієнтів); інформативність фактора склала I=4,658 біт, а сила впливу – η =40,0%. Визначено, що прогностичне значення (прогностичний коефіцієнт) у разі наявності переломів в анамнезі становить ПК = +8,7 пат, при відсутності ПК = -5,6 пат (табл. 6.2).

Не менш важливим за інформативністю (друге рангове місце) фактором ризику порушень СФСКТ у хворих на ОА та ожиріння виявився обтяжений сімейний анамнез. Наявність родинного анамнезу достовірно (р<0,0001) частіше було зареєстровано у 43-х осіб, що мали порушення СФСКТ, проти 5 пацієнтів без порушень (відповідно, у (75,4±5,7)% та (12,8±5,4)% пацієнтів). Інформативність фактора склала I = 4,132 біт, сила впливу – η =37,0%. Прогностичне значення у разі наявності сімейного анамнезу ОА становить: ПК = +7,0 пат, при відсутності ПК = -5,5 пат.

Розподіл пацієнтів з ОА та ожирінням за варіантами поліморфізму гену VDR виявив, що порушення СФСКТ достовірно частіше (р<0,001) мали пацієнти з гомозиготним генотипом ВВ (33 особи), а пацієнти з гомозиготним генотипом bb, навпаки, достовірно рідше (р<0,001) мали порушення СФСКТ: 14 проти 5 осіб (відповідно, (35,9±3,7)% та (8,8±3,7)% пацієнтів). Інформативність фактора ризику склала – I = 1,298 біт, сила впливу – η = 12,0%. Прогностичне значення поліморфізму гену VDR у разі наявності у пацієнтаз ОА генотипу ВВ становить – ПК = +3,1 пат, генотипу bb – ПК = -6,1 пат. Цей фактор ризику порушень СФСКТ посів третє рангове місце за інформативністю.

Таблиця 6.1

Частота та прогностичне значення окремих клініко-генетичних факторів

оцінки ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на остеоартроз на тлі ожиріння (у ранговій послідовності)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Клініко-генетичні фактори | | Пацієнти з остеоартрозом  та ожирінням | | | | ПК,  пат | І,  біт | p= |
| Без порушень СФСКТ  (n=39) | | З порушенням СФСКТ  (n=57) | |
| абс. | P±m, % | абс. | P±m, % |
| 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| переломи в анамнезі | так | 4 | 10,3±4,9 | 43 | 75,4±5,7а | +8,7 | 2,824 | 0,0001 |
| ні | 35 | 89,7±4,9 | 14 | 24,6±5,7 | -5,6 | 1,834 |
| η=40,0% | 39 | 100,0 | 57 | 100,0 | - | 4,658 |
| сімейний анамнез  з ОА | так | 5 | 12,8±5,4 | 43 | 75,4±5,7 а | +7,0 | 2,410 | 0,0001 |
| ні | 34 | 87,2±5,4 | 14 | 24,6±5,7 | -5,5 | 1,723 |
| η = 37,0 | 39 | 100,0 | 57 | 100,0 | - | 4,132 |

Продовження табл.6.1

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| генотип  гену VDR | bb | 14 | 35,9±3,7 а | 5 | 8,8±3,7 | -6,1 | 0,830 | 0,001 |
| Bb | 14 | 35,9±3,7 | 19 | 33,3±6,2 | -0,3 | 0,004 |
| BB | 11 | 28,2±7,2 | 33 | 57,9±6,5 а | +3,1 | 0,464 |
| η = 12,0 | 39 | 100,0 | 57 | 100,0 | - | 1,298 |
| генотип  гену LCT | CC | 9 | 23,1±6,7 | 30 | 52,6±6,6 а | +3,6 | 0,529 | 0,040 |
| CT | 23 | 59,0±7,9 | 25 | 43,9±6,6 | -1,3 | 0,097 |
| TT | 7 | 17,9±6,1 а | 2 | 3,5±2,4 | -7,0 | 0,512 |
| η = 10,0% | 39 | 100,0 | 57 | 100,0 | - | 1,138 |
| вік маніфестації  ОА | до 30 р. | 5 | 12,8±5,4 | 24 | 40,4±6,5 а | +5,0 | 0,685 | 0,013 |
| 30-35 р. | 14 | 35,9±7,7 | 12 | 22,8±5,6 | -2,0 | 0,129 |
| понад 35р. | 20 | 51,3±8,0 | 21 | 36,8±6,4 | -1,4 | 0,104 |
| η =7,0% | 39 | 100,0 | 57 | 100,0 | - | 0,918 |
| рентгеноло-гічна стадія ОА | I-II | 29 | 74,4±7,0 а | 28 | 49,1±6,6 | -1,8 | 0,227 | 0,013 |
| ІІI-IV | 10 | 25,6±7,0 | 29 | 50,9±6,6 а | +3,0 | 0,375 |
| η = 5,0% | 39 | 100,0 | 57 | 100,0 | - | 0,603 |
| ІМТ | 25÷30 | 13 | 33,3±7,5 | 21 | 36,8±6,4 | -0,5 | 0,008 | 0,241 |
| 30÷35 | 16 | 41,0±7,9 | 29 | 50,9±6,6 | -1,0 | 0,046 |
| >35 | 10 | 25,6±7,0 | 7 | 12,3±4.3 | +3,2 | 0,214 |
| η = 1,0% | 39 | 100,0 | 57 | 100,0 | - | 0,426 |
| генотип по  гену FDPS | AA | 20 | 51,3±8,0 | 31 | 54,4±6,6 | +0,2 | 0,004 | 0,462 |
| AC | 18 | 46,2±8,0 | 22 | 38,6±6,4 | -0,8 | 0,029 |
| CC | 1 | 2,6±2,5 | 4 | 7,0±3,4 | +4,3 | 0,097 |
| η = 1,0% | 39 | 100,0 | 57 | 100,0 | - | 0,131 |

Продовження табл.6.1

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| обсяги ураження суглобів | однобічне | 18 | 46,2±8,0 | 25 | 43,9±6,6 | -0,2 | 0,003 | 0,362 |
| двобічне | 14 | 35,9±7,7 | 25 | 43,9±6,6 | +0,8 | 0,035 |
| полі- | 7 | 17,9±6,1 | 7 | 12,3±4,3 | -1,7 | 0,047 |
| η =1,0% | 39 | 100,0 | 57 | 100,0 | - | 0,085 |
| рівень сироваткового апеліну-13 | <M±m | 24 | 61,5±7,8 | 35 | 61,4 ±6,4 | -0,1 | 0,001 | 0,226 |
| M±m | 2 | 5,1±3,5 | 5 | 8,8±3,7 | +2,3 | 0,042 |
| >M±m | 13 | 33,3±7,5 | 17 | 29,8±6,1 | -0,5 | 0,008 |
| η =2,0% | 39 | 100,0 | 57 | 100,0 | - | 0,051 |
| стадія порушення ФНС | I-II | 23 | 59,0±7,9 | 30 | 52,6±6,6 | -0,5 | 0,016 | 0,461 |
| ІІI-IV | 16 | 41,0±7,9 | 27 | 47,4±6,6 | +0,6 | 0,020 |
| η =1,0% | 39 | 100,0 | 57 | 100,0 | - | 0,036 |

Примітка: а – достовірні відмінності у частоті розподілу хворих на остеоартроз та ожиріння залежно від наявності / відсутності порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ); η – сила впливу фактора, I – інформативність фактора (біт), ПК – прогностичний коефіцієнт градації фактора (пат), p – достовірність різниці між групами порівняння.

Наступним за інформативністю фактором ризику порушень СФСКТ серед хворих основної групи (четверте рангове місце) став розподіл пацієнтів за варіантами поліморфізму гену LCT. Виявлено, що порушення СФСКТ достовірно частіше (р<0,040) мали пацієнти з гомозиготним генотипом СС – 30 осіб, проти 9-ти пацієнтів (відповідно, (52,6±6,6)% та (23,1±6,7)%). Водночас пацієнти з нормальним ТТ генотипом достовірно рідше (р<0,040) мали порушення СФСКТ: 7 пацієнтів проти 2 осіб (відповідно, (17,9±6,1)% та (3,5±2,4)% пацієнтів). Інформативність фактора склала – I = 1,138біт, сила впливу – η = 10,0%. Прогностичний коефіцієнт розвитку порушень СФСКТ у разі наявності генотипу СС становить – ПК = +3,6 пат, ТТ – ПК = -7,0 пат.

Важливим за інформативністю фактором ризику порушень СФСКТ є вік маніфестації ОА. Виявлено, що при ОА порушення СФСКТ достовірно частіше (р<0,036) мали пацієнти, у яких вік маніфестації захворювання був менше 30-ти років – 23 особи проти 5 (відповідно, 40,4±6,5% та 12,8±5,4%). Інформативність фактора склала – I=0,918біт, сила впливу – η=7,0%. Прогностична значимість у разі наявності у пацієнта віку маніфестації ОА менше 30-ти років становить – ПК=+5,0 пат. Цей показник посів п’яте місце за своєю інформативністю.

Аналіз впливу стадії ОА (за ренгенологічним еквівалентом) на порушення СФСКТ показав, що пацієнти з ІІІ та ІV ренгенологічними стадіями ОА достовірно частіше (р<0,013) мали схильність до розвитку остеопенічних станів (відповідно, 50,9±6,6% та 25,6±7,0%), ніж особи з І та ІІ стадіями ОА. Інформативність фактора склала – I=0,603 біт; сила впливу – η=5,0%. Прогностичне значення фактору ризику розвитку порушень СФСКТ у разі наявності ІІІ та IV стадій ОА дорівнювало: ПК = +3,0 пат; за наявності І-ї та ІІ-ї стадії цей показник склав: ПК = -1,8 пат.

Водночас, окремі клініко-анамнестичні та генетичні фактори виявилися прогностично не значимими стосовно формування порушень СФСКТ у хворих на ОА та ожиріння. Так, інформативність впливу ІМТ серед хворих основної групи була відносно низькою (I=0,241), тому констатовано практичну відсутність прогностичної її цінності.

Проведений аналіз впливу кількісного фактора ураження суглобів на порушення СФСКТ показав, що у хворих на ОА як за наявності однобічного та двобічного ураження суглобів, так і в разі поліартриту, остеопенічні стани реєструвалися з однаковою частотою, як і відсутність порушень. Однак, низька інформативність цього фактора (I=0,085) не мала прогностичної цінності стосовно формування остеопенічних станів у хворих на ОА.

Аналізуючи вплив рівню апеліну-13 та прогностичне значення цього фактора (градації фактора визначені як похідна від середніх значень вмісту по групі хворих на ОА) було виявлено, що при рівні апеліну нижче середнього по групі однаково часто (p<0,226) реєстрували відсутність і порушення СФСКТ (61,5±7,8% та 61,4±6,4%, відповідно), але вони практично з однаковою частотою були представлені в інших градаціях. Саме такий розподіл i визначив практичну відсутність прогностичної цінності стосовно формування порушень СФСКТ у пацієнтів з ОА та ожирінням.

Останнім із проаналізованих факторів ризику порушень СФСКТ була стадія функціонального стану суглобів (ФС). Однак, як у попередньому випадку, при різних ФС порушення СФСКТ реєструвалися однаково часто, як і їх відсутність. Слід зазначити найнижчу інформативність показника серед усіх проаналізованих факторів ризику остеопенічних станів (I=0,036).

Таким чином, по кожному із факторів ризику нами визначені його прогностична цінність, діагностичне значення та сила впливу, що забезпечило виконання персоніфікованої оцінки ризику формування порушень СФСКТ у хворих на ОА та ожиріння (рис. 6.1).



**-ПК**Прогностичнi коефiцiенти за відсутності та наявності фактора**+ПК**

Рис. 6.1. Прогностичні коефіцієнти окремих клініко-генетичних факторів ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової

тканини у хворих на остеоартроз із ожирінням

Найбільш визначні фактори (р<0,05) були внесені до табличного алгоритма (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Алгоритм оцінки індивідуального ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини хворих на остеоартроз та ожиріння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клініко-генетичні фактори | Прогностичні коефіцієнти при різних індивідуальних варіантах обстеження | |
| градації фактора | ПК |
| переломи кісток в анамнезі | так | +8,7 |
| ні | -5,6 |
| сімейний анамнез остеоартрозу | так | +7,0 |
| ні | -5,5 |
| варіант генотипу по гену VDR | bb | -6,1 |
| Bb | -0,3 |
| BB | +3,1 |
| варіант генотипу по гену LCT | CC | +3,6 |
| CT | -1,3 |
| TT | -7,0 |
| вік маніфестації остеоартрозу | до 30 р. | +5,0 |
| 30-35 р. | -2,0 |
| понад 35 р. | -1,4 |
| рентгенологічна стадія остеоартрозу | I-II | -2,0 |
| ІІI-IV | +3,0 |

За даними проведеного порівняльного аналізу факторів із застосуванням стандартизованої процедури визначення їх прогностичного значення опрацьовано алгоритм прогнозування ризику формування порушень СФСКТ у хворих на ОА, який базується на використанні прогностичного значення інформативних факторів і структурно має вигляд таблиці, що містить індикатори оцінки – прогностичні коефіцієнти (ПК) і шкалу оцінки результату прогнозування (рис. 6.2).

| Стратифікаційні групи (**СГ**) хворих на ОА з різним рівнем ризику формування порушень структурно-функціонального стану  кісткової тканини | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| СГ – 1 | ПСmin≤ - 15 | СГ- 2 | ПСmax≥+15 | СГ – 3 |
| мінімальний ризик | | помірний ризик | високий ризик | |

Рис.6.2. Шкала оцінки індивідуального ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на остеоартроз

Для цього, за даними проведеного порівняльного аналізу факторів із застосуванням стандартизованої процедури визначення їх прогностичного значення опрацьовано алгоритм прогнозування ризику формування порушень СФСКТ у хворих на ОА та ожиріння, який базується на використанні прогностичного значення інформативних факторів і структурно має вигляд таблиці, що містить індикатори оцінки – прогностичні коефіцієнти (ПК) і шкалу оцінки результату прогнозування.

До алгоритму внесені лише незалежні ознаки прогнозування. У випадках, коли сила кореляційного зв'язку (±rxy) між факторами була більшою ніж ±0,70, один із факторів виключався із переліку індикаторів. Застосування опрацьованого табличного алгоритму реалізує прогностичний підхід до оцінки ризику розвитку ОА. Принцип прийняття прогностичного рішення у прогностичному алгоритмі (ПА) зводиться до додавання ПК, за умов послідовного аналізу наведених у табличному алгоритмі індикаторів [215, 216]. Відомо, що ПА не тільки враховує наявні індикатори, але і зводить до мінімуму кількість кроків прогностичної технології за рахунок застосування інформативних критеріїв.

**Приклад 1.** Пацієнт Леонід В., 33 роки. Для прогнозування ризику розвитку порушень СФСКТ у конкретного пацієнта використовуємо дані анамнезу, згідно яких, у Леоніда В. мали місце переломи кісток кінцівки (ПК1=+8,7) та обтяжений наявністю ОА сімейний анамнез (у батька двобічний гонартроз; ПК2=+7,0). Наявність цих двох клініко-анамнестичних факторів, навіть без залучення генетичних досліджень, дозволяє визначити, що Леонід В. має високий ризик формування розвитку порушень СФСКТ на тлі ОА, оскільки ПС=8,7+7,0>15,0.

**Приклад 2.** Пацієнт Олександр Т., 35 років. Для прогнозування ризику розвитку порушень СФСКТ використовуємо дані анамнезу та результати генетичних досліджнень, згідно яких, у Олександра Т. мали місце переломи кісток кінцівки (ПК1=+8,7), сімейний анамнез стосовно ОА – не обтяжений; ПК2=-5,5, а ПС=8,7-5,5=+3,2.

За результатами генетичних досліджень виявлено, що Олександр Т. має ВВ варіант генотипу по гену VDR (ПК3=+3,1) та СС варіант генотипу по гену LCT (ПК4=+3,6); клінічна маніфестація ОА у Олександра відбулася у віці до 30 років (ПК5=+5,0) i на момент обстеження цей пацієнт має ІІІ рентгенологічну стадію захворювання (ПК6=+3,0). Виходячи із наявних у пацієнта клініко-генетичних факторів, прогностичну сума дорівнює: ПС = (+8,7) + (-5,5) + (+3,1) + (+3,6) + (+5,0) + (+3,0) = +17,9. Оскільки досягнуто значення максимальної прогностичної суми (ПСmax=15,0), технологію прогнозування закінчено. Висновок: у Олександра Т., який хворіє на ОА, має місце високий ризик виникнення порушень СФСКТ (що підтверджено результатами денситометрії: BMD = 0,857; Т-критерій = -1,7; Z-критерій = -0,8 – остеопенія).

Верифікацію цього табличного алгоритму виконано серед пацієнтів двох груп (57 з та 39 без порушень СФСКТ) та з’ясовано, що частота помилок першого роду (визначено високий ризик за відсутності патології) склала α=5,0%, а помилок другого роду (визначено низький ризик за наявності патології) β=7,2%. Отже, специфічність прогностичного алгоритму становить – 92,8%, а його чутливість – 95,0%, що дозволяє рекомендувати його у якості етапу скринінгового обстеження хворих на ОА.

**Резюме.** Проведений порівняльного клініко-інформаційний аналіз (застосовано однофакторний дисперсійний аналіз) частоти окремих клінічних та генетичних факторів серед хворих на ОА та ожиріння з та без порушень СФСКТ (остеопенія, остеопороз) дозволив визначити інформативні анамнестичні індикатори та прогностичну цінність поліморфних варіантів генотипу за генами VDR і LCT. На основі показників їх прогностичного значення складено табличний алгоритм, застосування якого можливе як в умовах амбулаторно-поліклінічної допомоги, так i у разі залучення генетичних методів дослідження. Точність прогнозування із використанням вказаного прогностичного алгоритму залежить від обсягу залучених інформативних індикаторів.

Основні положення та результати досліджень, що викладені у поточному розділі оприлюднено у наукових медичних виданнях (4 статті), що цитуюься міжнародними науково-метричними базами та апробовані шляхом участі у міжнародних наукових медичних конференціях:

1.Терешкин К.І. Клініко-інструментальні особливості перебігу остеоартрозу у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену лактази / К.І. Терешкин // Актуальні проблеми медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 2016.- Т.16.- Вип. 4 (56).- Ч. 1.- С.197-204.

2.Терешкин К.І. Остеоартроз у пацієнтів з варіантами поліморфізму гену рецептора вітаміну D / К.І. Терешкин // Світ медицини та біології, 2016. - Вип. 3. - Т. 1 (131). - С. 74-80.

3.Терешкин К.І. Поліморфізм гену FDPS у хворих на остеоартроз: клінічне, діагностичне та прогностичне значення / К.І. Терешкин // Вісник проблем біології та медицини, 2016. - Вип. 3. - Т. 1 (131). - С. 155-161.

4.Терешкін К.І. Прогностичне та диференційно-діагностичне значення клініко-патогенетичних факторів порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у осіб молодого віку, хворих на остеоартроз, на тлі ожиріння / К.І. Терешкін // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2017. - Т. 17. - Вип. 1 (57). - С. 197-203.

**ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Останнім часом активно обговорюється зв'язок остеоартрозу (ОА) з остеопорозом (ОП). Доведено, що обидва захворювання можуть виникати як окремо одне від одного, так і майже параллельно та доповнювати одне – одного. Це пов’язано з багатьма факторами, серед яких розглядають дефіцит естрогенів і вітаміну D. Нестача останнього впливає на метаболізм хряща та інших тканин, включаючи кісткову; також вітамін D стимулює синтез протеогліканів, а його зниження призводить до швидкого розпаду хряща й прогресуванню захворювання [252].

В останні роки увага багатьох ревматологів прикута до вивчення ролі генетичних факторів у розвитку ОА і ОП. Так, було встановлено, що до 80% піку кісткової маси детермінується генетично. Є припущення, що поліморфізм ряду генів є найбільш вірогідною причиною «альтернативних відносин» між ОП і ОА [254]. На даний момент найбільша увага дослідників прикута до визначення ролі поліморфізму генів вітаміну D (VDR), лактази (LCT) та фарнезіл-фосфатсинтази (FDPS) в якості маркерів ОП.

Серед багатьох факторів, що провокують розвиток ОА розглядають надлишкову вагу та ожиріння. Варто відзначити, що останнім часом намірна маса тіла та ожиріння набувають все більшого поширення серед людей молодого віку [234]. Доведено, що жирова тканина є активним ендокринним органом; вона продукує більш ніж 50 пептидних гормонів, які мають високу біологічну активність. Серед них найбільш вивчиними є ІЛ-1, ФНП-α, ІЛ-6, апелін, вісфатин, лептин тощо [56, 165].

Так, з’явилися поодинокі роботи щодо ролі гормоноподібної речовини апеліну в ураженні хрящової тканини суглобів, експресія якого відбувається під дією запальних медіаторів ФНП-α, інтерлейкіну-6 та інтерферону. Тобто, зміни вмісту апеліну в крові є відповіддю на запалення та компенсаторним механізмом при дисметаболічних порушеннях [76]. Встановлена залежність між вмістом апеліну в сироватці крові і синовіальній рідині та тяжкістю ОА, при цьому рівні рецепторів APJ в хондроцитах значно підвищуються [90]. Це дозволяє припустити, що надлишок апеліну в сироватці крові може сприяти прогресуванню ОА [155]. В той же час апелін широко експресується в інших тканинах та його патофізіологічна дія значною мірою залишається не з’ясованою [181].

Невирішеними на даний момент залтштлося питання ролі поліморфізму генів рецептора вітаміну D (VDR), лактази (LCT) та фарнезіл-фосфатсинтази (FDPS) у осіб молодого віку з ОА та ожирінням, дослідження взаємозв’язків між ними і вмістом адипоцитокіну – апеліну-13, що дозволить прогнозувати ризик розвитку порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) у цих пацієнтів.

Метою дослідження було удосконалення діагностики та прогнозування перебігу остеоартрозу у осіб молодого віку з ожирінням на підставі комплексної оцінки клініко-патогенетичних особливостей їх перебігу, рівня адипокіну апеліну у сироватці крові у взаємозв’язку з поліморфізмом генівVDR, LCT та FDPS.

Для вирішення означеної мети були сформульовані завдання, які включали: аналіз клініко-анамнестичних даних, визначення особливостей ураження окремих суглобів та структурно-функціонального стану опорно-рухового апарату за даними двухенергетичної рентгенівської абсорбциометрії; дослідження вмісту адіпоцитокіну апеліну-13 та встановлення взаємозв’язків між його рівнем, ІМТ, показниками альго-функціональної активності, рентгенологічною стадією ОА та ступінем порушень СФСКТ. Означені зміни досліджували у взаємозв’язку зполіморфізмом генів VDR, LCT і FDPS у пацієнтів молодого віку; визначали діагностичну цінність і прогностичне значення залежно від варіативної складової алелів і генотипів. На підставі отриманих результатів було запланованорозробити діагностичний алгоритм прогнозування перебігу ОА у осіб молодого віку з ожирінням та встановити найбільш вагомі прогностичні маркери поліморфізму означених генів.

У відповідності до основної мети та для вирішення поставлених задач, у дослідженні були задіяні 96 пацієнтів у віці 35,54±0,9 років з верифікованим діагнозом ОА, що перебував на тлі ожиріння, серед яких 25% чоловіки та 75% жінки. Контрольну групу склали 96 практично здорових осіб, відібрані за принципом «копі-пари». До групи порівняння увійшли 18 пацієнтів з ізольованим перебігом ОА аналогічної вікової категорії зі статевим реципрокним розподілом.

За тривалістю захворювання хворі на ОА із супутнім ожирінням були розподілені на 3 групи: до 1-ї підгрупи увійшло 54,2% осіб з анамнезом захворювання до 5-ти р.; друга група була представлена 32,3% пацієнтів з тривалістю анамнезу від 6-ти до 10-ти р.; до третьої увійшли – 13,5% пацієнтів з захворюванням понад 10 р. У групі порівняння до 1-ї підгрупи увійшов 61,1% хворих, до 2-ї – 38,9%.

За рентгенологічною стадією ураження суглобів пацієнти основної групи були розподілені на 4 групи. І рентгенологічну стадію було діагностовано у 18,8%, ІІ – у 40,6% осіб, ІІІ – у 24,0% та ІV – у 16,6% пацієнтів. Ізольоване ураження колінних суглобів мали 55,2% пацієнтів; кульшових – 30,2% та поліартрит визначали у 14,6% випадків.

Серед хворих основної групи та групи порівняння визначені були середні рівні альго-функціональної активності за індексом WOMAC: показник інтенсивності болю склав 44,3±1,8% проти 35,3±1,8%, виразність і тривалість скутості – 54,5±2,4% проти 46,5±1,9%, ступінь функціональної обмеженості – 49,5±1,9% проти 40,6±2,2%, узагальнений показник тяжкості ОА (W%) – 48,8±1,8% проти 39,9±2,4%.

За ІМТ пацієнти основної групи були розподілени наступним чином: 35,4% – мали надлишкову масу тіла (НМТ), 46,9% –ожиріння І ступеня, 11,4% – ожиріння ІІ ступеня та 6,3% – ІІІ ступеню.

Отримані дані дали змогу констатувати, що ураження суглобів у основній групі хворих характеризувалося формуванням ОА різної рентгенологічної стадії з порушенням їх функціональної активності.

За даними анамнезу у 47 пацієнтів (48,9%) з ОА було діагностовано переломи різних кісток скелету та кінцівок, а у 48-ми осіб (50,0%) найближчі родичі мали суглобовий синдром та переломи кінцівок. Означена обставина була підставою до визначення функціонального стану кісткової тканини, тобто проведення двохенергетичної рентгенологічної абсорбціометрії (DЕХА). Аналіз частоти та характеру абсорбціометрично верифікованих порушень СФСКТ у 44,8% випадків дав змогу діагностувати остеопенію та 14,6% – остеопороз. У 40,6% обстежених порушень СФСКТ не виявлено.

Наявність ОА та його поєднання з остеопоротичними змінами в кістках були передумовою вивчення впливу поліморфних варіантів генів рецептора вітаміну D (VDR), лактази (LCT) та фарнезіл-дифосфатсинтази (FDPS), наявність окремих алелів яких розглядають в якості несприятливих факторів раннього формуванню кістково-суглобової патології.

Визначено, що серед пацієнтів з ізольованим ОА середні показники альго-функціональної активності за індексом WOMAC були достовірно (р<0,05) нижче, ніж в основній групі. Така ж тенденція була зафіксована із ренгенологічною стадією захворювання. Таким чином, супутнє ожиріння у пацієнтів молодого віку з ОА ускладнює перебіг захворювання.

Однак, виконаний аналіз частоти та характеру абсорбціометрично верифікованих порушень СФСКТ у пацієнтів групи порівняння показав, що означені порушення мала достовірно (р<0,05) більша кількість хворих, ніж у основній групі (відповідно, 78,8% проти 59,4% пацієнтів). Тобто, у пацієнтів з ОА наявність надлишкової ваги або початкової стадії ожиріння є тим протективним фактором, що перешкоджає ураженню кісткової тканини; хоча, слід зазначити, що формування оспеопенічних станів мало майже 60% осіб основної групи.

При визначенні сироваткового рівню апеліну-13 у осіб основної групи було встановлено, що вміст даного адіпокіну був достовірно (р<0,001) вище, ніж в контролі (відповідно, 70,23±4,84 пг/мл проти 56,75±3,82 пг/мл). Однак, середні значення показника апеліну-13 не залежали від ІМТ (│rXY│<0,29).

Нами було проаналізувано та доведено вплив апеліну-13 на ступінь деградації суглобового хряща. Виявлене достовірне (р<0,001) збільшення його вмісту в сироватці крові пацієнтів з ІІІ та ІV рентгенологічними стадіями ОА у порівнянні з хворими ІІ стадії.

В той же час рівень апеліну-13 не корелював з показниками СФСКТ, тобто не впливав на формування остеопенічних станів. Однак доведено взаємозв’язок рівня даного показника і давністю захворювання: у пацієнтів з анамнезом понад 10 років рівень апеліну в сироватці крові був достовірно вищим, ніж при меншій тривалості захворювання.

Для визначення «синдрому порушенного генного гомеостазу» проводили вивчення частоти окремих алелей та поліморфізму гену лактази, гену рецептора вітаміну D та гену фарнезіл-дифосфатсинтази.

Так, при проведенні аналізу частоти поліморфних варіантів гену LCT встановлено, що серед хворих на ОА та ожиріння достовірно частіше(р<0,001) проти контролю реєстувалися пацієнти з генотипом СС (39,6% проти 12,2%) та вірогідно менше – з генотипом ТТ (9,4% проти 34,7%).

При клінічній оцінці особливостей перебігу ОА у пацієнтів основної групи з генотипом СС виявлено: більшу частоту порушень СФСКТ (31,6%), при середніх значеннях альго-функціональних обмежень (48,4±3,4%) та менш тривалому перебігу ОА з моменту клінічної маніфестації, у порівянні з пацієнтами, які мали генотипи СТ (26,1%) та ТТ (2,2%).

Результатами роботи було доведено взаємозв’язок між поліморфізмом гена LCT та рентгенологічно стадією ОА. Так, питома вага клінічних варіантів з ІІ рентгенологічною стадією була зафіксована у носіїв С-алелів:у разі варіанту СС –16,7% та варіанту СТ – 19,8% пацієнтів, тоді як при варіанті ТТ – достовірно менша (4,2%, р<0,001).

Доведено, що частота та характер порушень СФСКТ у хворих на ОАта ожиріння визначалась варіантом поліморфізму гена LCT та найбільш виразно проявлялась за наявності алелі C в геномі. Виявлено, що остеопенія однаково часто мала місце серед пацієнтів з варіантами генотипу СС та СТ (відповідно, 44,2% та 48,8%, р>0,05) на відміну від ТТ-генотипу (7,0%). Більш виразні порушення СФСКТ у вигляді ОП діагностовано у 58,8% гомозиготів СС та 41,2% гетерозиготів. Відсутність порушень зареєстровано у 37,5% хворих на ОА та ожиріння, включаючи 23,7% з генотипом СС, 66,7% – ТТ та 42,8% гетерозиготів.

Також проведено аналіз частоти поліморфних варіантів гену VDR в групі хворих на ОА із ожирінням та серед пацієнтів контрольної групи. Було виявлено, що серед хворих на ОА достовірно частіше були пацієнти з патологічним генотипом ВВ та достовірно менше – з генотипом bb та Вb: відповідно, 45,8%, 19,8% та 34,4% (р<0,05).

При оцінці клінічних особливостей перебігу ОА у пацієнтів основної групи з генотипом ВВ виявлено більшу частоту порушень СФСКТ (34,4%), при середніх значеннях альго-функціональних обмежень (54,0±4,7%) та менш тривалому перебігу ОА з моменту клінічної маніфестації. Проведений аналіз частоти та характеру денситометрично верифікованих порушень СФСКТ у хворих на ОА та ожиріння з різними варіантами поліморфізму гену VDR показав, що більш виразні порушення СФСКТ у вигляді ОП діагностовано у 11,5% з BB-генотипом та 7,3% гетерозиготів Bb. В цілому відсутність порушень СФСКТ зареєстрована у 37,5% обстежених з ОА та ожирінням, включаючи 12,5% гомозиготів BB, 13,5% – bb та 10,4% – гетерозиготів Bb. Отже, частота та характер порушень СФСКТ у хворих основної групи визначалась варіантом поліморфізму гена VDR та найбільш виразно проявлялась за наявності алелі В в геномі, насамперед, у гомозиготів.

Аналіз показника тяжкості ОА (W, %) та його складових у хворих з ОА та оирінням з різними варіантами поліморфізму гену VDR виявив достовірно більш високий рівень проявів болю (відповідно, 52,3±4,3% та 39,7±2,9%, р<0,05) та скутості (відповідно, 57,1±4,6% та 36,2±3,7%, р<0,05) серед пацієнтів з варіантом генотипу ВВ у порівнянні з нормальним bb-генотипом. Також у гомозиготів ВВ діагностовано більш виразні обмеження фізичної активності: 54,2±4,4% та 44,3±4,3%, відповідно (р<0,05).

Виявлено, що з 75,8% пацієнтів, які мали НМТ або ожиріння І ступеню, 50,6% були представлені гомозиготами по 2-й алелі (ВВ).

Взаємозв’язок між поліморфізмом гена VDR та рентгенологічною стадією ОА характеризувався переважанням більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща у пацієнтів з патологічним генотипом ВВ (37,5%) та генотипом Вb (28,2%).

При проведенні дослідження розповсюдженості гена FDPS у пацієнтів контрольної групи було визначено, що нормальний АА генотип реєструвався у 55 осіб (57,3%), генотип АС – у 38-ми пацієнтів (39,6%) та патологічний генотип СС – у 3-х осіб (3,1%). У хворих на ОА та супутнє ожиріння розподіл даного варіанта гена FDPS був таким: генотип АА зустрічався у 51 хворого (53,1%), генотип АС – у 40 пацієнтів (41,7%) та патологічний ген СС – у 5 (5,2%). Тобто, наявність ОА істотно не впливала на розподіл генотипів FDPS, що дозволило зробити висновок про відсутність ролі цього поліморфізму в патогенезі ОА та розвитку ускладнень.

Таким чином, серед обстежених пацієнтів переважали гомозиготи ВВ гену VDR, а наявність у генотипі алелі В збільшувала відносний ризик формування виразного ураження суглобового хряща. Аналіз поліморфізму гену лактази визначив збільшення осіб з патологічними мутаціями (СС-генотип), а наявність носіїв С-алелів означеного гену збільшувала ризик формування більш виразного ураження суглобового хряща.

Узагальнений альго-функціональний показник тяжкості ОА та його складові у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму LCT достовірно не відрізнялися,однак у гомозиготів СС був збільшений показник скутості.

Проведений аналіз розподілу хворих на ОА з урахуванням індекса Кетлє та поліморфізму гену лактази (LCT) виявив, що серед пацієнтів з НМТ та ожирінням І ступеню в 5,3 рази частіше зустрічалися особи з генотипом СС проти генотипу ТТ (р<0,05). Доведено, що поліморфізм гена лактази впливав на рентгенологічну стадію ОА: більш тяжкі прояви деградації суглобового хряща було зареєстровано у пацієнтів, що були носіями алелі С.

Тобто, групи контролю значно відрізнялися частотою поліморфних варіантів по гену LCT та VDR, тоді як за поліморфними варіантами гену FDPS практично не мали відмінностей. Ця закономірність знайшла своє відображення у дослідженнях інших клініцистів, якими доведено відсутність впливу поліморфізму гена FDPS на частоту та характер порушень СФСКТ у хворих на ОА. Однак, доведено вплив гену FDPS в разі застосування бісфосфонатівпри лікуванні порушень СФСКТ [46, 52, 125, 149].

Отже, більш детальний аналіз клініко-генетичних особливостей перебігу ОА у осіб молодого віку було сфокусовано на вивченні впливу оліго-поліморфізму генів LCT і VDR та їх поєднаних варіантів генотипу.

При аналізі поліморфізму гену LCT серед пацієнтів групи порівняння визначено, що 72,2% пацієнтів мали патологічний генотип СС, що в 14,4 рази достовірно вище (р<0,001), ніж генотип ТТ та в 3,2 рази – ніж СТ. Також визначено, що патологічний варіант генотипу ВВ (по гену VDR) мали 55,6% хворих, що в свою чергу в 3,3 рази вірогідно (р<0,001) вище, ніж пацієнтів з генотипом bb та в 2 рази – ніж з генотипом Bb.

Таким чином, серед хворих групи порівняння також переважали пацієнти з патологічними генотипами ВВ (по гену VDR) та СС (по гену LCT), що ймовірно і зумовлювало тяжкість перебігу ОА у цих пацієнтів.

Проведено обстеження пацієнтів основної групи та групи порівняння, у яких була визначена наявність обох патологічних варіантів поліморфізму генів рецептора вітаміну D та лактази (відповідно, 20,2% та 44,4%).

Встановлено, що поєднання патологічних генотипів генів вітаміну D та лактази набувало деяких відмінностей. Так, ураження великих суглобів мали 90,5% хворих у основній групі та 75,0% у групі порівняння; анамнез захворювання до 5-ти років – 61,9% та 75,0% при віці маніфестації ОА – понад 35 років (61,9% та 50,0%, відповідно).

При цьому ураження суглобів характеризувалося більш тяжким ступенем деградації хряща та порушенням його функціональної активності. Узагальнений аналіз показника тяжкості ОА (W, %) та його складових виявив достовірно більш високий рівень проявів скутості у пацієнтів обох досліджуваних груп (59,5±2,5% та 54,69±2,4%); рентгенологічні зміни в суглобах у хворих основної групи відповідали в більшості випадків ІІ (42,9%) та ІІІ (28,6%) стадіям; доволі часто реєстрували ІV рентгенологічну стадію ОА (19,0%). Тобто можемо зробити висновок, що при наявності обох патологічних генотипів у пацієнтів з ОА та ожирінням індекс альго-функціональної активності достовірно (р<0,05) вищий, ніж у хворих з ізольованим перебігом захворювання.

Проведений аналіз частоти та характеру абсорбціометрично верифікованих порушень СФСКТ у 66,7% випадків дав змогу діагностувати остеопенію та у 23,8% – остеопороз, тобто остеопоротичні зміни мали 90,5% хворих на ОА із ожирінням з патологічними генотипами генів VDR та LCT, що є достовірно (p<0,001) частіше у порівнянні з іншими пацієнтами основної та контрольної груп. Такий відсоток наявно демонструє негативний вплив означених сукупних патологічних генотипів на формування остеопенічних станів у осіб молодого віку з ОА та ожирінням. Така ж тенденція зафіксована і серед пацієнтів групи порівняння, у якійостеопенічні стани були зареєстровані у 75,0% випадків.

Таким чином, поєднання обох патологічних варіантів поліморфізму генів VDR (ВВ) та LCT (СС) є прогностично однією з найбільш несприятливих умов перебігу ОА та передумовою для можливого формування остеопенічних станів у осіб молодого віку із НМТ та ожирінням.

Проаналізовано взаємозв’язок між коливанням показників адіпокіну апеліну-13 та поліморфізмом генів VDR та LCT. Так, серед пацієнтів з гомозиготним генотипом ВВ по гену VDR у 75,9% випадків виявлено порушення СФСКТ. Слід зазначити, що серед пацієнтів основної групи з наявністю у генотипі алелі B рівні вмісту апеліну-13 були практично однаково низькими як у пацієнтів з діагностованими остеопенічними станами, так і в групі хворих на ОА та ожиріння без порушення СФСКТ.

Порівняльний аналіз вмісту апеліну залежно від поліморфізму гена рецептора вітаміна D виявив, що у 19-ти гомозиготних пацієнтів з генотипом bb його вміст дорівнював (61,72±3,18) пг/мл, що перевищувало дані контролю в 1,1 рази. Слід зазначити, що за наявності остеопенії рівень плазматичного апеліну у цій групі хворих був достовірно (р<0,001) вище, ніж у пацієнтів без порушень СФСКТ (відповідно, (73,40±4,82) пг/мл проти (57,54±2,35) пг/мл. Отже можна констатувати, що при bb-варіанті поліморфізму гена VDR у хворих на ОА та ожиріння з низьким плазматичним рівнем апеліну-13 вірогідність формування остеопенічних станів відносно мала.

На відміну від пацієнтів з генотипом bb, серед 44-х хворих на ОА та ожиріння з поліморфним варіантом генотипу ВВ вміст сироваткового апеліну коливався у межах від (65,21±3,42) пг/млдо (84,13±5,11) пг/мл. У цілому у пацієнтів, які не мали порушень СФСКТ, вміст апеліну-13 перевищував середні значення по групі (відповідно, (71,39±5,03) пг/мл та (84,13±5,11) пг/мл, р<0,01), тоді як формування у таких пацієнтів остеопенічних станів супроводжувалося тенденцією до зниження рівня адипокіну: при остеопенії – (67,87±2,26) пг/мл; при остеопорозі – (65,21±3,42) пг/мл (р>0,05).

Таким чином доведено вплив поліморфізму гена рецептора вітаміна D на рівні сироваткового апеліну-13, а також на частоту та характер порушень СФСКТ у хворих на ОА та ожиріння. Прогностично найбільш несприятливим є гомозиготний варіант ВВ, за наявності якого у осіб молодого віку з ОА формування остеопенії та ОП асоціюється зі зниженням рівня адипокіну. Тобто, достовірне зростання сироваткового рівня апеліну-13 у пацієнтів з артропатіями без порушень СФСКТ можна використовувати у якості індикатора метаболічної компенсації при ОА.

Проаналізовано та доведено вплив поліморфізму гена LCT на рівні сироваткового апеліну-13, а також на частоту та характер порушень СФСКТ у хворих на ОА. Встановлено, що прогностично найбільш несприятливим є патологічний СС варіант, за наявності якого формування поєднаних остеопенічних станів асоціюється зі зниженням рівня апеліну. Виявлено, що серед пацієнтів-носіїв С-алелі рівні сироваткового апеліну були більш низькими, ніж в групі хворих без порушення СФСКТ. Проведене співставлення вмісту апеліну-13 з виразністю деградації суглобового хрящапри різних варіантах поліморфізма генів VDR та LCT дозволило виявити залежність його рівня від рентгенологічної стадії ОА.

Також встановлено, що концентрація сироваткового апеліна-13 у хворих основної групи взаємопов’язана з рівнем альго-функціональних обмежень цих пацієнтів та достовірно збільшується при зростанні цих обмежень. Однак аналіз залежностей між ступенем альго-функціональних обмежень та концентрацією апеліну в поліморфно-генетичних групах хворих виявив, що вищезазначену закономірність можна вважати доведеною (р<0,001) лише для гетерозиготів Bb по гену рецептора вітаміна D тапацієнтів з генотипом СС по гену лактази, оскільки хворі на ОА генотипових груп гомозиготів BB і bb по гену VDR та СТ і ТТ по гену LCT, характеризуються значною варіативністю показника вмісту сироваткового апеліну. Це означає, що впливають більш вагомі фактори, серед яких можна виділити ступінь деградації суглобового хряща, ступінь ожиріння тощо.

Встановлено, що більше половини пацієнтів (59,4%) молодого віку з ОА та ожирінням мали зменшення МЩКТ, а більш тяжкі прояви деградації суглобового хряща були зафіксовані у пацієнтів з генотипами СС та СТ за геном лактази та ВВ – за геном рецептора вітаміну D. У пацієнтів, що мали поліморфізм ВВ по гену VDR, виявлено достовірно більш високий рівень проявів болю та скутості у порівнянні з гомозиготами bb.

При визначенні впливу поліморфізму гену рецептора вітаміна D на рівні апеліну-13 доведено, що найбільш несприятливим був гомозиготний варіант генотипу ВВ, за наявності якого у осіб молодого віку з ОА, формування остеопенії та ОП асоціюється зі зниженням рівня адипокіну. В такому разі вірогідне зростання сироваткового рівня апеліну-13 у хворих на ОА без порушень СФСКТ можна використовувати у якості індикатора метаболічної компенсації при ОА.

Аналіз результатів вивчення вмісту апеліну-13 у сироватці крові хворих основної групи залежно від ІМТ та варіантів поліморфізму генаVDR дозволив встановити, що в середньому цей рівень по групі перевищував контрольні значення та коливався залежно від варіанту поліморфізму та ІМТ.

Було виявлено, що загальні закономірності вмісту апеліну-13 у сироватці крові означених хворих залежно від ІМТ та варіанту поліморфізму гена VDR характеризувалися тим, що у разі гомозиготності bb при наростанні ІМТ до ожиріння I ст. – вміст апеліну-13 зростає, тоді як при збільшенні ступеню ожирінні має місце прогресивне зменшення його рівню. При гомозиготності BBта за наявності ожиріння рівень апеліну-13 практично не змінюється. Водночас для пацієнтів-гетерозигот по гену VDR було характерним достовірне зниження (р<0,001) рівня вмісту апеліну-13 у пацієнтів з надлишковою МТ та ожирінні I-ІІ ст. та незначне зростання за наявності ожиріння ІІІ ступеня.

Було виконано клініко-статистичне моделювання (поліномінальний аналіз) нелінійних закономірностей вмісту апеліну-13 у хворих на ОА та ожиріння при різних варіантах поліморфізму гена VDR i отримані залежності з високим ступенем достовірності (R=1,0, р<0,05) для гомозигот по 1-й (bb) та другій (BB) алелям. Таким чином, визначені статистичні моделі дають змогу прогнозувати індивідуальний рівень вмісту апеліну-13 залежно від зміни ІМТ, тобто прогнозувати перебіг ОА у осіб з ожирінням.

При проведенні вивчення особливостей перебігу ОА у осіб з надлишковою вагою / ожирінням при поєднанні патологічних генотипів генів VDR та LCT було встановлено, що більшість пацієнтів (90,5%) мали ураження великих суглобів, яке характеризувалося більш тяжким ступенем деградації хряща та порушенням його функціонального стану. Узагальнений аналіз показника тяжкості ОА (W, %) та його складових виявив достовірно більш високий рівень проявів скутості у цих пацієнтів (59,5±2,5%). Анамнез захворювання був коротким (до 5-ти років – 61,9%) при маніфестації захворювання у віці за 35 років (61,9%). Рентгенологічні зміни в суглобах відповідали в більшості випадків ІІ (42,9%) і ІІІ (28,6%) стадіям та 19,0% пацієнтів мали ІV рентгенологічною стадією ОА.

Зміни абсорбціометрично верифікованих порушень СФСКТ були визначені у 90,5% пацієнтів (у 66,7% – остеопенія та у 23,8% – остеопороз). Тобто остеопоротичні зміни у хворих на ОА та ожиріння з патологічними генотипами генів VDR та LCT реєструвалися достовірно частіше (p<0,001) у порівнянні з пацієнтами з іншими генотипами. Таким чином, наявність одночасно обох патологічних варіантів поліморфізму генів VDR (ВВ) та LCT (СС) є прогностично однією з найбільш несприятливих умов перебігу ОА та передумовою для можливого формування остеопенічних станів у осіб молодого віку.

При поєднанні (перехресному поліморфізмі) патологічних генів VDR та LCT у пацієнтів з ОА та ожирінням визначена залежність концентрації апеліну-13 від рентгенологічної стадії процесу та рівня альго-функціональної активності. Закономірність вмісту апеліну-13 характеризувалася наступним: дегдаградація хряща на початкових стадіях (I-ІІ ст.) супроводжувалась зростанням плазматичної концентрації апеліну-13 на 15,8%, після чого впродовж формування ІІІ рентгенологічної стадії відбувалася відносна стабілізація його вмісту. При подальшій деградації суглобового хряща (ІV ст.) спостерігали відносне зниження концентрації адипокіну.

Також виявлено достовірну відмінність у показниках альго-функціональної активності між пацієнтами з високим та середнім рівнями індексу WOMAC. З метою використання означених результатів лікарями практичної ланки охорони здоров’я було опрацьовано поліномінальну (аналітичну) модель. Її впровадження дозволить з урахуванням альго-функціональних обмежень за індексом WOMAC (у разі середньої чи високої активності) та результатами визначення концентрації апеліну-13 прогнозувати перебіг ОА та формування остеопенічних станів у осіб молодого віку при поєднанні несприятливих поліморфних варіантів генів VDR та LCT. Тобто за умов перехресного поліморфізму патологічних варіантів генів VDR та LCT тяжкість перебігу ОА у молодих осіб можна розглядати як генетично обумовлену.

Таким чином, адипоцитокін апелін-13 у хворих на ОА можна розглядати як маркер пошкодження хрящової тканини. Подальші дослідження допоможуть визначити можливість використання даного показника як маркера ефективності лікування та прогнозування перебігу артропатій.

На основі клініко-інформаційного аналізу (застосовано однофакторний дисперсійний аналіз) частоти окремих клінічних та генетичних факторів у пацієнтів з ОА іурахуванням СФСКТ (остеопенія, остеопороз) визначені інформативні анамнестичні індикатори та прогностична цінність поліморфних варіантів генотипівза генами рецептора вітаміну D (VDR), лактази (LCT) та фарнезіл-дифосфатсинтази (FDPS). На основі отриманих результатів складено алгоритм прогнозування розвитку остеопенічних станів у осіб молодого віку з ОА та ожирінням. Для цього нами були визначені 6 найбільш вагомих за інформативністю факторів ризику розвитку остеопенічних станів серед хворих на ОА та ожиріння (р<0,05), які i було використано у алгоритмі. До них увійшли такі, як: переломи в анамнезі, сімейний анамнез з ОА, генотип по гену VDR, генотип по гену LCT, вік маніфестації та рентгенологічна стадія ОА.

Точність прогнозування з використанням даного алгоритму залежить від обсягу залучених інформативних індикаторів. До алгоритму внесені лише незалежні ознаки прогнозування. У випадках, коли сила кореляційного зв'язку (±rxy) між факторами була більшою ніж ±0,70, один із факторів виключався із переліку індикаторів. На основі розробленого алгоритму, складено шкалу індивідуального ризику порушень СФСКТ у хворих на ОА та ожиріння, за допомогою якої були сформовані 3 стратифікаційні групи (СГ): СГ-1 – група, до якої входять особи з визначеним сумарним прогностичним коефіцієнтом ≤ -15, тобто особи з мінімальним ризиком розвитку остеопенічних станів на тлі ОА; СГ-2 – група з невизначеним ризиком (від -15, до +15 балів), до якої входять особи, які потребують більш детального обстеження із застосуванням таких методів, як: визначення біохімічних маркерів формування (кістковий ізофермент лужної фосфатази, остеокальцин, пропептиди колагена І типу та інші) і резорбції кісткової тканини (піридінолін, дезоксіперидінолін, тартратрезистентна кисла фосфатаза, остеопротегерін та інші); СГ-3 – група, до якої входять особи з визначеним сумарним прогностичним коефіцієнтом ≥ 15, – тобто особи з великим ризиком розвитку остеопенічних станів на тлі ОА та ожиріння.

Застосування опрацьованого табличного алгоритму реалізує прогностичний підхід до оцінки ризику розвитку остеопенічних порушень у хворих на ОА і ожиріння та дають змогу розробляти індивідуальні схеми лікування цієї тяжкої патології, у залежності від наявності або відсутності проаналізованих факторів ризику.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і вирішення актуального питання сучасної терапії, а саме, оптимізація діагностики та прогнозування перебігу остеоартрозу в поєднанні з ожирінням у осіб молодого віку на підставі дослідження патогенетичної ролі адипоцитокіну апеліну-13, поліморфізму генів VDR, LCT і FDPS та структурно-функціонального стану кісткової тканини.

2. У хворих молодого віку з поєднаним перебігом остеоартрозу та ожиріння у 48,9% випадків діагностуються переломи різних кісток скелету та кінцівок, а у 50,0% пацієнтів найближчі родичі мають прояви суглобового синдрому та переломи кінцівок. У даних хворих спостерігається висока частота формування ІІІ-ІV рентгенологічних стадій ураження суглобів (40,4%) та денситометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (59,4%), включаючи остеопенію (44,8%) та остеопороз (14,6%).

3. Перебіг остеоартрозу на тлі ожиріння у осіб молодого віку супроводжується збільшенням рівню апеліну-13 в сироватці крові (70,23±4,84) пг/мл (р<0,001), вміст якого не залежить від ступеню ожиріння, але має зворотню залежність (rXY=-0,689) від рівню альго-функціональних обмежень за індексом WOMAС та ступенем деградації суглобового хряща: у хворих з I-ІІ рентгенологічними стадіями захворювання вміст апеліну збільшувався до (62,92±4,25) пг/мл відносно пацієнтів контрольної групи – (56,75±3,82) пг/мл та зростав до (77,61±6,19) пг/мл при прогресуванні тяжкості остеоартрозу (р<0,001).

4. У хворих з коморбідністю остеоартрозу та ожиріння в 3,2 рази частіше реєструється патологічний варіант генотипу СС гену лактази – у 39,6% випадків проти 12,2% у здорових осіб, що асоціюється з тяжкістю перебігу, темпами прогресування суглобового синдрому, характером рентгенологічних ознак артрозу та ранніми змінами в кістковому метаболізмі. Поліморфні варіанти гену FDPS реєструвалися з однаковою частотою в основній і контрольній групах, що вказує на відсутність впливу цього гену на формування остеоартрозу та порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини.

5**.** Пацієнти з поєднаним перебігом остеоартрозу та ожиріння частіше є носіями патологічних генотипів ВВ поліморфізму гену рецептора вітаміну D – 45,8% проти групи контролю – 11,5%, що призводило до більш виразної рентгенологічної прогресії суглобових уражень та підвищення частоти формування остеопенії (75,9%). При поєднанні патологічних ВВ генотипу гену рецептора вітаміну D та СС генотипу гену LCT (20,2% осіб) визначався більш тяжкий перебіг захворювання (90,5% мали II-IV рентгенологічні стадії артрозу) при короткочасному анамнезі, що супроводжувалося надвисокою частотою формування остеопенічних станів – 90,5%, серед яких 23,8% мали остеопороз.

6. Найбільш вагомими прогностичними маркерами перебігу остеоартрозу та формування остеопенічних станів у осіб молодого віку з ожирінням є сукупність таких показників, як анамнестичні дані (переломи кісток, сімейна обтяженість з остеоартрозу та остеопорозу), особливості клінічного перебігу (вік маніфестації остеоартрозу), ступінь деградації суглобового хряща (рентгенологічна стадія остеоартрозу), гомозиготний варіант поліморфізму ВВ гену VDR та поліморфізму СС гену LCT, а також збільшення рівню апеліну-13 у сироватці крові. Створені та апробовані прогностичні коефіцієнти окремих клініко-генетичних факторів ризику та алгоритм оцінки індивідуального ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини хворих на остеоартроз та ожиріння.

**Практичні рекомендації**

1. У осіб молодого віку з поєднаним перебігом остеоартрозу та ожиріння рекомендується проведення двухенергетичної рентгенівської абсорбциометрії (DЕXA) або ультразвукової денситометрії з метою скринінгу порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини.

2. При коморбідності остеоартрозу та ожиріння рекомендується визначення вмісту адипоцитокіну апеліну-13 у сироватці крові, який є маркером деградації суглобового хряща та може використовуватися в якості індикатора ефективності подальшого лікування.

3. В комплексному обстеженні хворих з остеоартрозом, що перебігає на тлі ожиріння, рекомендовано визначення поліморфізму гену рецептора вітаміну D та гену лактази з метою оцінки ризику формування остеопенічних станів.

**ДодатОк**

Таблиця А.1

Стратифікація хворих на остеоартроз та ожиріння залежно від поліморфних варіантів генотипу генів VDR, LCT, FDPS

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Поліморфні варіанти генотипу | | ген VDR | | | ген LCT | | | ген FDPS | | |
| bb | Bb | BB | СС | СТ | ТТ | АА | АС | СС |
| ген  VDR | bb | 19 | - | - | 5 | 12 | 2 | 7 | 12 | 0 |
| bB | - | 33 | - | 13 | 16 | 4 | 15 | 16 | 2 |
| BB | - | - | 44 | **21** | 20 | 3 | 29 | 12 | **3** |
| ген  LCT | СС | 5 | 13 | **21** | 39 | - | - | 22 | 14 | **3** |
| СТ | 12 | 16 | 20 | - | 48 | - | 23 | 24 | 1 |
| ТТ | 2 | 4 | 3 | - | - | 9 | 6 | 2 | 1 |
| ген  FDPS | АА | 7 | 15 | 29 | 22 | 23 | 6 | 51 | - | - |
| АС | 12 | 16 | 12 | 14 | 24 | 2 | - | 40 | - |
| СС | 0 | 2 | **3** | **3** | 1 | 1 | - | - | 5 |

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Моісеєнко Р.О. Наказу МОЗ «Про надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом» / Р.О. Моісеєнко // Український ревматологічний журнал. - 2007. - В. 27. - №1. - С.74-75.
2. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union // Brussels: Eudra Lex. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. - 2012. - Vol. 4.- 31 p.
3. Adachi J. D. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and differences / J. D. Adachi // Osteoporosis Int. - 2013. - Vol. 24. - S. 1. - Р. 73.
4. [Agueda L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Agueda%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20390408). Analysis of three functional polymorphisms in relation to osteoporosis phenotypes: replication in a Spanish cohort / [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Agueda%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20390408).Agueda, [R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Urreizti%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20390408).Urreizti, [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bustamante%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20390408).Bustamante [et al.] // [Calcif Tissue Int.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20390408) - 2010. - Vol. 87. - S. 1. - P. 14-24.
5. Akamatsu Y. Relationship between low bone mineral density and varus deformity in postmenopausal women with knee osteoarthritis / Y. Akamatsu, N. Mitsugi, N. Taki et al. // J. Rheumatol. - 2009. - Vol. 36, № 3. - Р. 592-597.
6. Altman R.Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology / R. Altman, B. Bosch, K. Brune ⦋et al.⦌ // Drugs. - 2015. - Vol. 75. - S. 8. - P. 859-877.
7. Altman R.D. New guidelines for topical NSAIDs in the osteoarthritis treatment paradigm / R.D. Altman // Curr. Med. Res. Opin. - 2010. - Vol. 26. - S. 12. - P. 2871-2876.
8. Antoniades L.A. A co-twin control study of the relationship between hip osteoarthritis and bone mineral density / L.A. Antoniades, A.J. Macgregor, M. Matson, T. D. Spector // Arthritis Rheum. - 2010. - Vol. 43, № 7. - Р. 1450-1455.
9. Arden N. Knee pain, knee osteoarthritis, and the risk of fracture / N. Arden, S. Crozier // Arthritis Rheum. - 2008. - Vol. 55. - N. 4. - P. 610-615.
10. Arden N. Osteoarthritis: Epidemiology / N. Arden, M.C. Nevitt // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. - 2008. - Vol. 20. -S. 1. - Р. 3-25.
11. Arokoski J. P. A. Increased bone mineral content and bone size in the femoral neck of men with hip osteoarthritis / J. P. A. Arokoski, M. H. Arokoski, J. S. Jurvelin [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2002. - Vol. 61. - P. 145-150.
12. [Bácsi K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=B%C3%A1csi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18704543). LCT 13910 C/T polymorphism, serum calcium, and bone mineral density in postmenopausal women / [K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=B%C3%A1csi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18704543).Bácsi, [J.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=K%C3%B3sa%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18704543).Kósa, [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Laz%C3%A1ry%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18704543).Lazáry⦋et al.⦌ // [Osteoporos Int. -](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704543) 2009. -Vol. 4. - P. 639-645.
13. Badrinathan C. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure / C. Badrinathan, D. Owais⦋et al.⦌// Eur. J. Heart Fail. - 2008. - V.10. - P. 725-732.
14. [Baffour-Awuah N.Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baffour-Awuah%20NY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25625576). Functional significance of single nucleotide polymorphisms in the lactase gene in diverse US patients and evidence for a novel lactase persistence allele at -13909 in those of European ancestry / [N.Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baffour-Awuah%20NY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25625576).Baffour-Awuah, [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fleet%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25625576).Fleet,[S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tischfield%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25625576).Tischfield⦋et al.⦌ // [J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25625576) - 2015. - Vol. 60. - S. 2. - P.182-191.
15. [Bahat G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bahat%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20634643). BsmI polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strength in elderly men / [G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bahat%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20634643).Bahat, [B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Saka%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20634643).Saka, [N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Erten%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20634643).Erten⦋et al.⦌ // [Aging. Clin. Exp. Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20634643) - 2010. - Vol.22. - S. 3. - P.198-205.
16. [Bang D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bang%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27281314). Cardiovascular Disease Prevalence in Patients with Osteoarthritis, Gout, or Both / [D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bang%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27281314).Bang,  [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27281314).Xu,  [R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Keenan%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27281314).Keenan⦋et al.⦌// [Bulletinofthe Hospital Joint Disease (2013).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27281314) - 2016. -Vol. 74. -S. 2. - P.113-118.
17. [Bao H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bao%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27343409).The neuroprotective effect of apelin-13 in a mouse model of intracerebral haemorrhage / [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bao%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27343409).Bao, [X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27343409).Yang, [Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27343409).Huang, [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Qiu%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27343409).Qiu,  [G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27343409).Huang, [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xiao%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27343409).Xiao, [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kuai%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27343409). Kuai // [Neuroscience Letters.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27343409) - 2016. - Vol. 628. - P. 219-224.
18. Barbour K. E. Inflammatory markers and the risk of hip fracture: The women’s health initiative / K.E. Barbour, R. Boudreau, M. E. Danielson et al. // J. Bone Miner. Res. - 2012. - Vol. 27. - P. 1167-1176.
19. Bellamy N. Similarities and differences in the assessment of function in osteoporosis (OP) and osteoarthritis (OA) / N. Bellamy // Osteoporosis Int. - 2013. - Vol. 24. - S. 1. - Р. 72.
20. Bellido M. Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis / M. Bellido, L. Lugo [et al.] // Arthritis Res. Ther. - 2010. - Vol. 12. - № 4. - P. 152.
21. Benford H.L. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs / H.L. Benford, J.C. Frith, S, Auriola // Mol. Pharmacol. - 1999. - Vol. 56. - P.131-140.
22. Beth Smith M.E.Drug class review HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and fixed-dose combination products containing a statin final report update 5 / M.E.Beth Smith, J.Nancy Lee, D. Pharm //Portland, Oregon. - 2009. - 128 p.
23. [Bircan B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bircan%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27197832). Effect of apelin hormone on renal ischemia/reperfusion induced oxidative damage in rats / B. [Bircan,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bircan%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27197832)[M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C3%87ak%C4%B1r%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27197832).Çakır, [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=K%C4%B1rba%C4%9F%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27197832).Kırbağ, [H.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=G%C3%BCl%20HF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27197832).Gül // [Ren Fail.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197832) - 2016. -Vol. 38. - P. 1122-1128.
24. [Blaney Davidson E. N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blaney%20Davidson%20EN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17391995). TGF-β and osteoarthritis / [E.N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blaney%20Davidson%20EN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17391995).Blaney Davidson,  [P.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20der%20Kraan%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17391995).van der Kraan,  [W.B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20den%20Berg%20WB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17391995). van den Berg // [Osteoarthritis cartilage.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17391995) - 2009. - Vol. 15. - P. 597-604.
25. [Blaney G.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blaney%20GP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19758177). Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease[G.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blaney%20GP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19758177).Blaney, [P.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Albert%20PJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19758177).Albert, [A.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Proal%20AD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19758177). Proal / [Annals of the New York Academyof Sciences](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758177). - 2009. -Vol. 1173. - P. 384-390.
26. Blankenberg S.The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? / S. Blankenberg, S.Yusuf // Circulation. - 2009. - Vol. 114. - P. 1557-1560.
27. [Blom A.B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blom%20AB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17305506). Cytokine targeting in osteoarthritis / [A.B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blom%20AB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17305506).Blom,  [P.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20der%20Kraan%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17305506).van der Kraan,  [W.B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20den%20Berg%20WB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17305506). van den Berg // [Current Drug Targets.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17305506) - 2007. -V. 2. - P. 283-292.
28. BluherM. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha, angiotensin II, growth hormone, and IGF-I are not elevated ininsulin-resistant obese individuals with impaired glucose tolerance / M. Bluher, J. Kratzsch, R. Paschke // DiabetesCare. - 2001. -V.24. -P.328-334.
29. Bob H. New developments in osteoarthritis / H. Bob, M.D. Sun, W.Christopher // Rheum. Dis. Clin. N. Am. - 2007. - Vol. 33. - P. 135-148.
30. [Boschmann S.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boschmann%20SE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26334798). The Frequency of the  LCT\*-13910C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil / [S.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boschmann%20SE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26334798). Boschmann,  [A.B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boldt%20AB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26334798).Boldt,  [I.R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Souza%20IR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26334798).de Souza, [M.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Petzl-Erler%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26334798). Petzl-Erler [et al.] // [Med. Princ. Pract.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26334798) - 2016. - Vol. 25. - P. 18-20.
31. Bouxsein M.L. Biomechanics of osteoporosis and osteoarthritis: similarities and differences / M.L. Bouxsein // Osteoporosis Int. - 2013. - V.24. - S. 1. - Р. 71.
32. Brakenhielm E., Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis / E. Brakenhielm, N. Veitonmaki, R.Cao // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2010. - Vol. 1. - Р. 2476-2481.
33. Brandt K.D. Why should we expect a structure-modifying osteoarthritis drug to relieve osteoarthritis pain? / K.D. Brandt // Ann. Rheum. Dis. - 2011. - Vol. 70. - P. 1175-1177.
34. Bultnik I.E. Osteoarthritis and osteoporosis: what is the overlap? / I. E. Bultnik, W. F. Lems // Curr. Reumatol. Rep. - 2013. - Vol. 15, № 5. - P. 328.
35. Burger H. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age. The Rotterdam Study / H. Burger, P. E. Odding [et al.] // Arthritis Rheum. - 1996. - V. 39, № 1. - P. 81-86.
36. Burrage P.S.Matrix metalloproteinases: role in arthritis / P.S.Burrage, K.S.Mix, C.E. Brinckerhoff // Front. Biosci. - 2009. - Vol. 11. - Р. 529-543.
37. Calza S.Research article open access obesity and prevalence of chronic diseases in the 1999–2000 Italian National Health Survey / S.Calza, A. Decarli, M. Ferraroni // BMC Public Health. - 2011. -Vol. 14. -P. 110-115.
38. [Caspi D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Caspi%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16463412). Synovial fluid levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and osteoarthritis / [D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Caspi%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16463412).Caspi,  [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anouk%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16463412).Anouk,  [I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Golan%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16463412).Golan [et al.] // [Arthritis. Rheum.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16463412) - 2010. -Vol. 55. - S. 1. - P. 53-56.
39. Castaño Betancourt M.C. Bone parameters across different types of hip osteoarthritis and their relationship to osteoporotic fracture risk / M. C. CastañoBetancourt, F.Rivadeneira, S.Bierma-Zeinstra et al. // Arthritis Rheum. - 2013. - Vol. 65. - № 3. - P. 693-700.
40. Chandra S. M. Disruption of the Apelin-APJ System Worsens Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension / S.M. Chandra, H. Razavi, J. Kim // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2011. - V.31. - P. 814-820.
41. Charles C. J. Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep / C.J. Charles // J. Endocrinol. - 2012. - V.189, №3. -P.701-710.
42. Chen M.M. Novel role for the potent endogenous inotrope Apelin in human cardiac dysfunction / M.M. Chen, E.A. Ashley, D.X. Deng [et al.] // Circulation. - 2013. - V.108. - №12 - P.1432-1439.
43. [Chmelo E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chmelo%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23307503). Physical activity and physical function in older adults with knee osteoarthritis / [E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chmelo%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23307503).Chmelo,  [B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nicklas%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23307503).Nicklas, [C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Davis%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23307503).Davis, [G.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miller%20GD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23307503).Miller,  [C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Legault%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23307503).Legault,  [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Messier%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23307503). Messier // [J. Phys. Act. Health.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307503) - 2013. - Vol. 10. - S. 6. - P. 777-783.
44. Choi H. J. Genetic polymorphism of Geranylgeranyl Diphosphate Synthase (GGSP1) predicts bone density response to bisphosphonate therapy in korean women / H.J. Choi, J.Y. Choi, S.W. Cho, D. Kang, S.W. Kim, S.Y. Kim, Y-S Chung, C.S. Sh // Yonsei Medical Journal. - 2012. - Vol. 51. - S. 2. - P. 231-238.
45. Chung S.M. Novel effects of sarcopenic osteoarthritis on metabolic syndrome, insulin resistance, osteoporosis, and bone fracture: the national survey / S.M. Chung, M.H. Hyun [et al.] // Osteoporos Int. - 2016. -Vol. 8. - P. 2447-2457.
46. [Clar H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clar%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18080747). The LCT 13910 C/T polymorphism as a risk factor for osteoporosis, has no impact on metastatic bone disease in breast cancer / [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clar%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18080747).Clar,  [W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Renner%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18080747). Renner,  [P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Krippl%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18080747).Krippl [et al.] // [Breast. Cancer. Res. Treat.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18080747) - 2008. - Vol. 112. - P. 363-365.
47. [Colombini A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Colombini%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23500379). Relationship between vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms, vitamin D status, osteoarthritis and intervertebral disc degeneration / [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Colombini%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23500379). Colombini, [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cauci%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23500379). Cauci, [G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lombardi%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23500379). Lombardi [et al.] // [J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23500379) - 2013. -Vol.138. - P. 24-40.
48. Conaghan P.G. Osteoarthritis in 2012: parallel evolution of OA phenotypes andtherapies / P.G. Conaghan // Nat. Rev. Rheumatol. - 2013. - Vol. 9. - Р. 68-70.
49. Corrado A. RANKL/OPG ratio and DKK-1 expression in primary osteoblastic cultures from osteoarthritic and osteoporotic subjects / A. Corrado, A.Neve, A. Macchiarola [et al.] // J. Rheum.- 2013. - V. 40. - № 5. - P. 684-694.
50. Cortet B. Assessment of pain in osteoarthritis and osteoporosis: similarities and differences / B. Cortet // Osteoporosis Int. - 2013. - Vol. 24. - S. 1. - Р. 71.
51. Coxon F.P. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates / F.P. Сoxon, K. Thompson, M.J.Rogers // Curr. Opin. Pharmacol. - 2012. -Vol. 6. - Р. 307-312.
52. Cumming R. G. Epidemiological study of the relation between arthritis of the hip and hip fractures. / R. G. Cumming, R.J. Klineberg // Ann Rheum Dis. - 1993. - Vol. 52, №10. - P. 707-710.
53. Daheshia [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Daheshia%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18925684). The interleukin-1 beta path way in the pathogenesis of osteoarthritis / [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Daheshia%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18925684).Daheshia, [J.Q](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yao%20JQ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18925684). Yao // The [Journal of rheumatology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18925684) - 2008. -Vol. 35. - S.12. - P.2306-2312.
54. Daviaud D. TNF-alpha up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue / D. Daviaud, J. Boucher, S. Gesta [et al.] // FASEB J. - 2012. -Vol.20. -P.1528-1530.
55. De Laet C. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis / C. De Laet, A. Odén [et al.] / Osteopor Int. - 2012. - Vol. 16, № 11. - P.1330-1338.
56. DeMarco V.G. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity / V.G. DeMarco, A.R. Aroor,  J.R. Sowers // Nat. Rev. Endocrinol. - 2014. - Vol.10. - S. 6. Р. 364-376.
57. Dequeker J. Inverse relationship osteoarthritis-osteoporosis: what is the evidence? What are the consequences? / J. Dequeker // Br. J. Rheumatol. - 1996. - Vol. 35. - P. 813-820.
58. Dequeker J. Osteoporosis and osteoarthritis / Antropometric distinctions / J. Dequeker, P. Goris[etal.] // JAMA. - 1983. - Vol. 249. - P. 1448-1455.
59. [Du J.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Du%20JH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25540748).Elevation of serum apelin-13 associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients / [J.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Du%20JH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25540748).Du, [X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25540748).Li, [R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25540748).Li, [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xu%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25540748).Xu⦋et al.⦌ // [International journal ofophthalmology](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25540748). - 2014. -Vol. 7. - S. 6. - P. 968-973.
60. Emrani P. S. Joint space narrowing and Kellgren-Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic literature synthesis / P. S. Emrani, J. N. Katz, C. L. Kessler et al. // Osteoarthritis Cartilage. - 2008. - Vol. 16. - № 8. - Р. 873-882.
61. [Enko D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Enko%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27215094). Lactase Non-Persistence Genotyping: Comparison of Two Real-Time PCR Assays and Assessment of Concomitant Fructose / Sorbitol Malabsorption Rates / [D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Enko%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27215094). Enko, [V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pollheimer%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27215094). Pollheimer, [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=N%C3%A9meth%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27215094). Németh,  [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=P%C3%BChringer%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27215094). Pühringer, [R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stolba%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27215094). Stolba [et al.] // [Clin Lab.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27215094)- 2016. - Vol. 62. - P. 727-730.
62. Fan Z. Activation of interleukin-1 signaling cascades in normal and osteoarthritic articular cartilag / Fan Z., Soder S., Oehler S., Fundel K., Aigner T. // Am. Journal Pathol. - 2009. - Vol. 171. - P.938-946.
63. 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.
64. Ferraccioli G. Interleukin-1β and Interleukin-6 in Arthritis Animal Models: Roles in the Early Phase of Transition from Acute to Chronic Inflammation and Relevance for Human Rheumatoid Arthritis / G. Ferraccioli, L. Bracci-Laudiero, S.Alivernini [et al.] // Mol. Med. - 2010. - Vol. 16. - S. 11-12. - P. 552–557.
65. Foldes G. Circulating and cardiac levels Apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure / G. Foldes, F. Horkay [et al.] // Biochem. Biophys. Ress Commun. - 2009. - Vol. 308. - P. 480-485.
66. Franklin J. The association between hip fracture and hip osteoarthritis: a case-control study / J. Franklin, M. Englund, T. Ingvarsson, S. Lohmander // BMC Musculoskelet. Disord. - 2010. - Vol. 26. - № 11. - Р. 274-285.
67. Garcіa Dіaz D. Adipositydependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers / D. Garcіa Dіaz, J. Campіon, F.I. Milagro[et al.] // Mol. Cell. Biochem. - 2009. - Vol. 305. - P. 87-94.
68. Garnero P. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density / P. Garnero // J. Clin. Endocrin. Metab. - 2009. -V. 90. - P. 4829-4835.
69. Genant H.K. Conventional radiography in assessment of osteoporosis and osteoarthritis in clinical research / H.K. Genant // Osteoporosis Int. - 2013. - Vol. 24. - S. 1. - Р. 74.
70. [Geurts J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Geurts%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26250062). Elevated marrow inflammatory cells and osteoclasts in subchondral osteosclerosis in human kneeosteoarthritis / [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Geurts%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26250062).Geurts, [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Patel%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26250062). Patel [et al.] // [J. Orthop. Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26250062) - 2016. - Vol. 34. - S.2. - P. 262-269.
71. Giner M. RANKL/OPG in primary cultures of osteoblasts from postmenopausal women. Differences between osteoporotic hip fractures and osteoarthritis / M. Giner, J. Rios, J. Montoya et al. // J. Steroid Biochem. Molecular Biology. - 2009. - Vol. 113. - P. 46-51.
72. Gkretsi V. Lipid metabolism and osteoarthritis: Lessons from atherosclerosis / V. Gkretsi, T. Simopoulou, A. Tsezou // Prog. Lipid Res.- 2010.- Vol. 4.- P. 44-78.
73. Goldring S. R. Role of bone in osteoarthritis pathogenesis / S. R. Goldring // Med. Clin. North. Am. - 2009. - Vol. 93. - № 1. - P. 25-35.
74. Guang Rong J. BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and risk of fracture in Caucasians: A meta-analysis / J. Guang Rong // Bone.- 2010. - Vol. 47. - P. 681-686.
75. [Gupta M.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gupta%20MD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27543713). Biochemical and genetic role of apelin in essential hypertension and acute coronary syndrome / [M.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gupta%20MD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27543713). Gupta, [M.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Girish%20MP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27543713).Girish, [D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shah%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27543713).Shah ⦋et al.⦌ // [International Journal of Cardiol](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27543713)ology - 2016. -Vol. 223. - P. 374-378.
76. Hajer G.R. Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease / G.R. Hajer, Y. van der Graaf, J.K. Olijhoek // Am. Heart J. - 2010. -Vol.15. - № 750. - Р. 1-7.
77. Hannan M. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham study / M. Hannan, P.Anderson, Y. Zhang // Arthritis & Rheumatism. - 1993. - Vol. 36. - № 12. - Р. 1671-1680.
78. Hart D.J. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford study / D.J. Hart, С. Cronin[etal.] // Arthritis Rheum. - 2012. - Vol. 46, № 1. - Р. 92-99.
79. Hashimoto T. Requirement of apelin – apelin receptor system for oxidative stress linked atherosclerosis / T. Hashimoto, M. Kihara, N. Imai [et al.] // Am. J. Pathol. - 2007. - V.171. - P. 1705-1712.
80. Haussler M.R. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention / M.R. Haussler, C.A. Haussler, L. Bartik [et al.] // Nutr. Rev. - 2008. -Vol. 66. -S. 2. - P. 98-112.
81. Heaney R. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency / R. Heaney // Am.J.Clin.Nutr. - 2014. - Vol.80. - P.1706-1709.
82. Herrero Beaumont G. Bone mineral density and joint cartilage: four clinical settings of a complex relationship in osteoarthritis / G. Herrero Beaumont, J.A. Roman-Blas, R. Largo [et al.] // Ann.Rheum. Dis. - 2011. - V. 70. - P. 1523-1525.
83. Hildebrandt G. Degenerative joint disease activated osteoarthrosisdeformans: hip, knee, shoulder and other joints / G. Hildebrandt, F.H. Kamprad // Radiotherpy for non-malignant disorders. - 2008. - Part. 3. - Р. 317-332.
84. Hochberg M.C. Bone mineral density and osteoarthritis: data from the Baltimore longitudinal study of aging / M.C. Hochberg, M. Lethbridge-Cejku, J. D. Tobin // Osteoarthritis Cartilage. - 2009. - Vol. 12. - Suppl. A. - Р. S45-S48.
85. Hochberg M.C.American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / M.C. Hochberg, R.D. Altman, K.T. April ⦋et al.⦌ // Arthritis Care Res. - 2012. - Vol. 64. - P. 465-474.
86. Holick M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endrocrine society clinical practice /M.F. Holick, N.C. Binkley [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2011. - Vol. 96. - S. 7. - P. 191-­193.
87. Holick M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // N. Engl. J. Med. - 2009. -Vol. 357. - P. 266-281.
88. Holmberg S. Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case-control study / S. Holmberg, A.Thelin, N. Thelin // Scand. J. Rheumatol. - 2009. - Vol. 34, № 1. - P. 59-64.
89. [Hu P.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hu%20PF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20664951).Apelin plays a catabolic role on articular cartilage: in vivo and in vitro studies /  [P.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hu%20PF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20664951).Hu,  [W.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20WP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20664951).Chen, [J.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tang%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20664951).Tang, [J.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bao%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20664951).Bao,  [L.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20LD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20664951). Wu// [Int. J. Mol. Med. -](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664951)2010. - Vol. 26. - S. 3. - P.357-363.
90. [Hu P.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hu%20PF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20652246). Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients / [P.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hu%20PF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20652246).Hu, [J.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tang%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20652246).Tang, [W.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20WP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20652246).Chen,  [J.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bao%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20652246).Bao, [L.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20LD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20652246). Wu // [Int. Orthop.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20652246) - 2011. - Vol. 35. - S. 9. - P. 1421-1426.
91. Ichchou L. Relationship between spine osteoarthritis, bone mineral density and bone turn over markers in postmenopausal women / L. Ichchou, F.Allali, S. Rosto [et al.] // BMC Womens Health. - 2010. - Vol. 10. - P. 25.
92. Ichida J. Regulatory roles for APJ, aseven-transmembrane receptor related to angiotensin-type1 receptor in blood presser in vivo / J. Ichida, T. Hashimoto, Y. Hashimoto [et al.] // J. Biol. Chem. - 2012. - V.279. - P.26274-26279.
93. JarvelaI. Molecular genetics of human lactase deficiencies / I.Jarvela, S. Torniainen, K.L. Kolho // Ann. Med. - 2009. -Vol. 41. - S. 8. - P. 568-575.
94. Jellema P. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance / P. Jellema, F.G. Schellevis, D.A. Windt // QJM. - 2010. - Vol. 103. - P. 555-572.
95. Johnell O. Epidemiology of osteoporotic fractures / О.Johnell, J. Kanis // Osteoporosis Int. - 2012. - № 16. - Р. 3-7.
96. [Ju Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ju%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26770523). Electroacupuncture with different current intensities to treat knee osteoarthritis: a single-blinded controlled study / [Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ju%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26770523).Ju, [X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guo%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26770523).Guo, [X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jiang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26770523).Jiang, [X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26770523).Wang,  [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26770523).Liu, [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=He%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26770523).He, [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cui%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26770523).Cui, [K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26770523).Wang // [Internationaljournal ofclinicaland experimental medicine.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770523) - 2015. -Vol. 8. - P.18981-18989.
97. Juhakoski R. Risk factors for the development of hip osteoarthritis: a population-based rospective study / R. Juhakoski, M. Helivaara, O. Impivaara [et al.] // Rheumatology (Oxford). - 2009. - Vol. 48. - Р. 83-87.
98. Kanis J. A. Diagnosis of osteoporosis assessment of fracture risk / J. A. Kanis // Lancet. - 2012. - 359 p.
99. Katz J.D. Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome / J.D. Katz, S. Agrawal, M.Velasquez // Curr. Opin. Rheumatol. - 2010. - Vol. 22. -S. 5. - P. 512-519.
100. Kellgren J.H. Radiological аssessment of оsteoаrthrosis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. - 1957. - Vol.16. -S. 4. - Р.494-502.
101. Khabarova Y.[Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia / Y. Khabarova, S. Torniainen[et al.] // World J. Gastroenterol. - 2009. - Vol. 15. - P. 1849-1853.](http://www.wjgnet.com/1007-9327/15/1849.asp)
102. Kleinz M.J. Immunocytochemical localization of the endogeno us vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells / M.J. Kleins, A.P. Davenport // RegulPept. - 2012. -V.118. -P.119-125.
103. Kleinz М.J. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, tohuman cardiomyocytes, vasculars mooth muscle and endothelial cells / M.J. Kleinz, J.N. Skepperb, A.P. Davenport // Regulatory Peptides. - 2012. -V.126. -P. 233-240.
104. [Köprücü S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=K%C3%B6pr%C3%BCc%C3%BC%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25124358). Comparatively examining of the apelin-13 levels in the Capoeta trutta (Heckel, 1843) and Cyprinus carpio (Linnaeus, 1758) / [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=K%C3%B6pr%C3%BCc%C3%BC%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25124358).Köprücü, [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alg%C3%BCl%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25124358).Algül // [J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25124358) - 2015. -V. 99. - S. 2. - P. 210-214.
105. Kotwica T. Role of apelin in physiology and diseases of cardiovascular system / T. Kotwica, W. Kosmala //Pol. P. Cardiol. - 2008. - V.10. - P. 55-58.
106. Kralisch S. Growth hormon einduces apelin mRNA expression and secretionin mouse 3T3-L1 adipocytes / S. Kralisch, U. Lossner, M. Bluher [et al.] // Regul. Pept. - 2012. -V.139. -P.84-89.
107. Krawczyk M. Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre / M. Krawczyk, M. Wolska, S. Schwartz, et al. // J. Gastrointestin. Liver. Dis. - 2008. - Vol. 17. - P. 135-139.
108. Kuryszko J. Secretory function of adipose tissue / [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kuryszko%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27487522). Kuryszko, [P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=S%C5%82awuta%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27487522). Sławuta, [G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sapikowski%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27487522). Sapikowski // [PolishJournal of Veterinary Scinces.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27487522)- 2016. - V. 19. - P. 441-446.
109. Kwok W.Y.Limitations in daily activities are the major determinant of reduced health-related quality of life in patients with hand osteoarthritis / W.Y. Kwok, T.P.M. Vliet Vlieland [et al.] //Ann. Rheumatol. Dis. - 2011. - Vol.70. -P.139-144.
110. [Lamri A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lamri%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23647908). The lactase persistence genotype is associated with body mass index and dairy consumption in the D.E.S.I.R. study / [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lamri%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23647908).Lamri, [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Poli%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23647908).Poli, [N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Emery%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23647908). Emery, [N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bellili%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23647908). Bellili ⦋et al.⦌ // [Metabolism.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647908) - 2013. - Vol. 62. - P. 1323-1329.
111. Lanas A.Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study / A. Lanas, J. Tornero, J.L. Zamorano // Ann.Rheum.Dis.- 2009.- V. 68. -S. 11. - P. 1696-1700.
112. [Lauder S.N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lauder%20SN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17218328). Interleukin-1 beta induced activation of nuclear factor-kappab can be inhibited by novel pharmacological agents in osteoarthritis / [S.N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lauder%20SN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17218328).Lauder, [S.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carty%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17218328). Carty, [C.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carpenter%20CE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17218328).Carpenter ⦋et al.⦌ // [Rheumatology (Oxford, England).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218328) - 2013. -Vol. 46. - S. 5. - P. 752-758.
113. [Lawyer T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lawyer%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21525629). Cellular effects of catabolic inflammatory cytokines on chondrocytes – biomed 2011 / [T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lawyer%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21525629).Lawyer, [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wingerter%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21525629).Wingerter, [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tucci%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21525629).Tucci, [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Benghuzzi%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21525629). Benghuzzi // [Biomedical Sciences Instrumentation.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525629) - 2011. - Vol. 47. - P. 252-257.
114. Lee D.K. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action / D.K. Lee, V.R. Saldivia, T. Nguen [et al.] // Endocrinology. - 2012. - V.146, №1. - Р.231-236.
115. [Lee Y.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20YH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19073371). Vitamin D receptor TaqI, BsmI and ApaI polymorphisms and osteoarthritis susceptibility: a meta-analysis / [Y.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20YH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19073371).Lee, [J.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Woo%20JH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19073371). Woo, [S.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Choi%20SJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19073371). Choi,  [J.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ji%20JD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19073371). Ji // [Joint Bone Spine.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19073371) - 2009. - Vol. 76. - S. - 2. - P.156-161.
116. Levy M.E. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women / M.E. Levy, R.A. Parker, R.E. Ferrell [et al.] // Maturitas. - 2007. - Vol. 57. - Р. 247-252.
117. [Liu H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24603077). Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of osteoarthritis: a meta-analysis / [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24603077).Liu, [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=He%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24603077).He,  [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24603077).Li,  [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24603077).Yang, [P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24603077).Wang, [C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24603077).Liu [et al.] // [Exp. Biol. Med. (Maywood).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603077) - 2014. -Vol. 239. - S. - 5. - P. 559-567.
118. [Liu Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24534219). Association of farnesyl diphosphate synthasepolymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis / [Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24534219).Liu,  [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24534219). Liu, [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24534219). Li,  [P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhou%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24534219). Zhou,  [X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xing%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24534219). Xing,  [W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xia%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24534219). Xia,  [Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24534219). Zhang,  [E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liao%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24534219). Liao[et al.] // [Chin. Med. J. (Engl).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24534219) - 2014. - Vol. 127. - P. 662-668.
119. Loeser R.F. Osteoarthritis – a disease ofthe joint as an organ / R.F. Loeser, S.R. Goldring, C.R. Scanzello, M.B. Goldring // Arthritis Rheum. - 2012. - Vol. 64. - Р. 1697-1707.
120. [Malik M.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Malik%20MH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17363400). Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure: a preliminary study on the influence of matrix metalloproteinase-1, interleukin-6 polymorphisms and vitamin D receptor / [M.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Malik%20MH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17363400).Malik,  [F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jury%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17363400).Jury,  [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bayat%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17363400). Bayat [et al.] // [Annals of the rheumatic diseases.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17363400) - 2007. -Vol. 66. - P. 1116-1120.
121. Marini F. Modulatory effect of farnesyl-pyrophosphate synthase (FDPS) rs2297480 polymorphism onthe response to long-term amino-bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis / F. Marini, A. Falchetti, S. Silvestri // Curr. Med. Res. Opin. -2008. - Vol. 24. - P. 2609-2615.
122. [Marini F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marini%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21196316). Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw / [F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marini%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21196316).Marini,  [P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tonelli%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21196316).Tonelli, [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cavalli%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21196316).Cavalli [et al] // [Front Biosci (Elite Ed).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196316) - 2011. -Vol. 3. - P. 364-370.
123. [Marozik P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marozik%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23985982). Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis / [P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marozik%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23985982). Marozik, [I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mosse%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23985982). Mosse, [V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alekna%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23985982). Alekna, [E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rudenko%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23985982). Rudenko, [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tamulaitien%C4%97%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23985982). Tamulaitienė [et al.] // [Medicina (Kaunas).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23985982) - 2013. - Vol. 49. - P. 177-184.
124. Martel-Pelletier J. Molecular and cellular studies (osteoporosis and osteoarthritis similarities and differences) / J. Martel-Pelletier // Osteoporosis Int. - 2013. - Vol. 24. - S. 1. - Р. 70.
125. Massart F. Age-specific effects of estrogen receptors’ polymorphisms on the bone traits in healthy fertile women: the BONTURNO study / F. Massart, F. Marini, G. Bianchi [et al.] // Reproduct. Biol. Endocrin. - 2009. - Vol. 7. - P. 32.
126. [Massart F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Massart%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23238007).Genetic predictors of skeletal outcomes in healthy fertile women: the Bonturno study / [F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Massart%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23238007). Massart,  [F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marini%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23238007). Marini,  [G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bianchi%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23238007). Bianchi [et al.] //[Joint Bone Spine.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238007)- 2013. - Vol.80. -P. 414-419.
127. Mattar R. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors / R. Mattar, F.J. Carrilho [ et al.] // Clin.Exp.Gastroenterol.- 2012. - V. 5. - P. 113-121.
128. Matthews S. B. [Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem / S.B. Matthews, J.P. Waud, A.G. Roberts, A.K. Campbell // Postgraduate Medical Journal. - 2009. - Vol. 81. - P. 167-173.](http://pmj.bmj.com/cgi/content/full/81/953/167)
129. McKenzie Jenny A.G. Apelin Is Required for Non-Neovascular Remodeling in the Retina /A.G. McKenzie Jenny, M. Fruttiger, S. Abraham, A.K. Clemens // Am. J. of Pathology. - 2012. - V.180. - P.399-409.
130. [Michou L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Michou%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20971668).Genetics of digital osteoarthritis /  [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Michou%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20971668). Michou // [Joint Bone Spine.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20971668) - 2011. -Vol. 78. - S. 4. - P. 347-351.
131. Miettinen K.H. Utility of plasma apelin and jther indices of cardiac dysfunction in the clinical assessment of patients with dilated cardiomyopathy / K. Miettinen, J. Magga [et al.] // Regul. Pept. -2011. - V.140. - №3. - P. 178-184.
132. [Mishra A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mishra%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25918383). Genetic differences and aberrant methylation in the apelin system predict the risk of high-altitude pulmonary edema / [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mishra%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25918383). Mishra,  [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kohli%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25918383). Kohli,  [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dua%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25918383). Dua ⦋et al.⦌ // [Proc. Natl. Acad. Scinces USA.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25918383) - 2015. - V. 112. - S. 19. - P. 6134-6139.
133. Misselwitz B.Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment / B. Misselwitz, D. Pohl, H. Frühauf, M. Fried [et al.] // United. European. Gastroenterol. J. - 2013. - Vol. 3. - P.151-159.
134. Mulcare C.A. The T allele of a single-nucleotide polymorphism 13.9 kb upstream of the lactase gene (LCT) (C-13.9kbT) does not predict or cause the lactase-persistence phenotype in Africans / C.A. Mulcare // Am. J. Hum. Genet. - 2004. - Vol. 74. - P. 1102-1110.
135. [Muraki S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Muraki%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21884812).Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis / [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Muraki%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21884812).Muraki, [E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dennison%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21884812).Dennison, [K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jameson%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21884812).Jameson [et al.] // [Osteoarthritis Cartilage.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21884812) - 2011. -Vol. 19. - S. 11. - P. 1301-1306.
136. Mаkinen T.J. The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement / T. J. Mаkinen, J. J. Alm [et al.] // Bone. - 2010. - Vol. 40, № 4. - Р. 1041-1047.
137. Nevitt M.C. Radiographic osteoarthritis of hip and bone mineral density. The study of osteoporotic fractures research group / M. C. Nevitt, N. E. Lane, J. C. Scott et al. // Arthritis Rheum. - 1995. - Vol. 38, № 7. - Р. 907-916.
138. Ng S.C. NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury / S.C. Ng, F.K. Chan // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2010. - Vol.26. - S.6. - P. 611-617.
139. Nissen N. No association between hip geometry and four common polymorphisms associated with fracture: The Danish Osteoporosis Prevention Study / N. Nissen, J.S. Madsen, E.M. Bladbjerg, [et al.] // Calcif. Tissue International. - 2009. - Vol. 84. - P. 276-285.
140. .Adult-type hypolactasia and calcium availability: decreased calcium intake or impaired calcium absorption? / [B.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Obermayer-Pietsch%20BM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17103297).Obermayer-Pietsch, [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gugatschka%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17103297). Gugatschka ⦋et al.⦌ // [Osteopor. Int.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103297) - 2007. -V. 18. - S. 4. - P. 445-451.
141. Okano K. Bone mineral density is not related to osteophyte formation in osteoarthritis of the hip / K. Okano, K.Aoyagi, K. Chiba et al. // J. Rheumatology. - 2011. - Vol. 38. - № 2. - Р. 358-361.
142. [Olmos J.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olmos%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21151198).Common allelic variants of the farnesyl diphosphate synthase gene influence the response of osteoporotic women to bisphosphonates / [J.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olmos%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21151198).Olmos,  [M.T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zarrabeitia%20MT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21151198). Zarrabeitia,  [J.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hern%C3%A1ndez%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21151198). Hernández,  [C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sa%C3%B1udo%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21151198). Sañudo,  [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gonz%C3%A1lez-Mac%C3%ADas%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21151198). González-Macías, [J.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Riancho%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21151198). Riancho // [Pharmacogenomics J.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21151198) - 2012. - Vol.12. - P. 227-232.
143. Orfanidou [T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Orfanidou%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22393163). 1,25-Dihydroxy vitamin D3 and extracellular inorganic phosphate activate mitogen-activated protein kinase pathway through fibroblast growth factor 23 contributing to hypertrophy and mineralization in osteoarthritic chondrocytes / [T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Orfanidou%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22393163). Orfanidou, [K.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Malizos%20KN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22393163)Malizos, [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Varitimidis%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22393163).Varitimidis, [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tsezou%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22393163).Tsezou // [Experimental biology andmedicine (Maywood).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393163) -2012. -V. 237. - S.3. -P.241-253.
144. Page C.E. Interferon-gamma inhibits interleukin-1-beta-induced matrix metalloproteinase production by synovial fibroblasts and protects articular cartilage in early arthritis / C.E. Page, S. Smale, S.M.Carty [et al.] // Arthritis Res. Ther. - 2010. - Vol.12. - S.2. - R. 49.
145. Palomba S. BsmI vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial / S.Palomba // Osteoporos. Int. - 2010. - Vol. 16. - P. 943-952.
146. Pang J. Subchondral bone in osteoarthritis: a review / J. Pang, Y. L.Cao, Y.Y. Shi. // Zhongguo Gu Shang. - 2011. - Vol. 24. -S. 8. - Р. 702-704.
147. Pchejetski1 D. Аpelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase / D. Pchejetski, C. Foussal, C. Alfarano [et al.] // 1Eur Heart J. - 2011. -V. 25. -P. 389.
148. Pearle A.D. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis / A.D. Pearle, C.R. Scanzello, S. George, L.A. Mandl [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. - 2012. -Vol. 15. - P. 516-523.
149. Pelletier J.-P. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and 108 differences in experimental models /J.-P. Pelletier // Osteop. Int. - 2013. - V. 24. - S. 1. - Р. 71.
150. [Pérez-Castrillón J.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=P%C3%A9rez-Castrill%C3%B3n%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24311107). Polymorphisms of the farnesyl diphosphate synthase gene modulate bone changes in response to atorvastatin / [J.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=P%C3%A9rez-Castrill%C3%B3n%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24311107). Pérez-Castrillón,  [M.T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zarrabeitia%20MT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24311107).Zarrabeitia,  [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abad%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24311107).Abad,  [G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vega%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24311107).Vega,  [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ruiz-Mambrilla%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24311107).Ruiz-Mambrilla [et al.] // [Rheumatology International.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24311107) -  2014. - Vol. 34. - P. 1073-1077.
151. Petty C. A. Does arthroscopic partial meniscectomy result in knee osteoarthritis? A systematic review with a minimum of 8 years follow-up / C.A. Petty, J. H. Lubowitz // Arthroscopy. - 2011. - Vol. 27. - P. 419-424.
152. [Płoszaj T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=P%C5%82oszaj%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25896719). Mitochondrial DNA genetic diversity and LCT -13910 and deltaF508 CFTR alleles typing in the medieval sample from Poland / [T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=P%C5%82oszaj%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25896719). Płoszaj, [B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jerszy%C5%84ska%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25896719). Jerszyńska [et al.] // [Homo.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896719) - 2015. - Vol. 66. - P. 229-250.
153. Pohl D. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment / D. Pohl, E. Savarino, M. Hersberger [et al.] // Br. J. Nutr. - 2010. - Vol. 104. - P. 900-907.
154. [Pollard T.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pollard%20TC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22343497). Genetic predisposition to the presence and 5-year clinical progression of hip osteoarthritis / [T.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pollard%20TC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22343497).Pollard, [R.N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Batra%20RN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22343497).Batra,  [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Judge%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22343497).Judge [et al.] // [Osteoarthritis Cartilage.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343497) - 2012. - Vol. 20. - S.5. - P. 368-375.
155. [Rai M.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rai%20MF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23318714).Relationship of age and body mass index to the expression of obesity and osteoarthritis-related genes in human meniscus / [M.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rai%20MF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23318714). Rai, [L.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sandell%20LJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23318714). Sandell [et al.]// [Int. J. Obes. (Lond).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318714) - 2013. - Vol. 37. - S. 9. - P. 1238-1246.
156. [Ramonda R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ramonda%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26177878). The controversial relationship between osteoarthritis and osteoporosis: an update on hand subtypes [/ R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ramonda%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26177878). Ramonda, [L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sartori%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26177878). Sartori [et al.] // [Int. J. Rheum. Dis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177878) - 2016. -Vol. 10. - P. 954-960.
157. Riancho J.A.Epigenetics of Osteoporosis: Critical Analysis of Epigenetic Epidemiology Studies / J.A.Riancho // Curr. Genom. - 2015. - V.6. - P.405-410.
158. Richards J.B. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture / J.B. Richards, F.K. Kavvoura, F. Rivadeneira [et al.] // Ann. Intern. Med. - 2009. - Vol. 151. - P. 528-537.
159. Richette P. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. Clinical and epidemiological research / P. Richette, C. Poitou, P. Garnero  [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2011. - Vol. 70. - P. 139-144.
160. Riggs B.L. Osteoporosis: еtiology, diagnosis and management / B.L. Riggs, L.G. Melton // Lippincott: Raven Publisher. - 1995. - 524 p.
161. [Rojas-Rodríguez J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rojas-Rodr%C3%ADguez%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17368954). The relationship between the metabolic syndrome and energy-utilization deficit in the pathogenesis of obesity-induced osteoarthritis / [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rojas-Rodr%C3%ADguez%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17368954).Rojas-Rodríguez,  [L.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Escobar-Linares%20LE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17368954).Escobar-Linares,  [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garcia-Carrasco%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17368954).Garcia-Carrasco, [R.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Esc%C3%A1rcega%20RO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17368954) Escárcega [et al.] // [Medicalhypotheses.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17368954) - 2007. - Vol. 69. - P. 860-868.
162. Russel R.G. Bisphosphonates: the first 40 years / R.G. Russel // Bone. - 2011. - Vol. 49. - S. 1. - P. 2-19.
163. Sambrook Ph. Osteoporosis / Ph. Sambrook, C. Cooper // Lancet. - 2006. - Vol. 367. - P. 2010-2018.
164. Sarzani R. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in human / R. Sarzani, F. Savi, P. Dessi-Fulgheri, A. Rappelli // J.Hypertens. - 2008. -Vol.26. -P.831-843.
165. Senolt L. The level of serum visfatin (PBEF) is associated with total number of B cells in patients with rheumatoid arthritis and decreases following B cell depletion therapy / L. Senolt, O. Kryštůfková, H. Hulejová [et al.] // Cytokine. - 2013. - Vol. 55. - S. 1. - P. 116-121.
166. Siervo M. In-vivo nitric oxide synthesis is reduced in obese patients with metabolic syndrome: application of a novel stable isotopic method / M. Siervo, S.J. Jackson, L.J. Bluck // J. Hypertens. - 2011. - Vol. 29. - S. 8. - P. 1515-1527.
167. [Simpkin J.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Simpkin%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17694254). Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury / [J.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Simpkin%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17694254). Simpkin,  [D.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yellon%20DM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17694254). Yellon,  [S.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Davidson%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17694254). Davidson [et al.] // [Basic. Res. Cardiol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694254) - 2012. - Vol. 102. - S. 6. - P. 518-528.
168. [Songpatanasilp T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Songpatanasilp%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22338925). Effects of differences in polymorphism of gene encoding enzyme faenesyl diphosphate synthase (FDPS), rs2297480, on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Thai postmenopausal women / [T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Songpatanasilp%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22338925). Songpatanasilp, [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chanprasertyothin%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22338925). Chanprasertyothin // [J. Med. Assoc. Thai.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22338925) - 2011. -Vol. 94. - S. 5. - P. 38-46.
169. Sowers M. R. Progression of osteoarthritis of the hand and metacarpal bone loss. A twenty–year follow up of incident cases / M. R. Sowers, D. Zobel, L. Weissfeld [et al.] // Arthritis Rheum. - 1991. - Vol. 34. - Р. 36-42.
170. [Suutre S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Suutre%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26191278). Evaluation of correlation of articular cartilage staining for DDR2 and proteoglycans with histological tissue damage and the results of radiographic assessment in patients with early stages of knee osteoarthritis / [S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Suutre%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26191278). Suutre, [I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kerna%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26191278). Kerna, [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lintrop%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26191278). Lintrop [et al] // [Int. J. Clin. Exp. Pathol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26191278) - 2015. - 8. - S. 5. - P. 5658-5665.
171. Swallow D.M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance / D.M. Swallow // Annu. Rev. Genet.- 2003. - Vol. 37. - P. 197-219.
172. Szokodi I. Apelin, the Novel Endogenous Ligand of the Orphan Receptor APJ, Regulates Cardiac Contractility / I. Szokodi, P. Tavi, G. Földes [et al.] // Circulation Research. - 2012. - Vol. 91. - P. 434-440.
173. [Tarner I.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tarner%20IH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22956254). Osteometabolic and osteogenetic pattern of Turkish immigrants in Germany / [I.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tarner%20IH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22956254).Tarner,  [M.Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Erkal%20MZ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22956254).Erkal,  [B.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Obermayer-Pietsch%20BM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22956254).Obermayer-Pietsch [et al.] //[Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956254) - 2012. - 120. - S. 9. - P. 517-523.
174. Thomas T. New actors in bone remodelling: a role for the immune system / T. Thomas // Bull. Acad. Natl. Med. - 2010. - Vol. 194. - № 8. - Р. 1493-1503.
175. Tishkoff S.A. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe / S.A. Tishkoff // Nat. Genet. - 2007. - Vol. 39. - P. 31-40.
176. Uitterlinden A.G. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant level meta analysis / A.G. Uitterlinden // Ann. Intern. Med. - 2011. - Vol. 145. - P. 255-­264.
177. Usai-Satta P. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management / P. Usai-Satta, M. Scarpa, F. Oppia, F. Cabras // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. - 2012. - Vol. 3. - S. 3. - P. 29-33.
178. [Uthup T.K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Uthup%20TK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24128694). Impact of an intragenic retrotransposon on the structural integrity and evolution of a major isoprenoid biosynthesis pathway gene in Hevea brasiliensis / [T.K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Uthup%20TK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24128694). Uthup, [T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Saha%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24128694). Saha,  [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ravindran%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24128694). Ravindran,  [K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bini%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24128694). Bini // [Plant. Physiol. Biochem.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24128694) - 2013. -Vol. 73. - P. 176-188.
179. Valdes A. M. Human genetics of osteoarthritis and osteoporosis / A.M. Valdes // Osteoporosis Int. - 2013. - Vol. 24. - S. 1. - P. 70.
180. [Van der Kraan P.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20der%20Kraan%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21638205). Age-dependent alteration of TGF-β signalling in osteoarthritis / [P.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20der%20Kraan%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21638205).van der Kraan, [M.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goumans%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21638205).Goumans, [E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blaney%20Davidson%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21638205).Blaney Davidson, [P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ten%20Dijke%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21638205). ten Dijke // [Cell andtissue research.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21638205) - 2012. -Vol. 347. - S.1. - P. 257-265.
181. [Wei M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wei%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27916097). Effects of (Pyr1) apelin-13 on the proliferation and activation of Jarkat T lymphocyte / [M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wei%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27916097). Wei,  [L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gan%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27916097). Gan, [J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hou%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27916097). Hou, [L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27916097). Chen, [Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27916097). Liu,  [L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ren%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27916097). Ren // [Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27916097) -2016. - Vol. - 32. - S.12. - Р. 1641-1645.
182. Winzell Sorhede. The apjreceptor is expressed in pancreatic islets and its ligandapelin, inhibits insulin secretion in mice / Sorhede Winzell, Caroline Magnusson, Bo Ahren // Regul. Pept. -2005. -V.131. -P.12-17.
183. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2016): Satellite Symposia Abstracts // Osteoporos Int. - 2016. - S. 1. - P. 549-553.
184. Wright H.L. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease / H. L. Wright, H.S. McCarthy, J. Middleton [et al.] // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. - 2009. - № 2. - Р. 56-64.
185. Wright N.C. Arthritis increases the risk for fractures--results from the Women’s Health Initiative / N.C. Wright, J.R. Lisse, B.T. Walitt [et al.] // J. Rheumatol. - 2011. - Vol. 38. - № 8. - P. 1680-1688.
186. [Wu G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26403750). Protective effect of Apelin-13 on focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats / [G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26403750).Wu, [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26403750).Li, [D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liao%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26403750).Liao, [Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26403750). Wang// [Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26403750) - 2015. - Vol. 35. - P.1335-1339.
187. [Yamanaka M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamanaka%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19219433).Association of oestrogen receptor gene polymorphism with the long-term results of rotational acetabular osteotomy / [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamanaka%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19219433). Yamanaka, [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ishijima%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19219433). Ishijima, [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tokita%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19219433). Tokita [et al.] // [Int. Orthop.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219433) - 2009. - Vol. 33. - 4. - P.1155-1164.
188. Yan C. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression / C. Yan, D.D. Boyd // J. Cell. Physiol. - 2007. - Vol.211. - P. 19-26.
189. [Yang M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26136886).Anti-inflammatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 is associated with crosstalk between signal transducer and activator of transcription 5 and the vitamin D receptor in human monocytes / [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26136886). Yang,  [B.O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20BO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26136886). Yang, [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gan%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26136886). Gan [et al.] // [Experimental and therapeutic medicine.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26136886) - 2015. -Vol. 9. - S.5. - P.1739-1744.
190. Yang [P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27567247). Expression profile of cytokines and chemokines in osteoarthritis patients: Proinflammatory roles for CXCL8 and CXCL11 to chondrocytes / [P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27567247). Yang, [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tan%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27567247). Tan, [Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yuan%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27567247). Yuan, [G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Meng%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27567247). Meng, [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bi%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27567247). Bi, [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27567247). Liu // [International immunopharmacology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567247) - 2016. - Vol. 40. - P.16-23.
191. [Yilmaz H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yilmaz%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22278929). Single-nucleotide polymorphism in Turkish patients with adolescent idiopathic scoliosis: curve progression is not related with MATN-1, LCT C/T-13910, and VDR BsmI / [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yilmaz%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22278929).Yilmaz, [C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zateri%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22278929). Zateri,  [A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Uludag%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22278929).Uludag,  [C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bakar%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22278929).Bakar [et al.] // [J. Orthop. Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278929) - 2012. - Vol. 30. - P. 1459-1463.
192. Yoshimura N. Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship - is osteoarthritis a predictor for osteoporosis or vice versa?: the Miyama study / N.Yoshimura, S. Muraki, H. Oka [et al.] // Osteoporos Int. - 2009. - Vol. 20. - № 6. - Р. 999-1008.
193. [Yu F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yu%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27440697).The genetic polymorphisms in vitamin D receptor and the risk of type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis / [F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yu%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27440697). Yu, [L.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cui%20LL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27440697). Cui,  [X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27440697). Li[et al.] // [Asia Pacific Journal of clinical nutrition.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27440697) - 2016. - Vol. 25. - S.3. - P.614-624.
194. Yusuf E.Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review / E. Yusuf, R.G. Nelissen, A. Ioan-Facsinay [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2010. - Vol. 69. - P. 761-765.
195. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands / E. Yusuf //Arthritis Research & Therapy. - 2012. - V. - 14. - Р.123.
196. Zhang R. Association of apelin genetic variants with type 2 diabetes and related clinical features in Chinese Hans / R. Zhang, C. Hu, C.R. Wang, X.J. Ma, Y.Q. Bao, J. Xu [etal.] // ChinMed. J. - 2009. -V.122. -P.1273-1276.
197. Zhang W. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis / W. Zhang, M. Doherty, G. Peat // Ann Rheum Dis. - 2010. - Vol. 69. - Р. 483-489.
198. Zhang Y. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study / Y. Zhang, M.T. Hannan, C.E. Chaisson [et al.] // J. Rheum. - 2000. - V. 27. - P. 1032-1037.
199. Zhang Z.M. Micro-CT and mechanical evaluation of subchondral trabecular bone structure between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis / Z.M. Zhang, Z.C. Li, L.S. Jiang [et al.] // Osteoporosis Int. - 2009. - Vol. 21. - № 8. - Р. 1383-1390.
200. Zhang Zhi Apelin protects against cardiomyocyte apoptosis induced by glucose deprivation / Zhi Zhang, Y.U. Bo, T. Gui-zhou // Chin. Med. J. - 2009. - Vol.122. - S. 19. -P.2360-2365.
201. Zhao Y. VDR gene polymorphisms are associated with the clinical response to calcipotriol in psoriatic patients / Y. Zhao, [X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26169344).Chen, [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26169344).Li,  [Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=He%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26169344).He ⦋et al.⦌ // [Journal of dermatological science.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169344)- 2015. -Vol. 79. - S.3. - P. 305-307.
202. [Zhou Q](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhou%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27035220). Apelin/APJ system: A novel therapeutic target for oxidative stress-related inflammatory diseases (Review) /[Q](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhou%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27035220).Zhou,  [J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cao%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27035220).Cao,  [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27035220). Chen // [Int. J. Mol. Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27035220)- 2016. -Vol. 5. - P.1159-1169.
203. [Zhu Z.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhu%20ZH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24497541). Associations between vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: an updated meta-analysis / [Z.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhu%20ZH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24497541). Zhu, [X.Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jin%20XZ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24497541). Jin, [W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24497541). Zhang [et al.⦌ // [Rheumatology (Oxford).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24497541) - 2014. -Vol. 53. - S. 6. -P. 998-1008.
204. [Zilahi E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zilahi%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24803230). Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms / haplotypes in Sjögren's syndrome / [E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zilahi%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24803230). Zilahi, [J.Q](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20JQ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24803230). Chen,  [G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Papp%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24803230). Papp [et al.] // [Clinical rheumatology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24803230) - 2015. -Vol. 34. - S. 2. - P.247-253.
205. Živković V. Bone mineral density in osteoarthritis / V. Živković, B. Stamenković, J. Nedović [et al.] // Acta Facultatis Medicae Naissensis. - 2010. - Vol. 27. - № 3. - P. 135-141.
206. Zupan J. The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues / J. Zupan, R. Komadina, J. Marc // [Journal of Biomedical Science](https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjx5dvxj6HQAhUEXCwKHaRLDGEQFggZMAA&url=https%3A%2F%2Fjbiomedsci.biomedcentral.com%2F&usg=AFQjCNGbbsLwfp16jyDv27NYQzPZhIEzRw&sig2=RLdmKcR7bEWATV6V9p4PuA&bvm=bv.138169073,d.bGg).- 2012. - Vol. 19, № 1. - Р. 28.
207. Алексеева Л.И. Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике / Л.И. Алексеева // Практическая медицина. - 2015. - В. 3 (88). - Т. 2. - С. 77-83.
208. Алексеева Л.И. Распространенность остеоартроза коленных суставов и суставов кистей среди лиц с различными показателями плотности костной массы: Тезисы Третьего Российского симпозиума по остеопорозу / Л.И. Алексеева, Л. И. Беневоленская, Е. Е. Михайлов, А. В. Смирнов // Санкт-Петербург. - 2000. - 78 с.
209. Алексеева Л.И. Роль субхондральной кости при остеоартрозе / Л.И. Алексеева, Е.М. Зайцева // Научно-практическая ревматология. - 2009. - № 4. - С. 41-48.
210. Боева И.А. Влияние клинической активности остеоартроза на качество жизни пациентов / Боева И.А. // Український кардіологічний журнал. - 2010. - Додаток 2. - С. 6-12.
211. Боринская С.А. Молекулярная диагностика и распространенность первичной гиполактазии в популяциях России и сопредельных стран / С.А. Боринская, Д.В. Ребриков, В.В. Нефедова [и др.] // Молекулярная биология. - 2006. - Т. 40. - № 6. - С. 1031-1036.
212. 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.
213. Голка Г.Г. Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів / Г.Г. Голка, О.А. Бурьянова, В.Г. Климовицький // Травматологія та ортопедія. - В.: Нова книга. - 2014. - 255 с.
214. Гриценгер В.Р. Энзимопатии. Учебное пособие / В.Р. Гриценгер, В.Ф. Лукьянов, Н.Г. Дудаева // Саратов: СГМУ. - 2011. - 115 с.
215. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер // Л.: Медицина. - 1990. - 176 с.
216. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов Е.В. Гублер // Л.: Медицина. - 1978. - 296 с.
217. Дедух Н.В. Костная ткань: структурно-функциональные особенности старения / Н.В.Дедух // Проблеми остеології. - 2007. - Т. 10, № 3-4. - С. 9-15.
218. Кашеварова Н.Г. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов / Н.Г. Кашеварова, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. - 2014. - В. 52 (5). - С. 553-561.
219. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика для инженеров и научных работников – 2 издание исправленное / А.И. Кобзарь. - Москва: ФИЗМАТЛИТ. - 2012. - 816 с.
220. Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич // Київ.: Моріон. - 2003. - 448 с.
221. Корж Н.А. Остеоартроз: консервативная терапия / Н.А. Корж, А.Н. Хвисюк, Н.В. Дедух. - Харьков: Золотые страницы. - 2007. - 424 с.
222. КоржН.А. Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболеваня? / Н.А. Корж, Н.Н. Яковенчук, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2013. - № 4. -C. 102-110.
223. Корж Н.А. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Н.А. Корж, В.В. Поворознюк, Н.В. Дедух [и др.] // Харьков: Золотые страницы. - 2002. - 648 с.
224. Королева С.В. Медикаментозное лечение остеоартроза / С.В. Королева, С.Е. Львов, Э.В. Григорьев // Травматология и ортопедия России. 2011. - №.3. - В. 41. - С. 76-81.
225. Крылов М.Ю. Генетические полиморфизмы фарнезил-дифосфат синтазы (FDPS) и геранилгеранил-дифосфат синтазы (GGSP1) и эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование / М.Ю. Крылов, О.А. Никитинская, Е.Ю. Самаркина, Н.В. Демин, Н.В. Торопцова // Научно-практическая ревматология. - 2016. - В. 54. - №1. - С. 49-52.
226. Куприенко Н. Остеопороз и остеоартроз: современные тенденции диагностики. Профилактики и лечения / Н. Куприенко // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2012. - В. 1 (5). - С. 140-145.
227. Лакомкин С.В. Биомаркеры при сердечной недостаточности: уровень апелина не ассоциирован с наличием и степенью тяжести заболевания / [С.В.](http://www.medvestnik.ru/library?search=%D0%9B%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%BA%D0%B8%D0%BD+%D0%A1.%D0%92.) Лакомкин, [С.Н.](http://www.medvestnik.ru/library?search=%D0%A2%D0%B5%D1%80%D0%B5%D1%89%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D0%BE+%D0%A1.%D0%9D.) Терещенко [и др.] // [Кардиология.-2015](http://www.medvestnik.ru/library/edition/9498). - №2. - Т. 55. -С. 60-68.
228. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах восточной Европы и Центральной Азии 2010 / О.М. Лесняк // Internetional Osteoporosis Fundation. - 2011. - 68 с.
229. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и центральной Азии / О.М. Лесняк // Остеоартроз и остеопатии. - 2011. - С. 46-52.
230. Монахова А.И. Фармакогенетика бисфосфонатов в лечении постменопаузального остеопороза / А.И. Монахова, Е.В. Егорова, В.В. Лялина, Г.И. Сторожаков // Лечебное дело. - 2013. - № 3. - С. 53-59.
231. Насонов Е.Л. Остеопороз и остеоартроз: взаимоисключающие или взаимодополняющие болезни? / Е.Л. Насонов // Consilium medicum. - 2000. - Т. 2, № 6. - С. 248-252.
232. Насонова Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология / Е.Л. Насонова // Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2011. - С. 326-345.
233. Небыльцова О.В. Лабораторный справочник СИНЭВО / О.В. Небыльцова // Киев: Доктор-Медиа. - 2013. - 644 с.
234. Опарін О.А. Особливості перебігу моторно-секреторних порушень при гастроезофагальній рефлюксній хворобі в осіб молодого віку із супутнім ожирінням / О.А. Опарін, Д.О. Корнієнко // Здоров’я дитини. - 2015. - №62. - С. 81-84.
235. Панфилова Е.Ю. Новые биомаркеры сердечной недостаточности / Е.Ю. Панфилова, Е.Н. Данковцева [и др.] // Фарматека. -2008. -№12 - С.14-18.
236. Пешехонова Л.К. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартроза / Л.К. Пешехонова, Д.В. Пешехонов // Русский медицинский журнал. - 2012. - № 30. - С. 1500-1503.
237. Писаренко О.И. Влияние экзогенного пептида апелина-12 на восстановление функции и метаболизма изолированного сердца крысы после ишемии / О.И. Писаренко, В.С. Шульженко, Ю.А. Пелогейкина [и др.] // Кардиология. - 2010. - №10. - С. 44-49.
238. Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D серед дітей шкільно­го віку / В.В. Поворознюк, Н. Балацька // Перинатологія та педіатрія. - 2012. - № 3. - С. 117-120.
239. Поворознюк В.В. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / В.В. Поворознюка, П. Плудовські // Донецьк: Заславський О.Ю. - 2014. - 262 с.
240. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку / В. В. Поворознюк. - Київ, 2009. - Т. 3. - 664 с.
241. Поворознюк В.В. Остеоартроз и постменопауза. Медицина климактерия / В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева // Ярославль: Литера, 2006. - С. 728-747.
242. 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.
243. Романов Г.Н. Современные проблемы возраст-ассоциированных заболеваний: остеоартроз и остеопороз / Г.Н. Романов, Э.В. Руденко // Медицинские новости. - 2012. - № 8. - С. 26-29.
244. 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 // Журнал «Боль. Суставы. Позвоночник». - 2012. - №3. -С. 103­-105.
245. Синяченко О.В. Роль костного метаболизма в патогенезе гонартроза / О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, И.А. Гейко, Г.С. Такташов, Т.С. Ютовец // Журнал «Оригінальні дослідження». - 2016. - Т.17. - №1. - С. 67-70.
246. Сміян С.І. Остеоартроз колінних суглобів: сучасний стан проблеми / С.І. Сміян // Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря. - 2011. - В. 3. - С. 30-33.
247. [Сухоребська М.Я.](http://www.rheumatology.kiev.ua/article/writer/suxorebska-m-ya) Клінічні особливості перебігу та оптимізації лікування остеоартрозу в поєднанні з абдомінальним ожирінням / М.Я. [Сухоребська,](http://www.rheumatology.kiev.ua/article/writer/suxorebska-m-ya) [Р.І.](http://www.rheumatology.kiev.ua/article/writer/r-i-yacishin) Яцишин // [Клінічні та експериментальні дослідження](http://www.rheumatology.kiev.ua/category/klinichni-ta-eksperim-doslidzhennya). - 2015. - №61. - В. 3. - С. 73-78.
248. Терещенко С.Н. Апелин – новый белок-регулятор в сердечно-сосудистой системе. Обзор / С.Н. Терещенко, В.П. Масенко, О.В. Черкавская // Терапевтический архив. - 2009. - Т. 81. - № 9. - С. 68-72.
249. Фоломеева О.М. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации / О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // Доктор (ревматология). - 2007. - № 10. - С. 3-12.
250. Хавкин А.И. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / А.И. Хавкин, Ю.Г. Мухина [и др.] // Гастроэнтерология, под общ. ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. М.: Медпрактика-М. -2008. - 776 с.
251. Шуба Н.М. Остеопороз – актуальная проблема XXI века: современное представление о патогенезе и терапии / Н.М. Шуба // Украинский ревматологический журнал. - 2008. - Т. 2. - № 32. - С. 5-14.
252. Шуба Н.М. Диференційований підхід до лікування остеоартрозу з коморбідною патологією / Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, А.С. Крилова, Т.С. Хамбір, А.В. Пилипенко // Український ревматологічний журнал. - 2017. - №2 (68). - С. 6-16.
253. Алексеева Л.И. [Остеоартроз и остеопороз. Актуальность проблемы. Терапевтические перспективы](http://myvrachi.ru/video/osteoartroz-i-osteoporoz-aktualnost-problemy-terapevticheskie-perspektivy) [Электронный ресурс] / Л.И. Алексеева. - 2013. - terapevticheskie-perspektivy.
254. Григор’єва Н.В. Лікувальна фізкультура в комплексному лікуванні остеоартрозу колінних суглобів [Електронний ресурс] / Н.В. Григор’єва, В.В. Поворознюк [та інші] // Практична медицина. - 2011. - В. 2 (2). - Режим доступу: http://pain.mif-ua.com/archive/issue-18503/article-18652/.
255. [Торопцова](http://www.lvrach.ru/author/4716865/) Н.В. Взаимосвязь остеопороза с остеоартрозом [Электронный ресурс] / [Н.В. Торопцова](http://www.lvrach.ru/author/4716865/)// Лечащий врач. - 2009. - В. 2. - <http://www.lvrach.ru/2006/02/4533438>.
256. [Manco L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Manco%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27577176). The lactase -13910C>T polymorphism (rs4988235) is associated with overweight/obesity and obesity-related variables in a population sample of Portuguese young adults / [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Manco%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27577176).Manco, [H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dias%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27577176).Dias,  [M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Muc%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27577176).Muc, [C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Padez%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27577176).Padez // [Eur. J. Clin. Nutr.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27577176)- 2016. [web source]. - doi: 10.1038/ejcn.2016.164.
257. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry [web source]. - 2007. - Access mode: http://www.iscd.org.
258. Official Positions of the International Society of Clinical Densitometry [web source]. - 2013. - Access mode: <http://www.ISCD.org14>.
259. [Orwoll E.S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Orwoll%20ES%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27753150). The Limited Clinical Utility of Testosterone, Estradiol, and Sex Hormone Binding Globulin Measurements in the Prediction of Fracture Risk and Bone Loss in Older Men [web source] / [E.S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Orwoll%20ES%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27753150).Orwoll,  [J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lapidus%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27753150).Lapidus, [P.Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20PY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27753150).Wang [et al.] // [J. Bone Miner. Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27753150) - 2016. - doi: 10.1002/jbmr.3021.
260. [Valderrábano R.J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Valderr%C3%A1bano%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27653240). Bone Density Loss Is Associated With Blood Cell Counts [web source] / [R.J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Valderr%C3%A1bano%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27653240). Valderrábano, [L.Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lui%20LY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27653240). Lui, [S.R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cummings%20SR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27653240). Cummings, [E.S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Orwoll%20ES%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27653240). Orwoll [et al.] // [J. Bone Miner. Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27653240) - 2016. - doi: 10.1002/jbmr.3000.
261. WHO: «Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group». World Health Organization technical report series 843 [Электронный ресурс]. - 1994. - http://www.who.int/reproductivehealth/publications/ ageing/9241208430/en/.
262. Yasser M. Altered bone mineral metabolism in patients with osteoarthritis / M. Yasser, El. Miedany, N. Annie // [Электронный ресурс]. - 2009. - [http: // cts.shams.edu.eg](http://cts.shams.edu.eg)/staff/cv/1504919083/ \_Yasser\_Mahros\_Abd\_ ElHaleem.pdf.