

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

**ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ ФАРНЕЗИЛ-ДИФОСФАТ СИНТАЗИ У ХВОРИХ
НА ОСТЕОАРТРОЗ: КЛІНІЧНЕ, ДІАГНОСТИЧНЕ ТА
ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**

Терешкін К.І.

Харківський національний медичний університет

doktorr1989@mail.ru

Дослідження виконано у межах НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України, зокрема кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб «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).

Вступ. Остеоартроз (ОА), як відомо, – дегенеративно-дистрофічне захворювання опорно-рухового апарату без системних проявів є найбільш поширеним проявом ураження суглобів (70-80%); є однією з провідних причин непрацездатності та інвалідності населення, поступаючись лише ішемічній хворобі серця. Термінологічні визначення – остеоартроз, артроз, остеоартрит, деформуючий артроз – в даний час в X Міжнародній класифікації хвороб представлені як синоніми [3]. Отже, ОА – гетерогенна група нологічно окреслених станів, спричинених (в різних співвідношеннях) конституційно-біологічними факторами, механічними навантаженнями, запаленням, гормональними зрушеннями та генетичною схильністю [5].

Медико-соціальні показники Європи і США засвідчують продовження процесу старіння населення та збільшення частки осіб віком понад 60 р., у 2020р. питома вага населення цієї вікової групи збільшиться удвічі. У зв'язку з цим прогнозується збільшення захворюваності на ОА, особливо у працездатному віці, а також зростання захворюваності в дитячому і у підлітковому віці – "омолодження" ОА [3, 6]. За даними медичної статистики в Україні зареєстровано 1 млн. 250 тисяч випадків ОА, захворювання призводить

до дегенерації суглобового хряща і, як причина виходу, інвалідність займає перше місце серед захворювань кістково-м'язової системи [1, 2].

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

Одним з шляхів розвитку схильності до остеопорозу є поліморфізм фарнезіл-дифосфат синтази (FDPS) [16]. 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'язаний зі зниженням експресії FDPS. Наявність генотипу СС призводить до більш високої активності остеобластів під час нарощування кісткової маси [11, 16].

Фарнезіл-дифосфат синтаза – ключовий фермент мевалонового шляху, є мішенню для бісфосфонатів [10]. У фармакології бісфосфонати (так звані бісфосфонати або дифосфонати) представляють собою клас препаратів, що запобігають втраті кісткової маси і використовуються для лікування ОПЗ та патогенетично споріднених станів [19]. Відомо також, що алелі -99 А/С локалізовані в промоторній ділянці гена; алель А пов'язаний зі зниженою активністю остеокластів, що проявляється пригніченням транскрипції гена FDPS. Доведено, що у жінок літнього віку, носіїв алелі С, на 3-7% знижується кісткова маса, при цьому не спостерігається зміни біохімічних маркерів кісткової резорбції [15].

У 2010 р. Ну Р.Ф. досліджено взаємозв'язок ОА з активністю окремих гормонів жирової тканини, а саме апеліну; виявлено, що рівень апеліну в сироватці крові та синовіальній рідині корелює з тяжкістю ОА, а рівні рецепторів в хондроцитах значно вище, ніж у практично здорових [13]. Ці дані дозволяють припустити, що надлишок апеліну в сироватці крові може сприяти прогресуванню ОА [13]. Слід зазначити, що експресія одного з факторів ожиріння – апеліну – модулюється запальними медіаторами, такими як фактор некрозу пухлих (ФНП- α), інтерлейкін-6 та інтерферон, тобто рівень апеліну корелює з маркерами запалення; допускається, що зміни вмісту апеліну в крові є відповіддю на запалення та компенсаторним механізмом при дисметаболических порушеннях [18].

Мета дослідження полягала у вивченні особливостей клінічного перебігу остеоартрозу залежно від генотипу пацієнтів по гену фарнезил-дифосфат синтази з метою удосконалення діагностики та прогнозування.

Матеріали та методи. У дослідженні задіяні 96 пацієнтів (23 чоловічої та 73 жіночої статі) у віці $46,9 \pm 0,9$ р. з верифікованим діагнозом ОА, які додатково обстежені для визначення поліморфізму FDPS (виконано з використанням наборів фірми «Human» (Німеччина) методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального часу з використанням флюоресцентних міток на шестиканальному аналізаторі Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia). Діагностику остеопенії та остеопорозу виконували за результатами рентгенологічної денситометрії на апараті «Explorer QDR W» (Hologic); критеріями оцінки були: показник відхилення кісткової маси (BMD), зокрема T- та Z-критерії [8]. Оцінку тяжкості проявів ОА виконано за методикою WOMAC [9]. Оцінку критично надлишкової маси тала (кНМТ) та ступеня ожиріння виконано згідно клінічних рекомендацій з використанням зросто-вагового індекса Кетле. Визначали вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові (з використанням наборів «Phoenix» (USA), методом імуноферментного аналізу). Оцінку стадії процесу виконано з використанням рентгенологічних критеріїв [14]. При узагальненні отриманих результатів використано методи клініко-

статистичного аналізу та варіаційної статистики (розрахунок середніх величин, середніх похибок, одностороннього критерію достовірності Ст'юдента), а також елементи поліноміального аналізу і моделювання, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм варіаційної статистики: Stadia 6.0, Statistica for Windows 6.0.

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

Таблиця 1.

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

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

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

При аналізі частоти та характеру денситометрично верифікованих порушень СФС КТ у хворих на ОА з різними варіантами поліморфізму гену FDPS з'ясовано (рис.1), що ОПЯ однаково часто мала місце серед пацієнтів з варіантами генотипу АС та СС - $(23,3\pm 4,6)\%$, на відміну від гомозиготів з варіантом поліморфізму АА (становила $(3,2\pm 1,8)\%$). Більш виразні порушення СФС КТ у вигляді ОПЗ діагностовані у $(14,0\pm 3,7)\%$ гомозиготів АА та з однаковою частотою серед гетерозиготів та гомозиготів СС (відповідно $(4,7\pm 2,3)\%$ та $(2,1\pm 1,5)\%$). Вцілому, відсутність порушень СФС КТ зареєстровано у $(37,5\pm 4,9)\%$ обстежених з ОА, включаючи 37,2% гомозиготів АА та 40,0% - гетерозиготів.

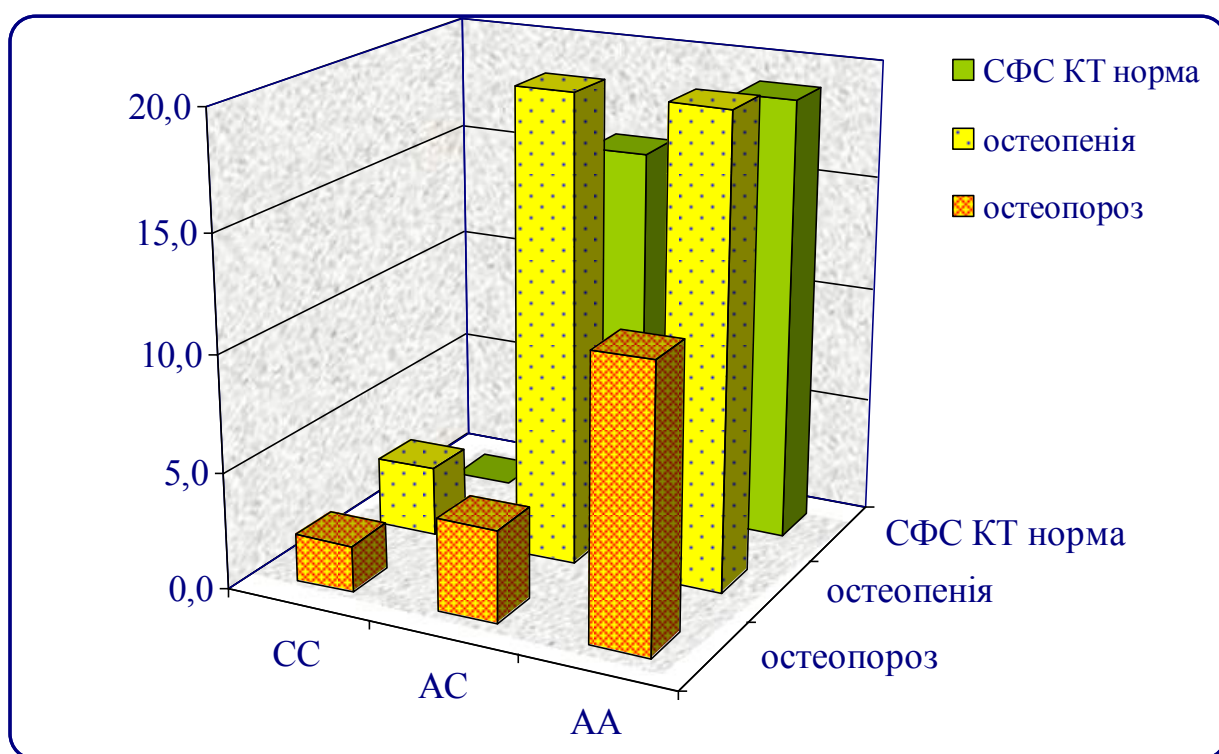


Рис.1. Розподіл хворих (абс., осіб) на остеоартроз за частотою та тяжкістю порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини при різних варіантах поліморфізму гену FDPS

Отже, частота та характер порушень СФС КТ у хворих на ОА визначалась варіантом поліморфізму гена FDPS та найбільш виразно проявлялась за наявності поліморфного варіанту генотипу АА.

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

більш високий рівень проявів скутості при порівнянні пацієнтів з АА з СС гомозиготним варіантом поліморфізму (відповідно $(53,4\pm 6,3)\%$ та $(70,0\pm 6,7)\%$, $p<0,05$; **табл.2**).

Таблиця 2.

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

Варіанти генотипу FDPS		Показники альгофункціональної активності, %			
		Біль	Скутість	Активність	W
код	алелі				
с.IVS1 T-99G	АА	$49,8\pm 5,8^a$	$53,4\pm 6,3^a$	$54,4\pm 5,4$	$53,4\pm 5,7^a$
	АС	$40,7\pm 4,1$	$44,0\pm 4,9$	$44,5\pm 3,9^b$	$43,7\pm 4,0$
	СС	$65,0\pm 5,8^c$	$70,0\pm 6,7^c$	$62,9\pm 5,3^c$	$63,9\pm 6,9^c$
разом		$44,3\pm 1,8$	$54,5\pm 2,4$	$49,5\pm 1,9$	$48,8\pm 1,8$

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

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

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

Звертає на себе увагу, що серед гомозигот АА мали кНМТ або ОЖ $83,3\pm 4,8\%$, серед гетерозигот – $75,0\pm 6,8\%$, серед гомозигот СС – $80,0\pm 19,1\%$, що визначило

потребу у більш детальному вивченні взаємозв'язків між МТ та вмістом гормону апеліну у сироватці крові.

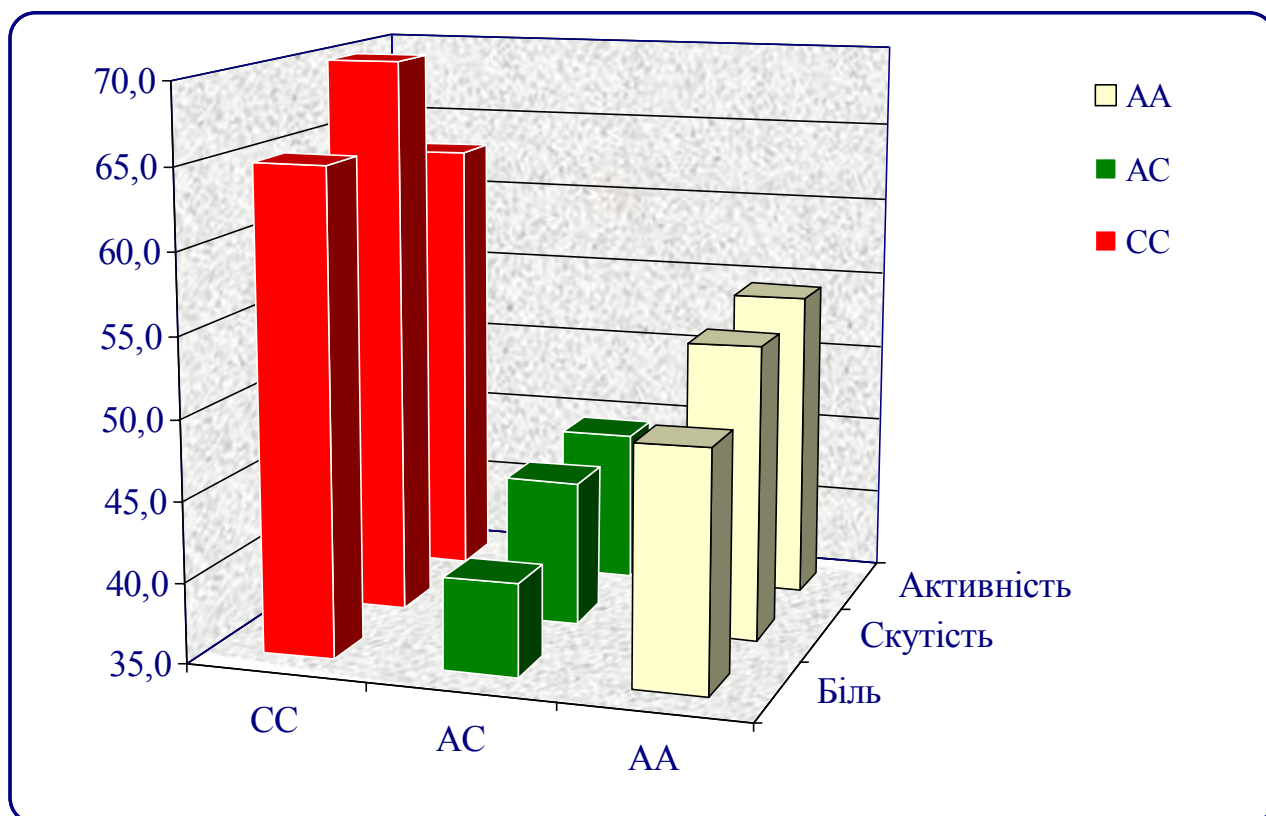


Рис.2. Компоненти узагальненого індексу тяжкості клінічних проявів ОА (за методикою Womac, %) у пацієнтів залежно від поліморфізму гену FDPS

Таблиця 3.

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

Варіанти генотипу FDPS		Інтервали значень зросто-вагового індекса Кетле									
		<25,0		25÷30		30÷35		35÷40		>40	
код	алелі	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%
с.IVS1 T-99G	AA	7	13,7 ±4,8	22	43,1 ±6,9 ^B	14	25,7 ±6,2	4	7,8 ±3,8	4	7,8 ±3,8
	AC	10	25,0 ±6,8	11	27,5 ±7,1	11	27,5 ±7,1	7	17,5 ±6,0	1	2,5 ±2,5
	CC	1	20,0	1	20,0	2	40,0	0	-	1	20,0
Всього		18	18,8	34	35,4	27	28,1	11	11,5	6	6,3

		±4,0		±4,9		±4,6		±3,3		±2,5
--	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------

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

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

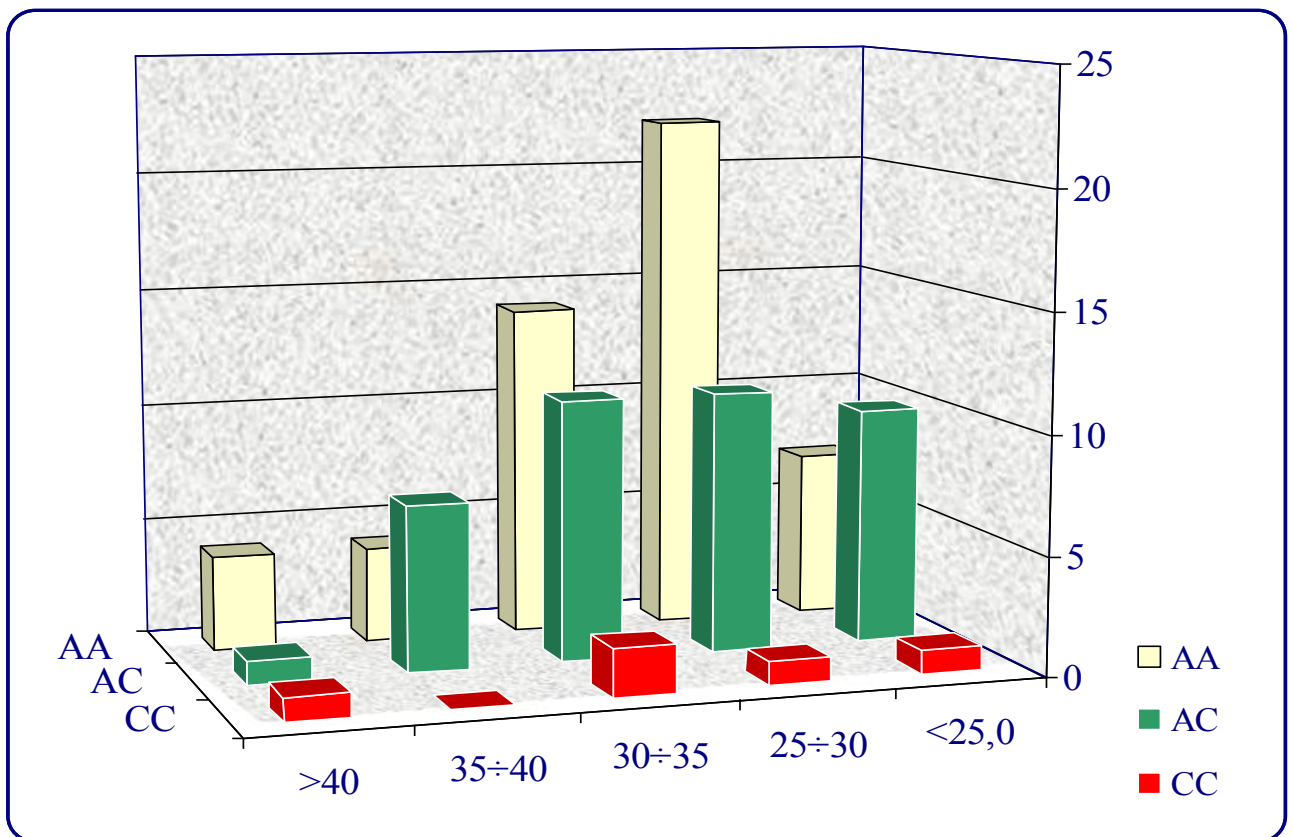


Рис. 3. Розподіл хворих (абс. осіб) на остеоартроз з різними рівнями зростаючого індекса Кетле залежно від варіантів поліморфізму гену FDPS

Таблиця 4.

Вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла та варіантів поліморфізму гену фарнезил-дифосфат синтази

Варіанти	Інтервали значень індекса Кетле	всього
----------	---------------------------------	--------

генотипу		<25,0	25÷30	30÷35	35÷40	>40	
код	алелі						
с.IVS1 T-99G	AA	68,8±6,1	75,1±5,9	74,8±6,9 ^a	69,1±4,8	62,1±4,6	72,7±5,3 ^a
	AC	58,3±6,8	54,1±5,7 ^B	84,9±5,6	58,7±6,4	111,2	69,1±5,7
	CC	65,6	79,3	42,9±11,7 ^c	-	39,9	54,2±9,3
всього		70,0±7,2	68,4±5,9	76,6±4,8	62,5±8,4	66,6±8,7	70,2±4,0

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

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

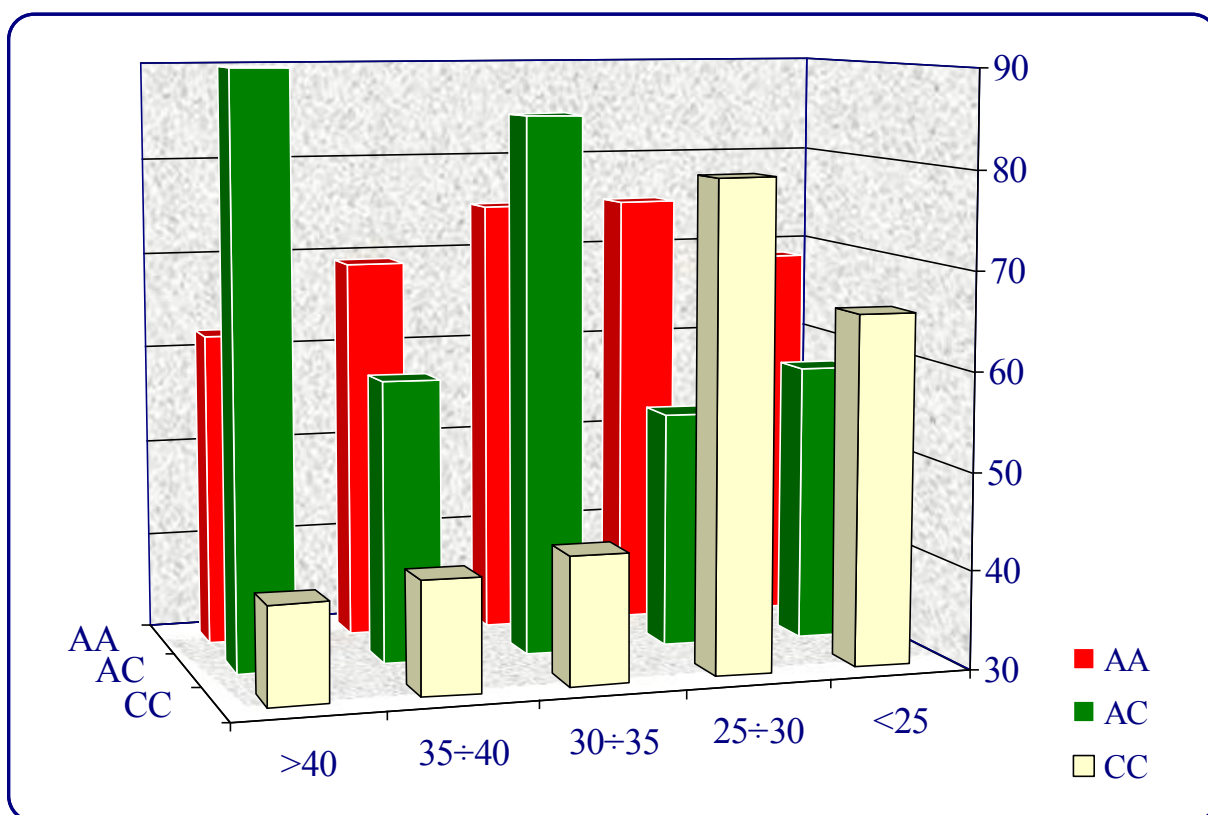


Рис.4. Середні рівні вмісту апеліну (пг/мл) у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла та варіантів поліморфізму гену FDPS

Дещо іншою закономірністю характеризувалися хворі на ОА з гетерозиготним варіантом поліморфізму: на відміну від варіанту поліморфізму АА, при ОЖ II ст. вміст апеліну був достовірно та значимо вищим (при СС (42,9±11,7) пг/мл, при АА (74,8±6,9) пг/мл, $p < 0,05$), тоді як при ОЖ I ст. – зменшувався до (58,7±6,4).

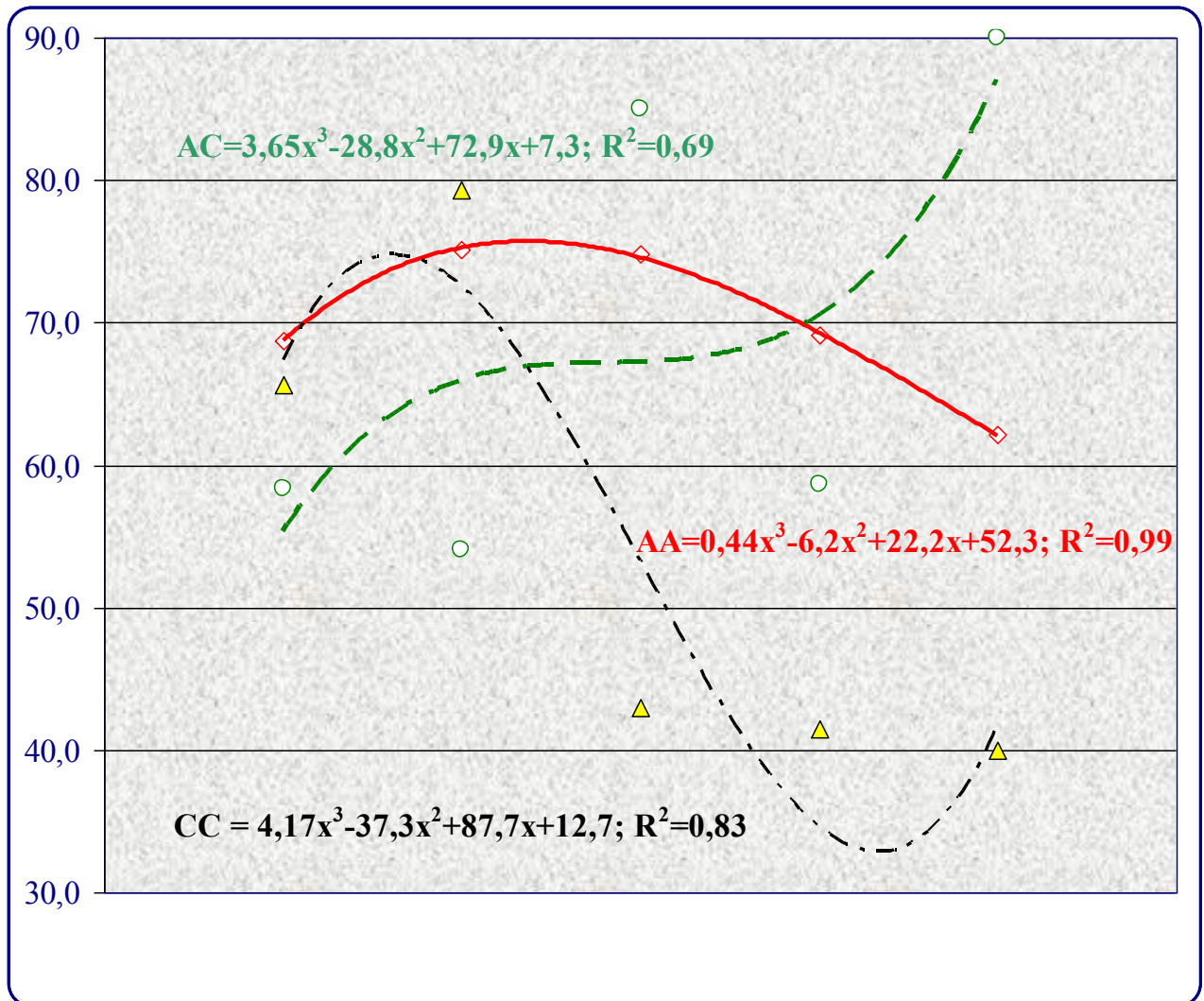


Рис.5. Залежність змін вмісту (пг/мл) апеліну від ступеня ожиріння хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену FDPS (АА, СС, АС – зиготність по гену, x – ступінь ожиріння)

Загальні закономірності вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіанту поліморфізму гену FDPS (рис.4, 5) характеризуються тим, що у разі гомозиготності СС, при наростанні маси тіла, вміст апеліну зменшується, тоді як при гомозиготності по АА при зростанні індексу МТ – вміст апеліну практично не змінюється; водночас пацієнти –

гетерозиготи по гену FDPS характеризуються нелінійними залежностями рівня вмісту алеліну при наростанні МТ.

Для відображення закономірностей вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА при різних варіантах поліморфізму гену FDPS виконано клініко-статистичне моделювання (поліномінальний аналіз) і отримані залежності з високим ступенем достовірності ($R > 0,95$, $p < 0,05$) для гомозигот по 1-й (AA) алелі, тоді як для гомозигот по 2-ій алелі та гетерозигот не вдалося отримати стійких аналітично-кількісних залежностей ($R < 0,95$). Використання наведених статистичних моделей дозволяє прогнозувати індивідуальний рівень вмісту апеліну у гомозиготних (по 1-ій алелі) хворих на ОА залежно від зміни індексу МТ та поліморфізму гену FDPS.

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

Таблиця 5

Питомий розподіл пацієнтів за рентгенологічними стадіями остеоартрозу та варіантами поліморфізму гену гену фарнезил-дифосфат синтази

Варіанти генотипу		Рентгенологічні стадії остеоартрозу							
		I		II		III		IV	
код	алелі	абс.	$P \pm m, \%$	абс.	$P \pm m, \%$	абс.	$P \pm m, \%$	абс.	$P \pm m, \%$
с.IVS1 T-99G	AA	8	$8,3 \pm 2,8$	22	$22,9 \pm 4,3^a$	10	$10,4 \pm 3,1^a$	11	$12,8 \pm 3,6^a$
	AC	10	$10,4 \pm 3,1$	16	$16,7 \pm 3,8$	11	$12,8 \pm 3,6$	3	$3,1 \pm 1,8^b$
	CC	0	-	1	$1,0 \pm 1,0^c$	2	$2,1 \pm 1,5^c$	2	$2,1 \pm 1,5$
разом		18	$18,8 \pm 4,0$	39	$40,6 \pm 5,0$	23	$24,0 \pm 4,4$	16	$16,7 \pm 3,8$

Примітка: ^a – достовірна відмінність відповідних показників між

гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; ^в – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; ^с – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами, на рівні не менше $p < 0,05$

В узагальненому вигляді (рис.6), можна констатувати, що у хворих на ОА наявність варіантів поліморфізму гену FDPS, зокрема АА та АС збільшує відносний ризик формування виразного ураження суглобового хряща, що проявляється більшою частотою пізніх рентгенологічних стадій ОА.

Висновки.

1. Серед хворих на ОА переважають гомозиготи АА гена FDPS, частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж гетерозиготів та гомозиготів з генотипом СС (відповідно $(53,1 \pm 5,1)\%$, $(41,7 \pm 5,0)\%$ та $(5,2 \pm 2,3)\%$, $p < 0,05$). Частота гомозиготів з генотипом СС достовірно (практично в 8-10 разів, $p < 0,001$) переважає частоту гомозиготів АА.

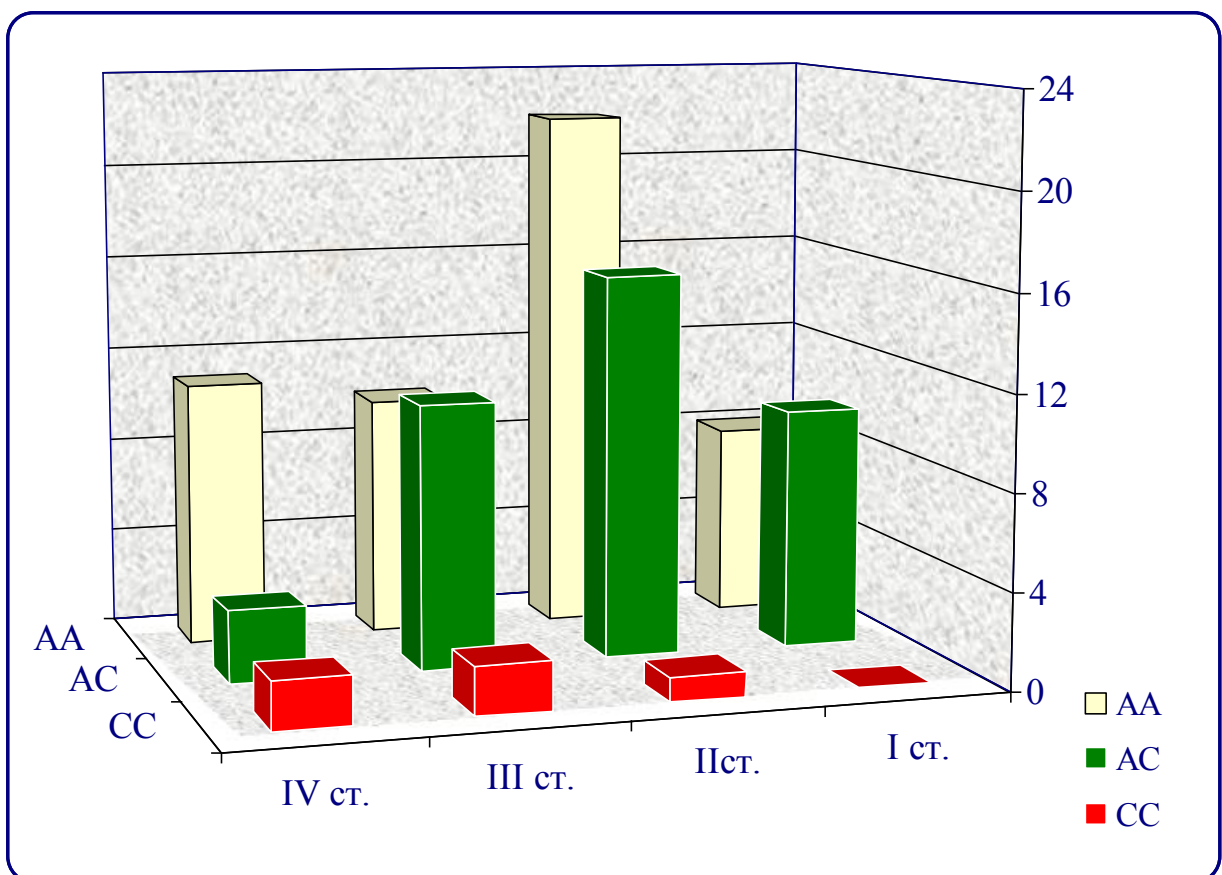


Рис.6. Розподіл хворих (абс., осіб) на за рентгенологічними стадіями остеоартрозу залежно від варіантів поліморфізму гену FDPS

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

3. Серед гомозигот AA мають кНМТ або ожиріння $83,3 \pm 4,8\%$, серед гетерозигот – $75,0 \pm 6,8\%$, серед гомозигот CC – $80,0 \pm 19,1\%$, що визначило потребу у більш детальному вивченні взаємозв'язків між МТ та вмістом гормону апеліну у сироватці крові. Вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіанту поліморфізму гену FDPS характеризуються тим, що у разі гомозиготності CC, при наростанні маси тіла, вміст апеліну зменшується, тоді як при гомозиготності по AA – достовірно не змінюється.

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

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

Список літератури

1. Бур'янов О. А. Лікування остеоартрозу в рамках доказової медицини / О.А. Бур'янов, Т.М. Омельченко // Здоров'я України. - 2011. - № 2 - С. 12-14.

2. Григор'єва Н.В. Лікувальна фізкультура в комплексному лікуванні остеоартрозу колінних суглобів / Н.В. Григор'єва, В.В. Поворознюк, Р.О. Баннікова // Практична медицина. - 2011. - №2 (2). - С.42-49.

3. Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів / за ред. Г.Г. Голка, О.А. Бур'янова, В.Г. Климовицький // Травматологія та ортопедія. – Вінниця: Нова книга, 2014. – 255 с.

4. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В. В. Поворознюка, П. Плудовські. — Донецьк: Заславський О. Ю., 2014. - 262 с.

5. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. акад. Е.Л. Насонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - С. 326–345.

6. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение / под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. - Харьков: Золотые страницы, 2002. - 648 с.

7. Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D серед дітей шкільного віку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Перинатологія та педіатрія.- 2012.- № 3.- С.117-120.

8. Радченко В.А. Костная денситометрия в клинической практике / В.А. Радченко, С.Б. Костерин, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. 2015. № 2, с. 100-108.

9. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова // Москва: ГЭОТАР-медиа, 2005. - 288 с.

10. Bergstrom J.D. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase / J.D. Bergstrom // Arch. Biochem. Biophys. - 2000. - Vol. 373 (1). - P. 231-241.

11. Bilezikian J.P. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis / J.P. Bilezikian // Am. J. Med. - 2009. - Vol. 122. - P.14-21.

12. Hu P.F. Apelin plays a catabolic role on articular cartilage: in vivo and in vitro studies / P.F. Hu, W.P. Chen, J.L. Tang, J.P. Bao, L.D. Wu // Int. J. Mol. Med. - 2010. - Vol. 26(3). - P.357-63.

13. Hu P.F. Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients / P.F. Hu, J.L. Tang, W.P. Chen, J.P. Bao, L.D. Wu // Int Orthop. – 2011. - Vol. 35(9). - P. 1421-1426.

14. Kellgren J.H. Radiological assessment of osteoarthrosis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. - 1957. - Vol. 16 (4). - P.494-502.

15. Levy M.E. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women / M.E. Levy // Maturitas. - 2007. - Vol. 57(3). - P. 247-252.

16.Liu Y. Association of farnesyl diphosphate synthase polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis / Y. Liu, H. Liu, M. Li, P. Zhou, X. Xing, W. Xia, Z. Zhang, E. Liao, D. Chen, J. Liu, T. Tao, W. Wu, L. Xu // Chin. Med. J. (Engl.). - 2014. - Vol. - 127(4). - P. 662-668.

17.López-Delgado L. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis / L. López-Delgado, L. Riancho-Zarrabeitia, J.A. Riancho // Expert Opin Drug Metab Toxicol. - 2016. - Vol. 12(4). P. 389-398.

18.Rai MF Relationship of age and body mass index to the expression of obesity and osteoarthritis-related genes in human meniscus / M.F. Rai, L.J. Sandell, J.M. Cheverud, R.H. Brophy // Int. J. Obes. (Lond). - 2013. - Vol. 37(9). - P. 1238-1246.

19.Shane E. Evolving Data about Subtrochanteric Fractures and Bisphosphonates / E. Shane // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1825-1827.

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

**ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ ФАРНЕЗИЛ-ДИФОСФАТ СИНТАЗИ У ХВОРИХ
НА ОСТЕОАРТРОЗ: КЛІНІЧНЕ, ДІАГНОСТИЧНЕ ТА
ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**

Терешкін К.І.

Харківський національний медичний університет

Резюме. У комплексному дослідженні 96 хворих на ОА виявлено, що переважають гомозиготи АА, частота яких достовірно більш висока, ніж гетерозиготів та гомозиготів з генотипом СС (відповідно (53,1±5,1)%, (41,7±5,0)% та (5,2±2,3)%, $p<0,05$). Частота гомозиготів з генотипом СС достовірно (практично в 8-10 разів, $p<0,001$) переважає частоту гомозиготів АА. Узагальнений індекс WOMAC в групах пацієнтів становив (48,8±1,8)% та

був більшим у гомозиготів АА з тенденцією до переваги в структурі тяжкості проявів скутості. Серед гомозиготів АА мають надмірну масу тіла або ожиріння $83,3\pm 4,8\%$, серед гетерозигот – $75,0\pm 6,8\%$, серед гомозигот СС – $80,0\pm 19,1\%$. Вміст апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіанту поліморфізму гену FDPS характеризуються тим, що у разі гомозиготності СС, при наростанні маси тіла, вміст апеліну зменшується, тоді як при гомозиготності по АА – достовірно не змінюється. Взаємозв'язок між поліморфізмом гена FDPS та стадією ОА характеризувався превалюванням у гомозиготних по алелі АА більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща.

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

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

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ФАРНЕЗИЛ-ДИФОСФАТ СИНТАЗЫ У
БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ,
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Терешкин К.И.

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. В комплексном исследовании 96 больных остеоартрозом (ОА) выявлено, что преобладают гомозиготы АА, частота которых достоверно более высокая, чем гетерозиготов или гомозиготов с генотипом СС (соответственно $(53,1\pm 5,1)\%$, $(41,7\pm 5,0)\%$ та $(5,2\pm 2,3)\%$, $p<0,05$). Частота гомозиготов с генотипом СС достоверно (практически в 8-10 раз, $p<0,001$) преобладает над частотой гомозиготов АА. Обобщённый индекс WOMAC в группах пациентов составил $(48,8\pm 1,8)\%$ и был большим у гомозиготов АА с тенденцией к превалированию в структуре тяжести проявлений скованности. Среди гомозиготов АА имеют повышенную массу тела (МТ) или ожирение $83,3\pm 4,8\%$,

среди гетерозиготов – $75,0 \pm 6,8\%$, среди гомозиготов СС – $80,0 \pm 19,1\%$. Содержание апелина в плазме крови больных ОА в зависимости от МТ и варианта полиморфизма гена FDPS характеризуется тем, что при гомозиготности СС, в случае нарастания МТ, содержание апелина уменьшается, тогда как при гомозиготности по АА – достоверно не изменяется. Взаимосвязь между полиморфизмом гена FDPS и стадией ОА характеризуется превалированием среди гомозиготных по аллели АА более тяжёлых рентгенологических признаков дегенерации суставного хряща.

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