

УДК 618.173:616.728.3-002:575.113
<https://doi.org/10.35693/SIM628814>

 This work is licensed under CC BY 4.0
 © Authors, 2024

Полиморфизмы гена остеопротегерина при остеоартрите коленных суставов у женщин в постменопаузе

Г.А. Игнатенко¹, Н.А. Резниченко², П.Н. Федуличев², Э.А. Майлян¹

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России (Донецк, Россия)

²Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России (Симферополь, Россия)

Аннотация

Цель – исследовать ассоциации полиморфизмов rs3134069, rs4355801 и rs3102735 гена TNFRSF11B с остеоартритом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

Материал и методы. Обследовано 483 женщины постменопаузального возраста. Из них 157 пациентов имели остеоартрит коленных суставов. Остальные 326 женщин не имели признаков заболевания суставов и составили контрольную группу. Все обследованные женщины при помощи метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени были обследованы на однонуклеотидные полиморфизмы rs3134069, rs4355801 и rs3102735 гена TNFRSF11B.

Результаты. Установлено, что распределение генотипов полиморфизмов rs3134069, rs4355801 и rs3102735 гена TNFRSF11B в общей группе обследованных женщин (n=483) соответствовало закону Hardy – Weinberg (p>0,05). Анализ частоты полиморфных вариантов гена TNFRSF11B позволил выявить повышенную частоту генотипов AC или CC полиморфизма rs3134069 у больных с остеоартритом коленных суставов (OR=1,91;

95% CI: 1,10–3,32; p=0,030). Также среди больных ОА была увеличена частота регистрации аллеля С вышеуказанного полиморфизма (OR=1,78; 95% CI: 1,06–2,99; p=0,040). Для двух других исследованных полиморфизмов гена TNFRSF11B (rs4355801 и rs3102735) связи с остеоартритом коленных суставов обнаружено не было (p>0,05).

Заключение. Повышенная частота регистрации генотипов AC или CC, а также аллеля С полиморфизма rs3134069 гена TNFRSF11B при остеоартрите коленных суставов у женщин постменопаузального возраста свидетельствует о важной роли мутаций в гене TNFRSF11B в развитии и прогрессировании остеоартрита. Дальнейшие исследования в этом направлении представляют большой интерес как для более глубокого понимания патогенеза заболевания, так и для разработки критериев персонализированного подхода в профилактике и лечении остеоартрита коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, остеоартрит, полиморфизмы, ген остеопротегерина.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Г.А. Игнатенко, Н.А. Резниченко, П.Н. Федуличев, Э.А. Майлян. **Полиморфизмы гена остеопротегерина при остеоартрите коленных суставов у женщин в постменопаузе.** Наука и инновации в медицине. 2024;9(X):XX-XX.
<https://doi.org/10.35693/SIM628814>

Сведения об авторах

Игнатенко Г.А. – д-р мед. наук, профессор, член-корр. НАМНУ, заведующий кафедрой преподавания внутренних болезней.
<https://orcid.org/0000-0003-3611-1186> E-mail: prop-vnutr-medicina@dnuu.ru

Резниченко Н.А. – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1.
<https://orcid.org/0000-0003-3396-1046> E-mail: professorreznichenko@mail.ru

Федуличев П.Н. – канд. мед. наук, доцент, соискатель кафедры топографической анатомии.
<https://orcid.org/0000-0002-5492-0270> E-mail: pfedulichev@yandex.ru

Майлян Э.А. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии.
<https://orcid.org/0000-0003-2845-7750> E-mail: maylyan.ea@yandex.com

Автор для переписки

Майлян Эдуард Апетнакович

Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, ДНР, Россия, 280003.
 E-mail: maylyan.ea@yandex.com

Список сокращений

ОА – остеоартрит; IL – интерлейкин; OPG – остеопротегерин; OR и 95% CI – отношения шансов и 95% доверительный интервал; RANK и RANKL – активатор рецептора ядерного фактора κ B и его лиганд соответственно; TNFRSF11B – ген, кодирующий остеопротегерин.

Получено: 31.10.2023

Одобрено: 29.02.2024

Опубликовано: 03.03.2024

Osteoprotegerin gene polymorphisms in postmenopausal women with knee osteoarthritis

Grigorii A. Ignatenko¹, Natalya A. Reznichenko², Pavel N. Fedulichev², Eduard A. Mailyan¹

¹M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russia)

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russia)

Abstract

Aim – to investigate the associations of rs3134069, rs4355801 and rs3102735 polymorphisms in the TNFRSF11B gene with knee osteoarthritis in postmenopausal women.

Material and methods. 483 postmenopausal women were examined, including 157 patients with knee osteoarthritis. The remaining 326 women had no signs of joint disease and formed the control group. All examined women were tested using real-time polymerase chain reaction for single nucleotide polymorphisms rs3134069, rs4355801 and rs3102735 in the TNFRSF11B gene.

Results. It was found that genotypes distribution of polymorphisms rs3134069, rs4355801 and rs3102735 in the TNFRSF11B gene in the total group of examined women (n = 483) corresponded to the Hardy – Weinberg law (p > 0.05). The analysis of the polymorphic variants' frequency in the TNFRSF11B gene revealed an increased frequency of AC or CC genotypes of rs3134069 polymorphism in patients with knee osteoarthritis (OR = 1.91; 95% CI: 1.10–3.32; p = 0.030). Also, the allele C frequency of the above-mentioned polymorphism was increased among patients with osteoarthritis (OR = 1.78; 95% CI: 1.06–2.99; p = 0.040). No association with knee osteoarthritis was found for two other studied polymorphisms in the TNFRSF11B gene – rs4355801 and rs3102735 (p > 0.05).

Conclusion. The increased frequency of genotypes AC or CC registration, as well as allele C of rs3134069 polymorphism in the TNFRSF11B gene in postmenopausal women with knee osteoarthritis indicates the important role of TNFRSF11B gene mutations in the osteoarthritis development and progression. Further research in this area is of great interest both for a deeper understanding of the disease pathogenesis and for the development of personalized approach in the prevention and treatment of knee osteoarthritis in postmenopausal women.

Keywords: women, postmenopause, osteoarthritis, polymorphisms, osteoprotegerin gene.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Ignatenko GA, Reznichenko NA, Fedulichev PN, Mailyan EA. **Osteoprotegerin gene polymorphisms in postmenopausal women with knee osteoarthritis.** *Science and Innovations in Medicine.* 2024;9(X):XX-XX. <https://doi.org/10.35693/SIM628814>

Information about authors

Grigori A. Ignatenko – PhD, Professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases.

<https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>

E-mail: prop-vnutr-medicina@dnmu.ru

Natalya A. Reznichenko – PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1.

<https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

E-mail: professorreznichenko@mail.ru

Pavel N. Fedulichev – PhD, Associate Professor of the Department of Topographic Anatomy.

<https://orcid.org/0000-0002-5492-0270> E-mail: pfedulichev@yandex.ru

Eduard A. Mailyan – PhD, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology.

<https://orcid.org/0000-0003-2845-7750> E-mail: mailyan.ea@yandex.com

Corresponding Author

Eduard A. Mailyan

Address: 16 Ilyich Ave., Donetsk, DPR, Russia, 280003.

E-mail: mailyan.ea@yandex.com

Received: 31.10.2023

Accepted: 29.02.2024

Published: 03.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний костно-мышечной системы. В хронический патологический процесс при ОА могут вовлекаться различные суставы. При этом одними из наиболее часто поражаемых являются коленные суставы. Гонартрит характеризуется прогрессирующим течением и дегенеративными изменениями всех тканей коленного сустава, таких как мениск, хрящ и субхондральная костная ткань, связки и связанные с ними мышцы, подкожная жировая клетчатка.

Заболеваемость ОА существенно увеличивается с возрастом. Проведенные эпидемиологические исследования свидетельствуют о наибольшей распространенности патологии в среднем и особенно в пожилом и старческом возрасте. Так, ОА встречается в 33,2% случаев у лиц пенсионного возраста, а, согласно некоторым данным, среди лиц старше 60 лет достигает даже 50% и более [1–4]. Необходимо отметить, что 10% населения старше 55 лет имеет поражение коленных суставов, которое в четверти случаев сопровождается выраженными функциональными нарушениями.

Повреждение коленных суставов при ОА сопровождается болью, отеком, снижением диапазона движений и нарастающей потерей функции сустава. У большинства пациентов наблюдаются нарушения сна, снижается способность выполнять физические упражнения, поднимать тяжести и ходить. Постепенно теряется работоспособность и возможность вести независимый образ жизни. ОА неминуемо ведет к инвалидизации больного. В итоге в связи с утратой больным трудоспособности, затратами на диагностику и лечение патологии, оплатой больничных листов и пенсии по инвалидности заболевание коленных суставов ложится огромным бременем не только на семейный бюджет, но и на бюджет всей системы здравоохранения и общества в целом.

Достижения последних лет в изучении патогенеза ОА свидетельствуют о новых возможностях в лечении заболевания, открывают перспективные механизмы и точки воздействия новых терапевтических средств. Однако необходимо отметить, что на данный момент не существует методов терапии, которые могли бы эффективно остановить патологический процесс и дальнейшее повреждение тканей сустава или были бы способны успешно устранять любые из развившихся структурных нарушений хрящевой ткани [5]. Использование же методов эндопротезирования суставов при ОА может иметь негативные последствия, в частности может сопровождаться инфекционными осложнениями и фиброзом [6]. Кроме того, несмотря на успехи в разработке искусственных суставов, хирургическое вмешательство является рискованной и дорогостоящей альтернативой консервативной терапии, а срок службы протезов ограничен.

Крайне высокие показатели распространенности ОА и отсутствие терапии, обеспечивающей структурно-функциональное восстановление суставов, свидетельствуют о необходимости разработки современных способов раннего выявления и предупреждения заболевания. Одной из мер профилактики развития ОА должно быть выявление групп высокого риска по развитию патологии суставов для своевременного назначения пациентам соответствующих профилактических программ. Но для этого практические врачи должны иметь четкие критерии для заблаговременного выявления лиц с высоким риском ОА и обоснования необходимости назначения им профилактических и лечебных мероприятий.

Разработка прогностических критериев, влияющих на риск развития заболевания, должна основываться на глубоком понимании его этиопатогенеза. Необходимо учитывать, что ОА – это полигенная, мультифакторная патология. Остеоартрит является результатом комбинированного воздействия на организм человека ряда факторов, которые условно можно разделить на 2 основные группы – генетические и негенетические. К негенетическим факторам риска ОА относят излишний вес и ожирение, метаболический синдром, гиподинамию, травмы, пожилой и старческий возраст, алкоголь, курение, предшествующие заболевания суставов (реактивный артрит, подагра и т.д.) [6]. Одним из основных предрасполагающих к заболеванию факторов является женский пол, причем в наибольшей степени подвержены заболеванию женщины постменопаузального возраста.

Несомненно, важнейшим компонентом этиопатогенеза ОА является генетическая составляющая. Анализ результатов молекулярно-генетических исследований при ОА позволил выявить несколько сотен генов, полиморфизмы которых могут влиять на риск развития заболевания суставов [7]. Важно отметить, что среди этих генов-кандидатов выделяют группу генов, кодирующих иммунные факторы. В частности, к ним относят такие гены, как *IL-11*, *TLR-4*, *TGFB1*, *TNFSF11*, которые участвуют в развитии иммунного ответа и воспаления. Также есть работы, посвященные исследованию роли в развитии поражения суставов полиморфизмов гена *TNFRSF11B*, который кодирует остеопротегерин (OPG) – цитокин из семейства фактора некроза опухолей. В частности, было выполнено исследование роли генетических мутаций в вышеуказанном гене на развитие ОА коленных суставов среди населения Великобритании и Китая [8–11]. В России аналогичных исследований не проводилось.

ЦЕЛЬ

Исследовать ассоциации полиморфизмов rs3134069, rs4355801 и rs3102735 гена *TNFRSF11B* с ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена в рамках комплексного совместного исследования ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» и одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021 г.). В анализ были включены результаты обследования 483 женщин постменопаузального возраста. Показатели медианы и интерквартильного размаха возраста обследованных женщин составили 61 [55; 67] лет, длительности постменопаузы – 12 [6; 20] лет. Значения роста, веса и индекса массы тела были 162 [157; 166] см, 72 [64; 82] кг и 27,6 [24,2; 31,3] соответственно.

Дизайн работы предполагал исследование типа «случай – контроль». 157 пациентов с клинико-инструментальным подтвержденным остеоартритом коленных суставов вошли в основную группу, а контрольную группу составили остальные 326 женщин без признаков заболевания суставов.

Критерии включения в основную группу: женский пол, постменопауза, остеоартрит коленных суставов, письменное добровольное информированное согласие.

Критерии включения в контрольную группу: женский пол, постменопауза, отсутствие заболеваний суставов, письменное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: мужской пол, травмы суставов, заболевания эндокринной и иммунной систем, ревматическая, психическая, онкологическая и гематологическая патология, хронические воспалительные заболевания.

Основные характеристики женщин основной и контрольной групп представлены в **таблице 1**. Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимости представителей двух групп по возрасту ($p=0,798$) и длительности постменопаузы ($p=0,545$).

Для молекулярно-генетических исследований использовали периферическую кровь пациентов, забор которой проводили утром натощак в вакуумные пластиковые пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта ЭДТА. Выделение ДНК из лейкоцитов крови производили с помощью комплекта реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» (НПО «ДНК-Технология», РФ). Выделенный из образцов крови препарат ДНК использовали для определения трех полиморфизмов гена *TNFRSF11B* – rs3134069 (245 A>C), rs4355801 (A>G) и rs3102735 (163 (160) T>C).

Для детекции вышеуказанных полиморфизмов использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Применяли коммерческие наборы реагентов производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия). Выполнение метода осуществляли с помощью следующего лабораторного оборудования: амплификатор детектирующий ДТ-96 («НПО ДНК-Технология» (Россия),

Показатели	Контрольная группа (n=326)	Основная группа (n=157)	P
Возраст, лет	61,0 [55,0; 67,0]	61,0 [55,0; 67,0]	0,798
Длительность постменопаузы, лет	12,5 [6,0; 20,0]	12,0 [6,0; 19,0]	0,545

Таблица 1. Возраст и длительность постменопаузы у обследованных женщин постменопаузального возраста
Table 1. Age and postmenopause duration in the examined postmenopausal women

высокоскоростная центрифуга лабораторная Micro-120 (Hettich Zentrifugen, Германия), твердотельные термостаты 24-15 и микроцентрифуги/встряхиватели («Биоком», Россия), бокс БАВп-01-«Ламинар-С»-1,2 («Ламинарные системы», Россия), дозаторы медицинские лабораторные различных объемов (Brand, Германия).

Обработку результатов выполняли с помощью пакета прикладных статистических программ Medstat. Возраст и длительность постменопаузы оценивали с помощью показателей медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Частоту выявления полиморфных вариантов гена *TNFRSF11B* в выборках представляли как в абсолютных показателях, так и в процентах. Для определения соответствия распределения изученных генотипов закону Харди-Вайнберга, а также для анализа частоты генетических маркеров в группах использовали критерий Хи-квадрат. При оценке ассоциаций генотипов и аллелей с заболеванием рассчитывали величину отношения шансов (OR) и 95% доверительный интервал (95% CI).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенными исследованиями установлено, что распределение генотипов полиморфизмов rs3134069, rs4355801 и rs3102735 гена *TNFRSF11B* среди обследованных женщин в постменопаузальном возрасте соответствовало закону Харди – Вайнберга, существенно не отличаясь от ожидаемых частот ($p>0,05$). Генотипы полиморфизма rs3134069 AA, AC и CC были зарегистрированы соответственно в 424 (87,8%), 56 (11,6%) и 3 (0,6%) случаях. Анализ вариантов гена по полиморфизму rs4355801 показал, что гомозиготными по аллелю А (AA) были 99 женщин (20,5%), по аллелю G (GG) – 141 женщина (29,2%), а гетерозиготными (AG) – 243 обследованных лица (50,3%). Генотипы TT и CC полиморфизма rs3102735 были выявлены у 370 (76,6%) и 5 (1,0%) женщин соответственно, а генотип TC – у 108 лиц (22,4%).

Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B* среди больных с ОА коленных суставов представлена в **таблице 2**. В связи с небольшим количеством женщин, обладающих генотипом CC (в основной группе – 1, в контрольной группе – 2), они были объединены с носителями генотипа AC. Полученные данные свидетельствуют о повышенной частоте генотипа AC или CC у больных с патологией суставов (OR=1,91; 95% CI: 1,10–3,32; $p=0,030$). Увеличенной частотой в группе больных с ОА характеризовался и аллель С вышеуказанного полиморфизма (OR=1,78; 95% CI: 1,06–2,99; $p=0,040$).

Генотипы и аллели	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		P
	N	%	N	%	
AA	294	90,2	130	82,8	0,030
AC+CC	32	9,8	27	17,2	
A	618	94,8	286	91,1	0,040
C	34	5,2	28	8,9	

Таблица 2. Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B* среди женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов

Table 2. Genotypes and alleles frequency of rs3134069 polymorphism in the *TNFRSF11B* gene in postmenopausal women with knee osteoarthritis

Генотипы и аллели	Контрольная группа (n = 326)		Основная группа (n = 157)		P
	N	%	N	%	
AA	67	20,5	32	20,4	0,541
GA	159	48,8	84	53,5	
GG	100	30,7	41	26,1	
A	293	44,9	148	47,1	0,568
G	359	55,1	166	52,9	

Таблица 3. Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs4355801 гена TNFRSF11B у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов

Table 3. Genotypes and alleles frequency of rs4355801 polymorphism in the TNFRSF11B gene in postmenopausal women with knee osteoarthritis

Результаты обследования на полиморфизмы rs4355801 и rs3102735 гена TNFRSF11B показали отсутствие их ассоциации с ОА коленных суставов у женщин в постменопаузальном возрасте (таблицы 3, 4).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Патофизиология ОА связана с многочисленными факторами, к которым относят метаболические нарушения, окислительный стресс, апоптоз, клеточное старение, митохондриальную дисфункцию [6]. Среди сложного комплекса патогенетических механизмов заболевания одним из ключевых компонентов является иммунный [6, 12]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что решающим пусковым механизмом в развитии заболевания является внутрисуставное воспаление. Сохранение воспалительного компонента обуславливает хронизацию процесса, а выраженность его отражает степень прогрессирования ОА. Несомненно, причиной воспаления является избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов в плазме и синовиальной жидкости, которая приводит к гибели хондроцитов, катаболизму хрящевой ткани, синовииту, поражению субхондральной кости.

Важными клеточными элементами, участвующими в воспалительной реакции, являются хондроциты, синовиоциты, макрофаги, а среди цитокинов ключевыми медиаторами в поражении тканей сустава считаются интерлейкины (IL)-6, IL-1 β , IL-8, IL-17, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), которые в связи с этим называются продегенеративными факторами [13]. Увеличение секреции вышеуказанных продегенеративных провоспалительных цитокинов сопряжено с повышением экспрессии катаболических маркеров (матриксные металлопротеиназы -3, -13, агреканызы ADAMTS-4 и ADAMTS-5 и др.), участвующих в расщеплении коллагенов и протеогликанов. Противобактериальными этим цитокинам выступают проанаболические факторы, к которым относятся инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), IL-4, IL-10 и др. Следует отметить, что дисбаланс в цитокиновой регуляции в сторону превалирования функции продегенеративных цитокинов и лежит в основе деградации внеклеточного матрикса хряща и развития ОА.

Развивающаяся при ОА цитокиновая дисфункция приводит к повреждению тканей сустава различными механизмами. Деградация хрящевой ткани опосредуется такими сигнальными путями, как MAPKs, Wnt/ β -катенин,

Генотипы и аллели	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		P
	N	%	N	%	
CC	4	1,2	1	0,6	0,569
TC	69	21,2	39	24,9	
TT	253	77,6	117	74,5	
C	77	11,8	41	13,1	0,654
T	575	88,2	273	86,9	

Таблица 4. Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs3102735 гена TNFRSF11B у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов

Table 4. Genotypes and alleles frequency of rs3102735 polymorphism in the TNFRSF11B gene in postmenopausal women with knee osteoarthritis

Notch. При этом одним из основных является сигнальный путь NF- κ B (nuclear factor- κ B), а из медиаторов важнейшее значение имеют представители цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG (RANK и RANKL – активатор рецептора ядерного фактора κ B и его лиганд соответственно). Вышеуказанная система является ключевой в активации NF- κ B-сигнального пути, в регуляции остеокластогенеза и ремоделирования костной ткани в норме и патологии. Нарушения в этой системе в том числе являются ведущими в патогенезе остеопороза [14, 15]. Лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL) через свой специфический рецептор RANK обеспечивает созревание, дифференцировку и активацию остеокластов. Остеопротегерин, основными клетками-продуцентами которого являются остеобласты, как важный компонент цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG обладает противоположным действием. OPG угнетает активность остеокластов и тем самым обеспечивает протективную роль в отношении резорбции костной ткани, являясь растворимым «рецептором-ловушкой» для RANKL.

При ОА существует тесная корреляция между дисфункцией регуляторной системы OPG/RANK/RANKL и гистологическими изменениями субхондральной кости с появлением фенотипа провоспалительных остеобластов [16]. Однако было установлено, что OPG и RANKL влияют не только на субхондральную кость. Оба цитокина экспрессируются также и в пораженном при ОА хряще [17]. Повышенная выработка RANKL приводит к разрушению хрящевой ткани, поскольку увеличение соотношения RANKL/OPG связано с высоким синтезом матриксных металлопротеиназ -3, -9, -13 и усилением катаболических процессов, а индукция OPG может быть защитным, компенсаторным феноменом [16]. Введение препарата остеопротегерина приводит к снижению интенсивности болевого синдрома, ингибирует образование остеоцитов и улучшает структурную характеристику пораженного сустава при ОА [18]. На экспериментальных моделях у мышей также показан благоприятный эффект системного введения препарата OPG на состояние костной и хрящевой ткани при ОА [19].

Таким образом, исходя из полученных к настоящему времени данных, считается, что OPG играет важную роль в патогенезе ОА коленных суставов. Показано, что OPG совместно с RANKL демонстрирует ассоциацию с тяжестью ОА, особенно на ранних стадиях заболевания. Поэтому предполагается, что повышение концентрации OPG можно рассматривать как ранний маркер заболевания, а

уровень экспрессии цитокина как признак степени его прогрессирования [20, 21]. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что мутации гена *TNFRSF11B*, кодирующего молекулы OPG, могут оказывать влияние на этиопатогенез ОА. Это патогенетически объяснимо, так как однонуклеотидные генетические полиморфизмы могут вызывать количественные или структурно-функциональные изменения кодируемого белка, что, в свою очередь, может влиять на патогенез ОА, либо способствуя, либо препятствуя развитию заболевания.

В нашей работе мы обнаружили ассоциацию с ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста одного (rs3134069) из трех изученных полиморфизмов гена *TNFRSF11B*. Следует отметить, что имеющиеся к настоящему времени работы, посвященные изучению роли генетических полиморфизмов гена *TNFRSF11B* в развитии ОА коленных суставов, немногочисленны и не дают однозначного понимания значимости полиморфных вариантов вышеуказанного гена в этиопатогенезе заболевания. В исследовании, проведенном в Китае и включившем больных ОА коленных суставов 132 мужчин и 261 женщину, также были установлены связи однонуклеотидных полиморфизмов гена *TNFRSF11B* с заболеванием [9]. Ассоциацию с патологией суставов имели полиморфизмы rs1485286, rs1905786 и rs1032128. Важно отметить, что выборка, используемая в работе, в отличие от нашего исследования, включала не только женщин, но и мужчин. Кроме того, использованный в нашем исследовании полиморфизм rs3134069 в работе китайских авторов не тестировался. Последний полиморфизм также не исследовался и в работе английских ученых [8], которые обнаружили ассоциацию аллелей в области VNTR (rs71569778) гена *TNFRSF11B* с ОА коленных суставов только у женщин, но не у мужчин. В другом исследовании, авторы которого отобрали в работу результаты обследования 749 женщин в возрасте 43–67 лет, имеющих ОА коленных суставов, показали ассоциацию полиморфизма rs1564858 гена *TNFRSF11B* с прогрессированием заболевания и образованием остеофитов [10]. Этим же коллективом авторов

была установлена связь гаплотипов двух полиморфизмов s1564858 и rs2073618 гена *TNFRSF11B* с риском развития ОА коленных суставов в смешанной группе пациентов, в которую вошли 298 мужчин и 305 женщин в возрасте 50–86 лет [11].

Таким образом, в нашем исследовании, а также в других работах установлены ассоциации полиморфных вариантов гена *TNFRSF11B* с ОА коленных суставов, в том числе у женщин постменопаузального возраста. Несмотря на то что разными коллективами авторов исследовались различные полиморфизмы вышеуказанного гена, полученные результаты, как минимум, могут свидетельствовать о важной роли мутаций в гене *TNFRSF11B* в развитии и прогрессировании остеоартрита. Дальнейшие исследования, направленные на изучение роли остеопротегерина при ОА, в том числе на генетическом уровне, представляют большой интерес как для более глубокого понимания патогенеза заболевания, так и для разработки критериев персонализированного подхода в профилактике и лечении высоко распространенного заболевания костно-мышечной системы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетическое обследование 157 женщин постменопаузального возраста, имеющих остеоартрит коленных суставов, и 326 женщин без признаков поражения суставов показало ассоциацию полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B* с заболеванием. Среди больных ОА увеличена частота регистрации генотипа AC или CC ($p=0,030$), а также аллеля C ($p=0,040$) вышеуказанного полиморфизма. Для двух других исследованных полиморфизмов гена *TNFRSF11B* (rs4355801 и rs3102735) связи с ОА коленных суставов обнаружено не было ($p>0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения роли остеопротегерина, цитокина суперсемейства фактора некроза опухолей, в этиопатогенезе ОА коленных суставов как на молекулярном, так и на генетическом уровнях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Соблюдение этических норм. Выполнение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021 г.).	Compliance with ethical standards. The study was approved by the Ethics Committee of THE Donetsk State Medical University named after M. Gorky (protocol No. 27/5-1 dated April 14, 2021).
Источник финансирования. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.	Study funding. This research received no external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Г.А. Игнатенко – планирование исследования, разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы, утверждение рукописи к публикации. Н.А. Резниченко – участие в разработке дизайна исследования, обзор литературы, утверждение рукописи к публикации. П.Н. Федulichев – обзор литературы, сбор данных, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка текста, редактирование. Э.А. Майлян – проверка критически важного интеллектуального содержания, статистическая обработка, подготовка текста, формулирование выводов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. Contribution of individual authors. G.A. Ignatenko – was responsible for research planning, development of the study concept and design, literature review, approval of the manuscript for publication. N.A. Reznichenko – participated in the development of the study design, literature review, approval of the manuscript for publication. P.N. Fedulichhev – provided literature review, data collection, statistical processing, analysis and interpretation of the obtained data, wrote the first draft of the manuscript. E.A. Mailyan – verified the critical intellectual content and conclusions, provided statistical data processing, detailed text editing. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aleshkevich AI, Martusevich NA, Bondar TV. Risk factors and features of clinical manifestations of early radiological stages of osteoarthritis of the knee joint. *Medical Journal*. 2022;2:41-44. (In Russ.). [Алешкевич А.И., Мартусевич Н.А., Бондарь Т.В. Факторы риска и особенности клинических проявлений ранних рентгенологических стадий остеоартроза коленного сустава. *Медицинский журнал*. 2022;2:41-44]. <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.2.41>
2. Zborovskaya IA, Mozgovaya EE, Bedina SA, et al. Osteoarthritis – a modern view of treatment. *Lekarstvennyj vestnik*. 2019;13(4):7-15. (In Russ.). [Зборовская И.А., Мозговая Е.Э., Бедина С.А., и др. Остеоартроз – современный взгляд на лечение. *Лекарственный вестник*. 2019;13(4):7-15].
3. Kabalyk MA. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of trends in statistical parameters over 2011-2016. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):416-422. (In Russ.). [Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):416-422]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-416-422>
4. Apostu D, Lucaci O, Mester A, et al. Systemic drugs with impact on osteoarthritis. *Drug Metab Rev*. 2019;51(4):498-523. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1687511>
5. Grässel S, Zaucke F, Madry H. Osteoarthritis: Novel Molecular Mechanisms Increase Our Understanding of the Disease Pathology. *J Clin Med*. 2021;10(9):1938. <https://doi.org/10.3390/jcm10091938>
6. Jiang W, Chen H, Lin Y, et al. Mechanical stress abnormalities promote chondrocyte senescence – The pathogenesis of knee osteoarthritis. *Biomed Pharmacother*. 2023;167:115552. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115552>
7. Boer CG, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell*. 2021;184(18):4784-4818.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.038>
8. Hulin-Curtis SL, Bidwell JL, Perry MJ. Tumour necrosis factor receptor superfamily member 11B polymorphisms and association with knee osteoarthritis in women. *Int J Immunogenet*. 2012;39(3):207-9. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2012.01083.x>
9. Qi Y, An F, Wang J, et al. Association of OPG gene polymorphisms with the risk of knee osteoarthritis among Chinese people. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(6):e662. <https://doi.org/10.1002/mgg3.662>
10. Valdes AM, Hart DJ, Jones KA, et al. Association study of candidate genes for the prevalence and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(8):2497-2507. <https://doi.org/10.1002/art.20443>
11. Valdes AM, Van OM, Hart DJ, et al. Reproducible genetic associations between candidate genes and clinical knee osteoarthritis in men and women. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(2):533-539. <https://doi.org/10.1002/art.21621>
12. Riggs KC, Sankar U. Inflammatory mechanisms in post-traumatic osteoarthritis: a role for CaMKK2. *Immunometabolism (Cobham)*. 2023;5(4):e00031. <https://doi.org/10.1097/IN9.0000000000000031>
13. Geng R, Li J, Yu C, et al. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review). *Exp Ther Med*. 2023;26(4):481. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12180>
14. Ignatenko GA, Mailyan EA, Nemsadze IG, et al. The role of cytokines in bone tissue remodeling in norm and pathology. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2020;1:133-139. (In Russ.). [Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;1:133-139]. <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-1-133-139>
15. Ignatenko GA, Nemsadze IG, Mirovich ED, et al. The role of cytokines in bone remodeling and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):6-18. (In Russ.). [Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):6-18]. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2>
16. Kovács B, Vajda E, Nagy EE. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4653. <https://doi.org/10.3390/ijms20184653>
17. Kwan Tat S, Amiable N, Pelletier JP, et al. Modulation of OPG, RANK and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1482-90. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep300>
18. Sagar DR, Ashraf S, Xu L, et al. Osteoprotegerin reduces the development of pain behaviour and joint pathology in a model of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1558-65. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203260>
19. Kadri A, Ea HK, Bazille C, et al. Osteoprotegerin inhibits cartilage degradation through an effect on trabecular bone in murine experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2379-86. <https://doi.org/10.1002/art.23638>
20. Naik S, Sahu S, Bandyopadhyay D, Tripathy S. Serum levels of osteoprotegerin, RANK-L & vitamin D in different stages of osteoarthritis of the knee. *Indian J Med Res*. 2021;154(3):491-496. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_873_19
21. Rodríguez Ruiz A, Tuerlings M, Das A, et al. The role of TNFRSF11B in development of osteoarthritic cartilage. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(2):856-864. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab440>