МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

УДК: 616.72-002.207:611.71.018.4-07-08

БОБАЕВ НАСИМЖОН МАЛИКОВИЧ

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОАРТРИТА В СОЧЕТАНИИ С ОСТЕОПОРОЗОМ

14.00.16 – нормальная и патологическая физиология

14.00.05 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора философии (PhD) медицинских наук

|  |  |
| --- | --- |
| **Научные руководители:** | д.м.н., профессор Каримов Х. Я. |
|  | д.м.н., профессор, Ризамухамедова М.З. |

Ташкент-2019**ОГЛАВЛЕНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| ВВЕДЕНИЕ (Аннотации диссертации доктора философии (PhD))……… | 3 |
| ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА И ОСТЕОПОРОЗА.......................................................... | 13 |
| §1.1. Этиопатогенетические особенности остеоартрита и остеопороза……………………………………………………………… | 13 |
| §1.2. Факторы риска и генетические маркеры остеоартрита и остеопороза ……………………………………………….………..….... | 18 |
| §1.3. Клиническая семиотика и диагностические критерии остеоартрита и остеопороза………………………………..…..…....…. | 19 |
| ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…………..….. | 22 |
| §2.1. Клиническая характеристика обследованного контингента ....... | 22 |
| §2.2. Методы исследования ………………….…………………………. | 23 |
| 2.2.1. Методы клинического обследования…………………….......... | 23 |
| 2.2.2. Использованные реагенты и тест-системы........…..………….. | 25 |
| 2.2.3. Выделение ДНК………………………………………………… | 26 |
| 2.2.4. Определение концентрации и чистоты нуклеиновых кислот | 26 |
| 2.2.5. Проведение электрофореза и визуализация результатов…..… | 27 |
| §2.3. Статистическая обработка полученных результатов……………. | 27 |
| ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ................................................................................................. | 29 |
| §3.1. Характеристика клинико-диагностических показателей у больных остеоартрозом и остеопорозом ……................………….…… | 29 |
| §3.2. Лабораторные и денситометрические показатели остеоартрита и остеопороза ……………………………………………………………. | 35 |
| §3.3. Генетические показатели остеоартрита и остеопороза................ | 40 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ……………………………………………..………...…..…. | 99 |
| ВЫВОДЫ:…………………………………………………………….……… | 101 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ …..………………....…...……….… | 102 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ…………………………….. | 103 |
| СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ……….…. | 119 |

**ВВЕДЕНИЕ (Аннотации диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации**. Актуальность проблемы остеоартрита (ОА), прежде всего, связана с его распространенностью среди населения у лиц старше 50 лет [2, С. 112-114.; 81a, с. 54-60; 82a, с. 26-29]. За последние годы ОА считается не только эпидемией ХХI века, но и занимает одно из первых мест в рамках заболеваний приводящих к инвалидности в Узбекистане.

Актуальность проблемы заключается в том, что позднее обрашение больных к квалифицированной медицинской помощи приводит нередко к инвалидности и ухудшению качества жизни в целом [86a, с. 96–103].

К сожалению, не всегда лечение больных ОА различной локализации и огромные нагрузки на несущие суставы, мелкие суставов кистей рук и стоп, суставы позвоночника проводятся неадеватно и зачастую ограничиваются применением обезболивающих препаратов; а базисные, этиопатогенетически воздействующие средства, как правило, назначаются с существенным запозданием из-за несвоевременного обращения пациентов [87a, С. 52–56].

Инвалютивные изменения в организме человека с возрастом диктуют необходимость коррекции не только дегенеративных изменений, но и предупреждения воспалительно-дистрофических процессов в опорно-двигательной системе.

Своевременная профилактика ОА, протекающего в сочетании с остеопорозом способствует замедлению прогрессирования не только остеоартрита, но и остеопороза, улучшая при этом качество жизни пациентов и способствуя уменьшению материальных расходов затрачиваемых на их лечение.

По мнению экспертов «Международной Ассоциации Исследования Боли» (International Association on the Study of Pain), из 7 человек обращенных старше 40 лет по амбулаторной помощи предъявляют жалобы на боли в суставах [84a, с. 1145-1153].

Являясь основным симптомом ОА боль связана с вовлечением как периферических, так и центральных механизмов и исходит от свободных аксональных окончаний, расположенных в синовиальной оболочке, надкостнице и сухожилиях, но не в хряще. При ОА болевой синдром представляет собой смешанное явление, в котором участвуют ноцицептивные и нейропатические механизмы, как на местном, так и на центральном уровнях. Боль при ОА рассматривается как классическая ноцицептивная и является сигналом тревоги, связанным с интенсивностью распада сустава.

По приведенным данным, приблизительно 50% пожилых беспокоит затруднение движения при подъеме по лестнице, у более 15% четкое ограничение двигательной активности. После 75 лет этот показатель составляет до 30%. При этом, в основе данной проблемы лежит прогрессирующее дегенеративно-дистрофические поражение хряща суставов.

Следует отметить, что ОА считают наиболее распространенным заболеванием суставов и как показано фактами к его рассмотрению следует подходить, как к межпредметной проблеме. Во первых, ОА является дестабилизирующей патологией других соматических заболеваний, во вторых повышает количество обращений больных в различные лечебные учреждения. В третьих, если из-за неправильного использования лекарственных препаратов наблюдается высокая частота осложнения, в четвертых, нет возможности постоянного наблюдения больных специалистами- ревматологами [11a, c. 75-79].

С практической точки зрения, учитывая, отсуствие возможности изучения ОА в реальных условиях, отдельно от остеопороза (ОП), более рациональным представляется рассмотрение данной проблемы в виде сочетанного течения. Следует отметить, что если не уделять достаточного внимания состоянию суставообразующих костей, диагностические и терапевтические подходы, как правило, ограничиваются, в основном, назначением хондропротективных препаратов. В то же время, если же мы рассматриваем ОП как системное заболевание скелета, то изолированный подход к изучению данной патологии, также нельзя считать достаточно объективным.

Опираясь на клинико-анатомические сведения ОА рассматривают как заболевание наследственно-обусловленного характера (Коваленко В.Н, 2003: Насонов Е.Л: 2000). Однако среди узбекской популяции изучение значение генетических маркёров с практической позиции остается как проблема непоследней своего решения. Изучение данного заболевания с точки зрения генетики позволяет понять суть столь широкого распространения как ОА, так и ОП, а также способствует разработке адекватных способов и подходов к их предупреждению.

В настоящее время в мировых исследовательских центрах изучаются гены-кандидаты, которые предположительно могут иметь значение в развитии ОА и ОП. Из известных настоящему времени 150 генов-кандидатов ОА и ОП только 60 могут иметь определяющее значение в развитии ОА и ОП.

В настоящее время в нашей стране созданы эффективные методы внедрения научных и инновационных достижений в практику. На основе программных мер, осуществлённых в данных направлениях, были разработаны методы диагностики и профилактики остеопороза но, несмотря на достигнутые успехи, остаются возникают вопросы, связанные с разрозненностью и противоречивыми результатами фрагментарных исследований о роли генов в патогенезе ОА и ОП, которые подтверждают необходимость дальнейшего всестороннего исследования генетических основ данной патологии, особенно с учетом этно-географических особенностей. Проведение такого типа исследований позволит разработать эффективные методы прогнозирования и профилактики ОА И ОП для среднеазиатского региона в целом и для популяции Узбекистана в частности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время во многих исследовательских и научных центрах мира ведутся исследования по оценке роли генов-кандидатов в возникновении и развитии ОА и ОП (Aikawa J. et al. 2018, Athanasiadis G. et al.,(2014), Ficeka K. et al. Cheng B. H. 2013; Lkhagvasuren U, Rizzoli R., 2014; Majchrzycki M., 2015; Liu Y, 2017). В последние годы достигнуты заметные успехи в исследовании роли и значения генетических однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов-кандидатов в понижении минеральной плотности костной ткани [20a; c. 1-6; 24a, c. 98–103; 26a, c. 205–212, 32a, c. 396-400].

В странах СНГ Игнатенко Г.А. с соавт. (2018), Козлова А. С. с соавт. (2015), Козлова А. С. с соавт. (2015), Костик М.М. с соавт. (2011), Майлян Э.А. с соавт. (2017, 2018), Шилина Н. М. с соавт. (2017), Amanzholkyzy A. et al. (2018); Cheishvili D. et al. (2018) проводят исследования значения ассоциации молекулярно-генетических факторов с повреждениями суставов и с минеральной плотностью костной ткани и, соответственно, их роли в развитии остеоартрита и остеопороза [4, с. 40-46; 6, с. 53-62 ;7a, c. 6-15; 8a, с. 23-29; 9a, c. 105-110; 10a, с. 41-48; 16a, с. 28-34; 22a, p. 78-83; 25a, c. 78-83; 26a, c. 205–212].

Ряд молекулярно-генетических маркеров признан достаточно чувствительными и специфичными для ОА. По данным Тюрина А.В. (2015), большое значение в формировании клинического фенотипа OA в европейских популяциях имеют гены системы фибриллярных белков и системы регуляторных ферментов (Chapman et al., 2012; Hochberg et al., 2012). По данным исследователей экспрессия коллагена I типа опосредованно ассоциирована с воздействием на маркеры дифференциации остеобластов. Также известно о влиянии витамина Д3 и соответственно гена VDR на заключительные стадии дифференцировки остеобластов. Несмотря на прогресс в изучении проблемы ОА и ОП и понимании их патогенеза и патофизиологии имеются противоречия между результатами полученные различными группами исследователей, что по-видимому связано с генетическими особенностями исследуемых имим популяций (Rodriguez-Fontenlaetal., 2015).

Но, несмотря на достигнутые успехи, остаются без ответа вопросы, связанные со значением SNP некоторых генов-регуляторов метаболизма костной ткани при ОП, к наиболее значимым из которых по влиянию на риск развития ОП отнесены гены коллагенов I и II типов (COL1A1), рецепторов кальцитонина (CALCR) и витамина D (VDR), а также механизмы их влияния на риск возникновения ОП. Эти данные показаны для различных этногеографических групп, но не позволяют экстраполировать их на другие группы, т.к. в последнее время опубликовано много работ, где описано большое количество новых полиморфизмов, играющих ключевую роль в регуляции массы и структуры костной ткани.

Молекулярно-генетическое изучение ОА в сочетании с ОП в нашей Республике ранее не проводилось, и исследование генетических механизмов и факторов, влияющих на развитие ОА как в сочетании с ОП, так и ОА без сопутствующей патологии, представляет собой актуальную задачу.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация**. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ прикладных проектов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии МЗ РУз АДСС 15.2.3. «Полиморфизм генов, ассоциированных с остеопорозом, в прогнозировании, профилактике и лечении остеопоротических нарушений у женщин в постменопаузе» (2015-2017).

**Цель исследования:**

Оценить клинико-диагностические значение регуляторных генов в патогенезе остеопороза у больных с остеоартритом.

**Задачи исследования:**

Анализ клинических особенностей и данных инструментальных исследований у пациентов остеоартритом (ОА).

Исследование распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса генов-кандидатов коллагена (COL1A1),рецепторакальцитонина(CALCR) и рецептора витамина Д3 (VDR) среди пациентов с ОА.

Изучить роль этих маркеров в развитии воспалительного процесса и нарушении регуляции минерального обмена у пациентов с ОА.

Оценка патогенетической значимости этих полиморфизмов в риске развития ОП у пациентов с ОА.

Разработка критериев прогнозирования при сочетании остеоартрита с остеопорозом.

**Объектом исследования** являлись основная группа \_\_\_\_ пациентов в возрасте 40-65 лет (53,3±6,4 год), из них \_\_\_ пациентов с ОА в сочетании с ОП и \_\_\_ с ОА без сопутствующего ОП, а также \_\_\_\_ условно-здоровых лиц, не имеющих в анамнезе переломов (61,0±7,8 год).

**Предметом исследования** являлисьвенозная кровь, результаты инструментального и биохимического исследования, образцы ДНК исследуемой группы, полиморфные варианты генов COL1A1,CALCR, VDR*.*

**Методы исследования.** При выполнении диссертационной работы были использованы следующие методы исследования: биохимические (экстракция, осаждение и выделение ДНК, гель-электрофорез, спектрофотометрия), молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция (ПЦР)), а также применялись статистические методы обработки полученных результатов.

**Научная новизна диссертационного исследования** состоит в следующем:

В результате проведения работы впервые у пациентов с остеоартритом определены частоты аллельных и генотипических вариантов полиморфных локусов rs1801197 гена CALCR, rs1107946 гена COL1A1 и rs 2228570 гена VDR. Выявлены функционально неблагоприятные генотипические варианты этих генов участвующих в нарушении регуляции обмена костной ткани у пациентов с остеоартритом.

Выявлена не значимая самостоятельная ассоциация генотипических вариантов полиморфизмов rs1801197 гена CALCRи rs 2228570 гена VDR с формированием остеоартроза (χ2<3.8; р>0.5).

Установлена что генотипы С/Т и Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR и генотип t/t rs 2228570 гена VDR более характерны для пациентов остеоартрит с остеопоротическими осложнением. При носительстве этих неблагоприятных генотипов риск развитие остеопороза у пациентов с остеоартрозом увеличивается соответственно, более чем в 2.3 (χ2=7.9; p=0.02) и 2.5 (χ2=1.6; р=0.2) раза.

Выявлена самостоятельная роль полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в наследственной предрасположенности к формированию остеоартрита с последующим развитием остеопороза. Доказана вовлеченность генотипических вариантов G/Т и T/T в формирование генетической предрасположенности к риску развитие патологии.

Показан относительно слабый неблагоприятный эффект носительства данных генотипов в отношении риска развития тяжелой формы патологии – остеоартрит с остеопорозом (OR=1.3 при χ2=0.9; p=0.3). Выявлено протективной роли G/G генотипа в формирование остеоартрита.

Полученные эти результаты вносят значимый вклад в формирование фундаментальных представлений о генетической компоненте деструкции костной ткани с развитием остеопороза у пациентов с остеоартритом.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Впервые разработаны и внедрены новые прогностические критерии формирования группы больных высокого риска остеоартрита с последующим развитием остеопоротических изменений.

Установлены степени прогностической эффективности генетических детерминантов нарушений метаболизма костной ткани, в формировании остеоартрита с остеопорозом.

Обосновано использование этих генетических маркеров наряду с клинико-инструментальными данными, в качестве диагностических и прогностических маркеров риска развития остеопоротических осложнений у пациентов с остеоартритом, что может быть учтено при организации лечебно-профилактических мероприятий данной патологии.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается тем, что они получены с применением современных молекулярно-биологических и клинико-лабораторных методов и поэтапно подтверждались взаимным дополнением. Научные результаты анализировались методами современной статистики. Все полученные научные данные утверждаются на основе решений экспертной комиссии Ташкентской медицинской академии с публикацией в рецензируемых научных журналах и обсуждением на конференциях республиканского и международного уровня. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования.

**Научная и практическая значимость результатов исследования**

Научная значимость полученныхрезультатов исследования заключается в том, что определены частоты аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов генов коллагена (COL1A1)*,* рецептора кальцитонина (CALCR); рецептора витамина D (VDR) соответствующие промежуточным показателям между европеоидами и монголоидами; для всех изученных полиморфизмов генов COL1A1,.*,* VDR, CALCR выявлено наличие ассоциативной связи с риском развития ОП; на участке второго экзона гена VDR среди лиц узбекской популяции определено 2 полиморфизма, выявленные ранее среди представителей других рас, новых полиморфизмов на данном участке не обнаружено.

Практическая значимость полученных результатов может служить основой для применения изучаемых полиморфизмов в прогнозировании риска ОА в сочетании с ОП в Узбекистане. Кроме того, результаты могут быть эффективно использованы при создании учебников, учебных пособий и в процессе преподавания и обучения молекулярной биологии и генетики для студентов высших учебных заведений.

**Внедрение результатов исследования.** На основе результатов исследования направленного на выявление ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов коллагена (COL1A1), рецептора кальцитонина (CALCR) и рецептора гена витамина Д3 (VDR) с риском возникновения и развития остеопороза в сочетании с остеоартритом были разработаны:

Методы прогнозирования риска развития ОП и ОА на основе обнаружения вышеуказанных полиморфизмов, которые были внедрены в клинико-диагностическую практику Ташкентской медицинской академии (Министерство здравоохранения № 8n-4/156 от 11 октября 2019 года), в Наманганском областном многопрофильном медицинском центре (Министерство здравоохранения № 8n-4/156 от 10 октября 2019 года). В результате это способствовало раннему выявлению и профилактике остеопороза в сочетании с остеоартритом. Применение научных результатов дало возможность оценить предрасположенность к развитию остеопороза.

Выполнен ряд исследовательских работ с использованием поставленных методов выявления полиморфизмов генов COL1A1, CALCR и VDR для исследования молекулярных механизмов остеоартрита в сочетании остеопорозом в ходе прикладного проекта Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии МЗ РУз АДСС 15.2.3. «Полиморфизм генов, ассоциированных с остеопорозом, в прогнозировании, профилактике и лечении остеопоротических нарушений у женщин в постменопаузе» (2015-2017) (справка МЗ РУз, № 8н-4/49 от 21 февраля 2018). Использование научных результатов дало возможность исследовать молекулярные механизмы остеопороза в сочетании остеоартритом.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены в 6 научно-практических конференциях, в том числе, на 6 международных научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них: 4 статей, в том числе 3 республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

**ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА И ОСТЕОПОРОЗА**

**§1.1. Этиопатогенетические аспекты остеартроза и остеопороза**

ОА является широко распространенным заболеванием среди населения земного шара. К факторам риска развития ОА и ОП можно отнести факторы наследственного и ненаследственного характера.

К известным доказанным на сегодняшний день наследственно-обусловленным факторам относят женский пол (особенно в период постменопаузы) и мутация во II экзоне гена коллагена:

К факторам не наследственного характера относят:

* возраст - старше 45 лет;
* ожирение (индекс массы тела > 30 кг/ м 2);
* болезни суставов (артрит)
* врожденные аномалии (гипермобильность , дисплазии:);
* хирургические операции;
* профессиональные нагрузки (например, работа в стоячем положении, физическая
* перегрузка суставов (подъём тяжестей);
* занятие спортом (травмы и микротравмы суставов);
* непосредственное повреждение суставов вследствие травм;
* соматические заболевания – cахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперурекемия;

Артритические поражения пальцев, тазобедренных суставов широко распространяются, особенно у женщин и мужчин от 50 до 80 лет. Но возраст человека, в качестве фактора риска развития ОА и ОП широко дискутируется (Синяченко О.В., Добровинское Е.В., Науменко Г.П. 2010; Ali S.Y.; 1983). С другой стороны, с возрастом, из-за недостаточности хондроцитов восстановление матрикса суставного хряща замедляется и стареющий хрящ становится более уязвимым к нормальным кумулятивным микротравмам. В данной ситуации, восполняющие и восстанавливающие механизмы теряют способность компенсации.

В патофизиологии остеартрита синовит, являясь предиктором повреждения хряща, играет ключевое значение. Синовиальные макрофаги продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, вследствие чего происходит деградация хряща. Провоспалительные цитокины продуцированные активированными синовицитами не инактивируются из-за недостаточной выработки антагониста интерлейкина-1. Процессы репарации в хряще не позволяют своевременно восстановить хрящевую ткань. Поэтому заболевание уверенностью можно назвать остеоартритом.

Следует отметить, что в развитии ОА роль половых гормонов, в частности эстерогенов установлено это указывает на развитии ОА в период менопаузы, в частности после гинекологических операций, также у женщин с ожирением, сравнительно больше, чем в популяции женщин вне климактерии и без ожирения (Amir G. 1992; Famur B; Keans V, Stabler.O, 2005; Bone paramebris across, 2013).

В случаях наследственной предрасположенности наблюдаются как правило генерализованные формы ОА [79a; 601-604]. Генерализованный ОА в основном встречается в 40-50 летнем возрасте. ОА сопровождающийся поражением глаз называется синдромом Стиллера и носит семейный характер. По мнению многих авторов, в этиологии ОА травмы занимают важную роль, но это не трактуется только как посттравматическое заболевание. Факторы риска имеют аддитивный характер: ибо поражение дистальных и межфаланговых суставов является риском развития у больных после менискалгией, причем тазобедренный сустав поражается в большинстве случаев (Алексеева Л.И., 2003; Bodymass, 2001;Hilderanut G, 2008; M.C.Alindon T.E. 2005). По данным Eenst E., на самом деле 10% случаев ОА бывает механическим т.е., первичным, в остальных всех случаях – вторичным причем структурно определенным или неопределенным (Ernst E, 2006).

Известными к настоящему времемни этиологически определёнными формами ОА являются следующее:

* Дисплазии, приводящие к нарушению кенгурентности суставной поверхности суставной поверхности;
* Статистические нарушение – смещения центра тяжести и гипердинамия.
* Функциональные перегрузки приводщее к микротравмам хряща.
* Травма сустава- внутрисуставные переломы.
* Острый или хроническый инфекционный артрит ( септическый, туберкулезный и другие).
* Неспецифическое вопаление суставов (септический , туберкулезный, и др.).
* Хронический гемартроз (гемофилия, ангиома).
* Ишемия кости и остеонекроз.
* Остеодистрофия – болезнь Педжета (Реманов Г.Н, 2012 г. Торопцова Н.В. и др.2015.г; Anderson J.W. 2005).
* Нарушение метаболизма-хондрокальциноз, подагра, охраноз, гемахроматоз и др. (Беневоленская Л.И, 2000 Дедул Н.В. 2007.г.).
* Нарушения нервной системы-потеря чувствительности (нейротрофическое артропатия {Насонов Е.Л.1998.г. Проблема остеологии 1999.г. Редконова С.С 1997й.}
* Эндокринные нарушения – (акромегалия и др.) (Antoniiiadis I , 2000; Deninison E (1999).
* Наследственный { Jones. C, White 2011; Marie P.J, 2003}.

Таким образом, ОА считается в связи с вышеизложенными мультифакториальным заболеванием.

В настоящее время дискутируется значение наследственного фактора. В настоящее время признается только 2 типа ОА:

* первичный генерализованный остеоартроз или болезнь Келлегрена
* полиостеоартроз, также поражение межфаланговых суставов рук и отдельные поражения межфаланговых суставов кистей рук и дистальных фалангов (узлы Гебердена и Бушара) (Коваленко В.Н 2003.г, Марова Е.И. 1998.г.).

Martel-Pelletier J. (2013) сообшает на основании собственных исследований на болъше двухкратное встречаемость в семьях больше чем в популяции и 3,5 раза больше по сравнению контрольных семей узлов Гебердена. Эти же авторы определили распространенного ОА у женщин близнецов в 67% cлучаев, у монозиготных близнецов (Martel-Pellereir J., 2013).

По современным взглядам, ОА считается мультифакторальное заболевание, соответствует полигенной модели наследственности.

Тем не менее, при других случаях ОА неотрицается влияния на развитие ОА наследственного фактора.

Наследственно-обусловленная врожденная аномалия скелета, капсулы сустава, слабость связочного аппарата и другие заболевания способствуют изменению конгуриентности и гиперфункцию сустава, в дальнейшем приведет к воникновению ОА. Ухудшение «качества» хряща, который становится более подверженн ежедневным микротравмам, что в определенной степени связывают с генетическими факторами, однако нет достаточных этому подтверждений (Miedany E.I. 2000).

В нарушении метаболизма хряща определенная роль принадлежит протеогликанам (белково-полисахаридным комплексам). Также, важное значение имеет изменение количества и качества белково-полисахаридного комлекса. Количество протеогликанов хряща при ОА снижается в основном за счет хондроитин сульфата. Наряду с этим J.Monfort (2008), R.J.Williams, K.K.Warner, F.A.Petrigliano и др. (2007) в своих опытах наблюдали уменьшение молекул потеогликанов, которое наблюдается ещё в ранней стадии остеоартроза и сопровождается с увеличением воды в хряще.

Патогенез и этиология ОА, по мнению большинства авторов, имеет различные причины. В большинстве случаев в его развитии, в одно и то же время, могут иметь значение различные факторы (Osteoarthrites, во ne density, 1995; Pelletier J.P. 2013; Periarticulas osteoporosis, 1998).



Рис. 1.1**.** Схема этиопатогенеза дегенеративных изменений хряща

В патогенезе дегенеративных изменений хряща иммунологические изменения тоже играют важное значение (Reginster J., Frden N., H angen I et al., 2017) и доказано как источник развития аутоиммунных реакций. В последние 10 лет в остеоартрозном хряше обнаружены иммунные комплексы. Кроме этого, у больных ОА определены антитела против антигена в хряше. (проблемы остеологин, 2009). Следует отметить, что у 1/3 больных выявлены положительные клеточные реакции. В этих наблюдениях в начальной стадии даже развития болезни определены и клеточные и гуморальнно иммунологические реакции стимуляции. Но в развитии дегенерации хряща не изучена до конца роль иммунных реакций (Поворознюк В.В,2004)

В развитии реактивного синовита более вероятно развитие вторичных иммунных реакций (Fermar B, krans V.B., Stabler T.V. Ctuilak F, 2005; Bailey A.J., 2002), при этом у больных ОА в синовиальной оболочке при явлении синовита определены лимфоциты и плазматические клетки, что также свидетельствует об иммунольгическом потенциале компонентов хряща.

В диагностике воспалительного процесса тканей суставов при ОА у больных решающее значение имеет определение в синовиальной жидкости кристаллов пирофосфота кальция или скопление гидроксиапатитов имеет. и Фагоцитоз поврежденных лейкоцитами компонентов хряща, кристаллов кальция и гидроксиапатитов приводил к освобождению лизосомальных ферментов и способствовал развитию воспалительных реакций. При этом образованы полипептиды разрушающие микроциркуляцию и приводящие к гипоксии суставной ткани. (Bone mineral density, 2011., Bone mineral density, 2000).

**§1.2. Факторы риска и генетические маркеры остеоартрита и остеопороза**

По современным взглядам ОА развивается в результате воздействия различных внутренних (возраст, женский пол, пороки развития, наследсвенная предрасположенность) и внешних (травма, чрезмерного спортивние и профессиональние нагрузки лишний вес) факторов.

С возрастом с 50 по 80 лет у женшин и у мужчин увеличивается распространенность ОА кистей рук, тазобедренных суставов, но неуточнен возрастной фактор как один из фактором, при этом обрашают внимание на воставливаюшая способность хондроцитов, и компенсаторная заполняемость костной ткани при остеопорозе (Bone mineral density 2000; Bone parameters 2013) Наследственная предрасположенность больше определяется при генерализованном (распространенном) остеоартрите. Генетический фактор (ген коллагена) проявляется чаще или в виде изменения метоболизма хряща или кости с одной стороны, а с другой – известный фактор риска - ожирение).

Ожирение, несомненно, является фактором риска развития ОА, что подверждается фактами. Лишний вес чаще праводит к паражению опорных суставов: тазобедренных. По сравнению с женщинами с нормальной массой тела, у женшин с ожирением ОА, в 4 раза чаще наблюдается ТБ сустава, кроме этого, у тучных людей минеральная плотность костей изменяется и возникает риск развития и остеопороза. (Holmberd S., 2005; Hunter D.J., 2003 Johnell O, 2005).

В последние годы на основании патогенеза ОА увеличивается интерес к генетическим факторам. Известно, что 80% костной массы генетически дитерминируется. Рецентор витамина Д (VDR) ген, который изучен достаточно широко. Витамин Д является основным регулятором, он активирует основного продукта паратереоидного гормона остобластов и остеокластов и стимулирует всасывание кальция в тонком кишечника (Дзеранова Л.К., 2000; Ерисова О.Б, 1998; Клинеческие рекомендации 2005; Макарова С.А.1998). За последние годы с позицией наследственной предрасположенности особенное внимание уделяется генные механизмы развития остеоартрита и остеопороза.

**§1.3. Клиническая семиотика и диагностические критерии остеоартрита и остеопороза**

В пожилом, и старческом возрасте зачастую появляются клинические признаки поражения суставов, свидетельствующие о морфологических изменениях. Клинически можно обнаружить периодически появляющиеся боли, связанные с нагрузкой на суставы и скрипы при движении.

В основе дегенаративных изменений сустава и хряща в основном преобладают нарушение метаболических обменных процессов и эндокринный дисбаланс. Также имеет место нарушение кровообеспеченности хряща и соответственно нарушения питания, ведущие к фиброзно-склеротическим изменениям и снижение регенеративных возможностей хрящевой пластинки (Goldring S.R. 2009; Hildebrandr G. 2008). Остеоартрит коленных суставов – гонартрит по распространенности в данной группе заболеваний занимает второе место.

Начиная с 40-летнего возраста, обычно, появляются первые симптомы ОА, как правило, связанные с травмами. Поражение коленных суставов (гонартрит), основным сиптомом которого является боль во время движения, зачастую характеризуется двухсторонним поражением суставов [23, с. 52–56]. Боли, как правило, возникают в начале движения, особенно при подъеме по лестнице – так, называемые «стартовые» боли. Также боли могут возникать ночью, после физической нагрузки и в вертикальном положении. Характерным признаком гонартрита можно считать нестабильность коленных суставов, зачастую с затрудненным их сгибанием, без полной блокировки. Движения в суставах ограничены из-за остефитов. Наблюдается деформация суставной поверхности. При пальпации, как правило, выявляют болезненность. В большинстве случаев ОА коленных суставов осложняется синовитом. Время от времени возникают «блокадные боли» из-за попадания мельких оторванных остеофитов в суставную полость. Иногда поражение ОА бедренной кости и большеберцовой кости в местах соединения этих костей могут возникнуть осложнение в виде остеонекроза, что чаще может наблюдаться при вальгусной девиации [4, с. 54-60; 24, с. 26-29].

Различают узелковую форму ОА, которая наиболее часто поражает дистальные межфаланговые суставы (узлы Гебердена) и проксимальные межфаланговые суставы (узелки Бушара). Нередко поражение суставов связанное с развитим узелков Бушара приводит к деформации сустава, в связи с чем, у пациентов нередко ошибочно диагносцируют ревматоидный артрит.

Еще одной разновидностью ОА является полиостеоартрит – термин объединяющий множественное поражение суставов позвоночника. Данная форма впервые была описана в 1952 году британскими исследователями J. Kollegren и R. Moore, в связи с чем её зачастую называют болезнью Коллегрена. Основная причина возникновения данного заболевания – уменьшение резистентности и ослабление мышечно-связочного аппарата при нагрузке. Болезнь носит семейный характер и как правило поражает женщин в менопаузальном периоде. При незначительных нагрузках на сустав возможно латентное течение полиостеоартрита.

Клиника остеоартрита периферических суставов и их соединений к костям и множественных cвязок соправождается с повреждением (Проблема остеологии, 2009; Распространенность остеоартроза СПБ, 2000; Bailey A.J. 2000, Baranova I.A.., 2001). У большинства больных одновременно развиваются остеохондроз позвоночника и различные периартриты.

В развёрнутой стадии остеоартрита продолжается сужение суставных щелей, четко прояляется признаки остеосклероза, суставные поверхности уплотняется, появляются субхондральные кисты, которые приведут к разрушению костных пластинок. Таким образом, возникает ремодуляция поверхность сустава теряет форму, нарушается их конгруентность. В дальнейшем суставная капсула уплотняется, суставная щель резко суживается (ассиметрично), которые ведут к нарушению функционального состояния суставов различной степени.

**ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**§2.1. Клиническая характеристика обследованного контингента**

Клинические исследования были проведены в Республиканском ревматологическом центре и на базе 1-клиники Ташкентской медицинской Академии. Обследовано 147 больных, из них 121 женщин (82,8%); 26 мужчин (17,2%) (смотрите Рисунок 2.1).

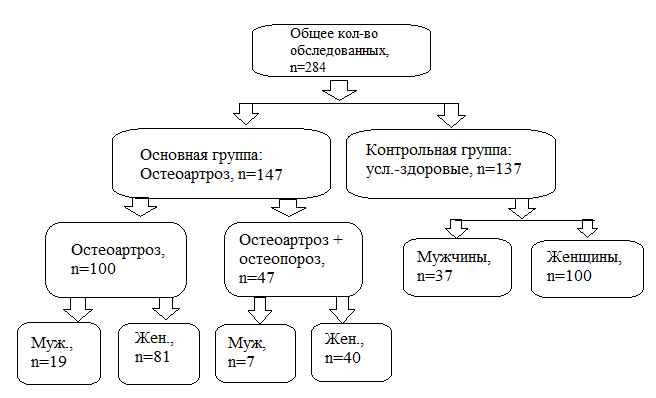


Рис. 2.1. Общая схема исследования (с разделением по полу)

По возрасту, больные – до 40 лет составляли 1,4 % (2 больных) от общего числа пациентов, 41-50 лет – 12,9 % (19 больных); старше 50 лет 85,7% (126 больных) (смотрите Таблицу 2.1).

Таблица 2.1.

Характеристика обследованных больных по полу и возрасту

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Больные | Всего - n (%) | до 40 лет | 41-50 лет | старше 50 лет |
| женщины | 121 (82,3%) | 1 (0,8%) | 17 (14,7) | 103 (85,1%) |
| мужчины | 26 (17,7%) | 1 (3,8%) | 2 (7,7%) | 23 (88,5%) |
| Итого | 147 (100%) | 2 (1,4%) | 19 (12,9 %) | 126 (85,7%) |

**§2.2. Методы исследования**

В процессе наблюдения больных проведены следующие клинические лабораторные исследования

**2.2.1. Методы клинического обследования**

При обследовании больных остеоартритом и выявлении остеопороза использована 1-минутное тестирование (one-minute osteopososis rish test) (смотрите Таблицу 2.2).

Таблица 2.2.

Расширенное 1-минутное тестирование факторов риска остеопороза у больных остеоартритом

| № | Вопрос | Ответ |
| --- | --- | --- |
|  | **семейный анамнез**  были ли у кого-то из родителей остеопороз или у одного из них при незначительных ситуациях случаи переломов? | да/нет |
|  | Наблюдались ли у отца или матери во взрослом периоде нарушение осанки (“вдовий горб”)? | да/нет |
|  | **анамнез жизни**  Ваш возраст 40 лет или старше? | да/нет |
|  | Наблюдались ли у Вас в пожилом возрасте переломы костей при воздействии не сильных влияний или при падении? | да/нет |
|  | Вы падаете часто (в прошлом году чаще 1 раза) ? | да/нет |
|  | Уменьшился ли Ваш рост после 40 лет более 3 см? | да/нет |
|  | Низкий ли Ваш вес (менее19 кг/м2 ИМТ) ? | да/нет |
|  | Вы когда то принимали ли кортикостероидные препараты (кортизон, преднизолон) более 3 месяцев? | да/нет |
|  | Есть ли у Вас ревматоидный артрит? | да/нет |
|  | У Вас нарушены ли функции щитовидной железы и паращитовидных желез ? | да/нет |
|  | **для женщин**  У Вас менопауза началась до 45 лет ? | да/нет |
|  | У Вас менструации останавливались 12 месяцев и более (беременность, менопауза или связанное с удалением матки) ? | да/нет |
|  | Вам проведена операция с удалением яичников без проведения заместительной гормонотерапии? | да/нет |
|  | **для мужчин**  Не наблюдались у Вас когда-то импотенция, снижение либидо или симптомы связанные со снижением тестостерона ? | да/нет |
|  | **образ жизни**  Принимаете ли Вы алкоголь (ежедневно эквивалентно 20 мл спирта) часто ? | да/нет |
|  | Курите ли Вы или курили раньше ? | да/нет |
|  | Выделяете ли Вы ежедневно время менее 30 минут (работа в саду и др.) ? | да/нет |
|  | Употребляете ли Вы молочные продукты не принимая препараты кальция (из-за аллергии или других причин) ? | да/нет |
|  | Бываете ли Вы мало на открытом воздухе и на солнце (менее 10 минут в сутки) и употребляете ли мало молочных продуктов (в связи с аллергией или других причин) ? | да/нет |

Из обследованных 147 больных проведено тестирование 88 пациентам.

При помощи методов клинического обследования, были оценены продолжительность утренной скованности, количества воспаленных суставов, боль в суставах при активных и пассивных движениях (индекс Ричи, функциональный тест Ли), рентгенографические и остеоденситометрические исследование, а также размах руки и соотношение к размаху рук.

С помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) определены выраженность болевого синдрома и состояние здоровья – это горизонтальная прямая линия 10 см, с двух сторон линии отмечается минимальные и масимальные показатели.

Например: нет болей-максимальная, боль, самочувствие отличное-самочувствие очень плохое (смотрите Рисунок 2.1).

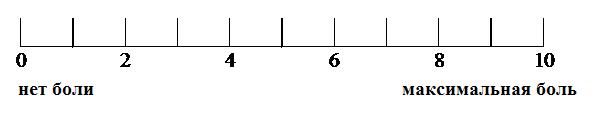


Рис.2.1. Выраженность болевого синдрома по показателям визуальной аналогой шкале (ВАШ метрия)

У всех обследованных больных изучена выраженность болевого синдрома по показателям визуальной аналогой шкале (ВАШ метрия). При этом отмечено практически у большинства больных 2/3 части умеренный болевой синдром по ВАШ в средней 1,5-2 см, что было связано регулярным приёмом нестероидных противовоспалительных (симптом модифицирующих) и базисных препаратов (болезнь модифицирующих) средств.

Также была проведена оценка функциональных и морфологических показателей по результатам, полученным с помощью следующих методов:

* Общий анализ крови и мочи
* Острофазовые пробы
* Рентгенография суставов.
* Рентгенденситометрия с использованием ультразвукового пяточного денситометра.
* Маркёры генетической предрасположенности

У всех больных определены исследование воспалительных проб в крови СРБ с использованием аппарата «HUMM» (Германия).

Молекулярно-генетические исследования генов-кандидатов ОП и ОА были проведены в лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови МЗ РУз.

Забор крови для исследований осуществляли путем отбора венозной крови в количестве 3-5 мл, натощак. Для взятия крови использовали пробирки “Vacutainer” с ЭДТА (с сиреневой крышкой).

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики в научных медицинских исследованиях. М: Медицина (968. 419.стр.).

2.2.2. Использованные реагенты и тест-системы

При выполнении НИР применялись следующие реактивы и ферменты: агароза («Invitrogen», США), акриламид, бис-акриламид, бромфенол, X10- буфер, этидиум бромид («Sigma», США); борная кислота, сульфат аммония, тритон Х100, трис-HCl, магний хлорид, хлорид натрия, ЭДТА («Serva», Германия); 2-меркаптоэтанол («Ferax», Германия); ДНК-полимераза («Сибэнзим», Новосибирск, Россия); олигонуклеотидные праймеры («Литех» и «Синтол», Москва, Россия).

**2.2.3. Выделение ДНК**

Геномную ДНК выделяли из цельной периферической венозной крови. Забор крови проводили с использованием вакуумной системы, содержащей в качестве антикоагулянта К3-ЭДТА. Выделение ДНК проводили в соответствии инструкции набора для выделения ДНК/РНК (Рибо-Сорб, Интерлабсервис, Россия) или с методикой, Mathew С. С, 1984, с некоторыми модификациями.

Качество и концентрацию выделенной ДНК оценивали измерением оптической плотности (OD) ДНК-содержащих растворов на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США) при длине волны 260 и 280 нм. Отношение OD260/ OD 280 должно быть равным 1,8. ДНК хранили в буфере ТЕ при +4оС.

**2.2.4. Определение концентрации и чистоты нуклеиновых кислот**

Детекции молекулярных маркеров осуществляли путем стандартной полимеразной цепной реакции на программируемых термоциклерах СG-1-96 «CorbettResearch» (Австралия) и 2720 «AppliedBiosystems» (США), с использованием тест-систем, согласно инструкции производителя.

К 50-200 нг исследуемого образца геномной ДНК добавляли в 25 мкл смеси, которая включала 0,67 мМ трис-НСI, рН 8,8 при 250С; 16,6 мМ (NH4)2SO4; от 1 до 6,7 мМ MgCI2; 6,7 мкм ЭДТА; 10 мМ 2-меркаптоэтанола, 170 мкг БСА, смесь четырех основных дезоксинуклеотидтрифосфатов в концентрации 0,8 мМ каждого, термостабильную ДНК-полимеразу 0,2 ед/мкл (“Сибэнзим”, Новосибирск; «Invitrogen», США) и каждого олигопраймера до конечной концентрации. После окончания ПЦР специфичность амплификации и количество амплификата проверяли методом электрофореза. При необходимости проведен гидролиз амплифицированных фрагментов ДНК согласно рекомендациям фирм-изготовителей («Cибэнзим», Новосибирск).

**2.2.5. Проведение электрофореза и визуализация результатов**

Продукты амплификации и рестрикции разделяли в 6-10% в 2-3% агарозном гелях, приготовленных на трис-боратном буфере (ТБЕ), в аппарате для вертикального или горизонтального электрофореза, соответственно. Гель окрашивали водным раствором бромистого этидия (0,5 мкг/мл). Для детекции продуктов амплификации в агарозном геле использовали камеры для горизонтального электрофореза, просматривали в ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе видеосистемой и с цифровой камерой для регистрации результатов и передачи изображения.

**§2.3. Статистическая обработка полученных данных**

Оценка отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди-Вайнберга (РХВ) проводилась с помощью компьютерной программы анализа генетических данных “GenePop” (“Genetics of Population”). Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой (D) рассчитывали по формуле: D=(hobs–hexp)/hexp, где hobs и hexp – ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность соответственно.

Частоту вариантов аллелей и генотипов (*f)* вычисляли по формуле:

***f = n/2N и f = n/N,***

где *n* – встречаемость варианта (аллеля или генотипа), *N* – объем выборки.

Оценку частоты аллелей рассчитывали по формуле:

**p=(2N|+N2)/2N, q=(2N3+N2)/2N,**

где р – частота аллеляA, q – частота аллеля а, N – общий объем выборки N=N|+N2+N3, где N|, N2, N3 – численности особей с генотипами АА, Ааи аа, соответственно.

Прогностическая эффективность (AUC-классификатор) изученных нами генетических маркеров определялась стандартной формулой:

**AUC = (Se+ Sp)/2,**

где Se и Sp – чувствительность и специфичность генетического маркера, соответственно. Если показатель AUC<0.5, то маркер – случайный классификатор; AUC=0,5-0,6 – плохой; AUC=0,6-0,7 – средний; AUC=0,7-0,8 – хороший; AUC>0,8 – отличный классификатор.

Для расчета коэффициента “соотношения шансов” (OR – *oddsratio*) с 95% доверительным интервалом (CI – *confidenceinterval*), χ2 и *р*-значения использовался пакет статистических программ «**OpenEpi 2009, Version 2.3**».

**ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**§3.1.** **Характеристика клинико-диагностических показателей у больных остеоартритом и остеопорозом**

Из всех 147 больных, находившихся под наблюдением, составили 82,8% (121 пациентов) женщины, из них старше 50 лет составили 103 женщины (85,1%) отмеченных ΙΙ-ΙΙΙ стадиями остеоартроза, этот показатель также был высоким у мужчин старше 50 лет и у них 88,5% (23 пациента) также был рентгенологически выраженные стадии.

Большинство больных жаловалось на боли различной интенсивности в крупных суставах, на утреннюю скованность продолжительностью до 20-25 минут, усиление болезенности при подъёме и спуске по ступенькам. Около двух третей больных, то есть 81 пациент отметили снижение роста на 2-3см за последние 3-4 года. Почти у всех больных обнаружены в подколенной ямке различной величины кисти Бейкера. В области крупных суставов у 3/4 больных (108 больных) константирован синовиит и периартрит.

Все больные прошли рентгенологическое обследование, во время которого были обследованы коленные и тазобедренные суставы. Причем, если поражение коленных суставов было обнаружено у всех обследованных, то тазобедренные суставы были поражены у 52 больных (смотрите Таблицу 3.1).

Рентгенологические исследования показали степень повреждения и рентгенологическую стадию ОА в зависимости от пола обследуемых (смотрите Таблицу 3.1).

При этом первая (I) рентгенологическая стадия ОА (начальной стадии) была обнаружена у 18,2% у женщин (22 больных), у пациенток в возрасте от 41-50 лет ОА обнаружены 13,6% (у 3-х женщин); у женщин старше 50 лет ОА обнаружен у 86,4% (у 19 женщин).

Таблица 3.1.

Рентгенологические показатели остеоартрита в основной группе у женщин, у мужчин и без разделения по полу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Рентген стадия | Всего, n (% ) | До 40 лет | 41-50 лет | Старше 50 лет |
| Женщины | | | | |
| Rº I | 22 (18,2%)\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 3 (13,6%)\*\*\* | 19 (86,4%)\*\*\* |
| Rº II | 63 (51,2%)\*\* | 1 (1,6%)\*\*\* | 8 (12,7%)\*\*\* | 54 (85,7%)\*\*\* |
| Rº III | 36 (29,7%)\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 6 (16,7%)\*\*\* | 30 (83,3%)\*\*\* |
| Всего1 | 121 (82,3%)\* | 1 (0,8%)\*\* | 17 (14,7%)\*\* | 103 (85,1%)\*\* |
| Мужчины | | | | |
| Rº I | 3 (11,5%)\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 3 (100,0%)\*\*\* |
| Rº II | 15 (57,7%)\*\* | 1 (6,7%)\*\*\* | 1 (6,7%)\*\*\* | 13 (86,7%)\*\*\* |
| Rº III | 8 (30,7%)\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 1 (12,5%)\*\*\* | 7 (87,5%)\*\*\* |
| Всего2 | 26 (17,7%)\* | 1 (3,8%)\*\* | 2 (7,7%)\*\* | 23 (88,5%)\*\* |
| Без разделения по полу | | | | |
| Rº I | 25 (20,4%)\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 4 (16,0%)\*\*\* | 21 (84,0%)\*\*\* |
| Rº II | 77 (52,4%)\* | 2 (2,6%)\*\*\* | 9 (11,7%)\*\*\* | 66 (85,7%)\*\*\* |
| Rº III | 44 (27,2%)\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 6 (13,6%)\*\*\* | 38 (86,4%)\*\*\* |
| Итого | 147 (100%) | 2 (1,4 %)\* | 19 (12,9 %)\* | 126 (85,7%)\* |

Примечание. Сравнение: \*- относительно общей численности основной группы без разделения по полу; \*\*- относительно общей численности каждой подгруппы с разделением по полу (по отдельности); \*\*\* - относительно численности больных соответствующей рентгенологической стадии; 1 – среди женщин; 2 – среди мужчин

Ассиметрическое сужение суставной щели R-ген III стадия у 30,7% обследованных (8 мужчин). R-ген II –стадия - у 57,7% (у 15 мужчин), а R-ген I–стадия у 11,5% мужчин (у 3-х человек).

Функциональное состояние суставов естественным образом зависит от морфо-структурных изменений (смотрите Таблицу 3.2).

Таблица 3.2.

Характеристика больных остеоартритом по степени функциональной недостаточности суставов (ФНС) в основной группе в целом и с разделением по полу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ФНС | Всего -п (% ) | До 40 лет | 41-50 лет | Старше 50 лет |
| женщины | | | | |
| ФНС I | 13 (9,0%)\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 6 (46,2%)\*\*\* | 7 (53,8%)\*\*\* |
| ФНС II | 97 (66,9%)\*\* | 1 (1,0%)\*\*\* | 10 (10,3%)\*\*\* | 86 (88,7%)\*\*\* |
| ФНС III | 11 (6,9%)\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 1 (9,1%)\*\*\* | 10 (90,9%)\*\*\* |
| Всего1 | 121 (82,3%)\* | 1 (0,8%)\*\* | 17 (14,7)\*\* | 103 (85,1%)\*\* |
| мужчины | | | | |
| ФНС I | 2 (7,7%)\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 2 (100,0%)\*\*\* |
| ФНС II | 21 (80,7%)\*\* | 1 (4,8%)\*\*\* | 2 (9,5%)\*\*\* | 18 (85,7%)\*\*\* |
| ФНС III | 3 (11,5%)\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 3 (100,0%)\*\*\* |
| Всего2 | 26 (17,7%)\* | 1 (3,8%)\*\* | 2 (7,7)\*\* | 23 (88,5%)\*\* |
| Без разделения по полу | | | | |
| ФНС I | 15 (10,2%)\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 4 (26,7%)\*\*\* | 11 (73,3%)\*\*\* |
| ФНС II | 118 (80,3%)\*\* | 2 (1,7%)\*\*\* | 12 (10,2%)\*\*\* | 104 (88,1%)\*\*\* |
| ФНС III | 14 (9,5%)\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 3 (21,4%)\*\*\* | 11 (78,6%)\*\*\* |
| ИТОГО | 147 (100%) | 2 (1,4%)\* | 19 (12,9 %)\* | 126 (85,7%)\* |

Примечание. Сравнение: \*- относительно общей численности основной группы без разделения по полу; \*\*- относительно общей численности каждой подгруппы с разделением по полу (по отдельности); \*\*\* - относительно численности больных соответствующей рентгенологической стадии; 1 – среди женщин; 2 – среди мужчин

В целом ФНС обнаружены у всех 147 больных, в частности до 40 лет – у 1,7% (2 пациентов), в диапазоне 41-50 лет ФНС I, II и III степени составили 26,7%, 10,2% и 21,4% соответственно (смотрите Таблицу 3.2.). Так в целом функциональная недостаточность суставов (Ф.Н.С.) рентгенологически I степень обнаружено у больных старше 50 лет 73,3% (11 мужчин), а II-III степени ФНС у обследованного контингента старше 50 лет больных константировано соответственно 88,1% и 78,6% (смотрите Таблицу 3.2).

У больных остеоартроитом определение клинических проявлений остеопороза требовало дифференцированного подхода, поскольку клинические проявления, как правило, диагносцируются только после констатации различной локализации переломов или в качестве случайной находки, после рентгенологического обследования. При этом, важное значение имеет проведение молекулярно-генетических исследований.

По данным литературы известно, что снижение минеральной плотности кости и уменьшение костной массы сопровождается изменением микроархитектоники кости, т.е. в области суставов отсутствие жировой ткани способствует нарушению равновесия и получению различных травм.

Наиболее типичным считаются перелом дистальных отделов предплечья и проксимальных участков бедренной кости (смотрите Таблицу 3.3).

Изменение характера боли или одновременное возникновение отмечено у половины больных (71 пациентов), что способствовало частому применению нестероидных противовоспалительных препаратов.

Следует отметить, что острая боль, иррадиирущая не только в область грудной клетки, не только связанная с остеохондрозом позвоночника, но и также связана с остеопорозом костей позвоночника, а также и с формирующейся остеопорозом, при котором отмечается сдавление нервных корешков и волокон. Характерно то, что эти боли отмечаются не только при движении, но и в состоянии покоя.

Таблица 3.3.

Характеристика болевого синдрома у больных остеоартритом

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Особенности боли | n=71 | % |
| Острая боль, иррадиирущая в области грудной клетки | 38 | 53,5% |
| Боль, иррадиирущая в области живота | 23 | 32,4% |
| Боль, иррадиирущая в области бедра | 10 | 14,1% |
| Боль, связанная с вертебральным коллапсом | 27 | 38,0% |
| Персистирующая боль средней силы или мало выраженная | 33 | 46,5% |
| Ночные боли | 52 | 73,2% |
| Постоянные ноющие боли | 38 | 53,5% |

У больных остеоартрозом (остеоартритом) боли иррадиирущие в область живота также связаны с вышеотмеченной причиной. Сочетание остеоартрита с остеопорозом в области позвоночника отмечено в 38,0% (у 27 больных) ассоциируются с болями в области живота и их усиление в ночное время.

У 14,1% больных (10 пациентов) отмечены иррадиация болей в переднюю поверхность бедра. В этих случаях корешковые боли связаны не только с остеохондрозом позвоночника, но и невозможно отрицать их связь с остеопорозом тел позвонков и это состояние наблюдалось у большинства женщин (8 пациентов).

Известно, что частое сочетание остеопороза позвоночника с его остеохондрозом отмечено в ряде литературных материалах, в том числе и по данным Поворознюк В.В. (2000). При этом снижается высота позвонков и возникает боль при компенсации переднезадней изогнутости рецидивирующего характера. В этом случае в кортикальной части позвонка наблюдается деструктивные изменения, что в свою очередь приводит к смешению позвонка, при котором костные фрагменты позвонков приводят к компрессионному воздействию спинного мозга. Возникшая интенсивная боль становится рецидивирующим, если разрушение одностороннее, то между больными отмечается паузы. У 27 наблюдаемых больных (38%) отмечено различной степени выраженности этого синдрома.

У 33 больных (46,5%) наблюдались персистирующие боли средней или мало выраженный болевой синдром. Эти боли отмечались не только в позвоночнике, но и в опорных суставах (тазобедренных, коленных) различной интенсивности.

Ночные боли даже в состоянии покоя констатированы у 73,2% больных (52 пациента). Преимущественная локализация этих болей отмечены в пояснично-крестцовом отделе и в области плечевого пояса. Уменьшение болей в течение дня отмечены у 23 больных из 52.

Почти постоянное наблюдение болей и усиление их интенсивности отмечены у 38 больных, что составило 53,5% от их общей численности причем интенсивность боли связано с двигательной активностью у женщин (смотрите Таблицу 3.3).

К ранним клиническим симптомам остеопороза относятся боли в мышцах, костях, в крупных суставах, прогрессирующий вегетососудистой синдром (дистония с синкодальными приступами, полинейропатии, акропарастезии, головные боли) (смотрите Таблицу 3.4).

Таблица 3.4.

Структура изменений периферической нервной системы и мышцах у больных остеоартритом

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Семиотика | n (%) |
| 1 | Радикулоневралгия | 18 (12,2%) |
| 2 | Радикулоневропатия | 13 (8,8%) |
| 3 | Невропатия сплетений | 17 (11,6%) |
| 4 | Ганглионевропатии | 21 (14,3%) |
| 5 | Вегеторадикулопатии | 18 (12,2%) |
| 6 | Ночные плече-лопаточные парестезии | 35 (23,8%) |
| 7 | Корешковые ишемические синдромы | 48 (32,6%) |
| 8 | Фибромиалгия | 44 (29,9%) |
| 9 | Миофасциальный болевой синдром | 57 (38,8%) |
| 10 | Синдром беспокойных ног | 61 (41,5%) |

В тоже время радикулоневралгия встречалась у 18 больных (12,2%), радикулоневропатии у 13 больных (8,8%), невропатии сплетений у 17 больных (11,6%), ганглионевропатии у 21 больного (14,3%), вегеторадикулопатии у 18 больных (12,2%), ночные плече-лопаточные парестезии у 35 больных (23,8%), корешковый ишемический синдром у 48 больных (32,6%), отдельная фибромиалгия у 44 больных (29,9%), синдром миофасциальной боли у 57 больных (38,8%) и синдром беспокойных ног у 61 больного (41,5%). У 2/3 больных отмечены сочетания того или иного синдрома. Это указывает на выраженность семиотики при сочетании остеоартрита позвоночника – остеохондроза и остеопороза. Это указывает в свою очередь на то, что при остеоартрите позвоночника присутствовал не только остеопороз, но и были отмечены присоединения, в различной степени выраженности, проявления неврологической семиотики. Данная ситуация указывает на необходимость обследования при остеоартрите позвоночника на наличие остеопороза и неврологических изменений и дифференцированному подходу при диагностике и терапии.

**§3.2. Лабораторные и денситометрические показатели остеоартрита и остеопороза**

При обследовании больных по возрасту на понижение плотности костной ткани (СПК) получены следующие результаты: СПК в целом встречалась среди 62 больных, что составило 42,2% от общего числа пациентов (33,8%), при этом у лиц старше 50 лет у 48 больных, т.е. в 98% денситометрически (смотрите Таблицу 3.5).

При обследовании на наличие понижения плотности костной ткани установлено наличие клинико-лабораторных признаков ОП у 32,0% больных (47 пациентов) с ОА. Следует отметить, что если остеопороз в группе больных до 40 лет был констатирован в 2-х случаях (4,3%), то среди лиц старше 50 лет обнаружен в 63,8% случаев (30 больных) (смотрите Таблицу 3.5).

Отдельный анализ в группе женщин (смотрите Таблицу 3.4), из числа 100 женщин больных остеоартритом у 28 женщин остеоартритом установлено серьезное нарушение костной структуры - ремодуляция костей – т.е. установлено наличие остеопороза.

Таблица 3.5.

Анализ состояния плотности костей (снижение плотности костной ткани) у больных остеоартритом в зависимости от возрастных периодов и пола

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группы | Всего пациентов,  n (%) | Снижение плотности костной ткани (СПК) | | |
| до 40 лет | 41-50 лет | старше 50 лет |
| Женщины | | | | |
| ОА без ОП | 93 (76,9%)\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 2 (2,1%)\*\*\* | 12 (12,9%)\*\*\* |
| ОА + ОП | 28 (23,1%)\*\* | 1 (3,6%)\*\*\* | 13 (46,4%)\*\*\* | 14 (50,0%)\*\*\* |
| Всего | 121 (82,3%)\* | 1 (0,8%)\*\* | 15 (12,4)\*\* | 26 (21,5%)\*\* |
| Мужчины | | | | |
| ОА без ОП | 7 (26,9%)\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 0 (0,0%)\*\*\* | 1 (14,3%)\*\*\* |
| ОА + ОП | 19 (73,1%)\*\* | 1 (5,3%)\*\*\* | 2 (10,5%)\*\*\* | 16 (84,2%)\*\*\* |
| Всего | 26 (17,7%)\* | 1 (3,8%)\*\* | 2 (7,7%)\*\* | 17 (65,3%)\*\* |
| Без разделения по полу | | | | |
| ОА без ОП | 100 (68,0%)\* | 0 (0,0%)\*\* | 2 (2,0%)\*\* | 13 (13,0%)\*\* |
| ОА + ОП | 47 (32,0%)\* | 2 (4,3%)\*\* | 15 (31,9%)\*\* | 30 (63,8%)\*\* |
| ИТОГО | 147 (100%) | 2 (1,4%)\* | 17 (11,6 %)\* | 43 (29,3%)\* |
| Итого (СПК): | | 62 (42,2%) | | |

У мужчин больных остеоартритом снижение минеральной плотности костной ткани определено всего в 4,8% (у 7 больных из 147), т.е. у 100%, а остеопороз у 14 из 15 в группе старше 50 лет, остеопороз также в данной группе больных в 93% (14 больных).

В целом из 147 больных остеоартрозом в возрастном диапазоне 41-50 лет у 17 больных остеопорозом (11,6%), также у мужчин старше 50 лет в 84,2% (16 больных) случаях определение денситометрически остеопороза указывает на актуальность популяции мужчин после 50 лет (смотрите Таблицу 3.5).

Следует отметить, за последние 10-15 лет в связи актуальностью воспалительного процесса при остеоартрозе термин “остеоартроз” заменен термином “остеоартрит”. Ибо на основе дисметаболических сдвигов большое значение придают провоспалительным и воспалительным процессам (смотрите Таблицу 3.6).

При этом по нарастанию СОЭ, т.е. больше 15 мм/час установлено из 147 обследованных больных ОА без ОП 32,2%, а ОА + ОП в 16,5% случаев. Данная ситуация указывает на взаимосвязь остеопороза у больных остеоартрит как хронически протекающим процессом, но и значительностью воспалительных процессов (смотрите Таблицу 3.6).

Таблица 3.6

Взаимосвязь с выраженностью воспалительного процесса с остеопорозом у больных остеоартритом

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группы | Всего - n (%) | СОЭ (мм/час) | |
| n < 15 | n > 15 |
| Контрольная группа | 137 (48,2%) | 102 (74,4%) | 35 (25,5%) |
| ОА без ОП | 100 (32,2%) | 24 (24,0%) | 76 (76,0%) |
| ОА + ОП | 47 (16,5%) | 3 (6,4%) | 44 (93,6%) |
| Всего | 147 (100%) | 27 (18,4%) | 120 (81,6%) |

Необходимо ещё отметить, что масса тела больных остеоартритом в среднем больше на 1,5 раза по сравнению со здоровой популяцией данного возрастного диапазона (n=40, 60 кг ± 4,1 кг), причем сопровождалось это состоянием с проявлениями абдоминального ожирения. Это обстоятельство, по нашему мнению, необходимо рассматривать не как только заболеванием суставов, но проявлением дисметаболических сдвигов в организме в целом со всеми последствиями.

Нами изучено выраженность остеопороза во взаимосвязи с рентгенологической стадией остеоартрита. При этом получены следующие сведения (смотрите Таблицу 3.7).

Общеизвестно, для определения остеопороза у больных остеоартритом проводятся целенаправленные исследования. Нами обследованном контингенте больных проводились следующие обследования: общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов, в сыворотке крови кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, трансаминазы, с помощью рентгенографии позвоночного столба изучаются наличие переломов позвонка, также проверяются рентгенографически грудные и поясничные отделы позвоночника с латеральной стороны (сбоку)

Таблица 3.7

Выраженность остеопороза у больных остеоартритом

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Степень тяжести | Рентгенологическая характеристика | n=47 |
| 1-степень – пограничные изменения | Снижение костной плотности, редукция трабекул | 15 (31,9%)\* |
| 2-степень – начальный остеопороз | Отчетливое истончение трабекул, формирование краевых пластинок и их отчетливое выделение по контуру | 22 (46,8%)\* |
| 3-степень – остеопороз средней выраженности | Отчетливое снижение костной плотности, двустороннее сгибание тело позвонков, изменение формы костей позвонка | 8 (17,0%)\* |
| 4-степень – тяжелый остеопороз | Тяжелая деминерализация, множество “рыбовидных” или террасных костей позвонка | 2 (4,3%)\* |

Нами изучено с помощью алгоритма у больных остеоартритом проявления остеопороза. При этом при наличии переломов позвонков изучены следующие симптомы: наличие и количества переломов в позвоночнике, кифоза, боли, снижение роста более 1 см, рентгенологическое подтверждение переломов проксимального отдела бедренной кости.

Если при отсутствии переломов, было обращено внимание на следующие показатели: подозрение на остеопороз; наличие риска остеопороза – переломы на фоне легкой травмы; наличие у родителей переломов бедренной кости; возраст старше 65 лет; ранняя менопауза; длительная аменорея; низкий индекс веса тела; прием глюкокортикоидов более 7,5 мг в сутки. Также будут изучены второстепенные причины – курение, употребление алкоголя, обратить внимание на низкую массу тела.

Из обследованных 147 больных проведено тестирование 88 пациентам, при этом на вопрос – болели ли Ваши родители – 57 больных ответили “да” (65%).

Ровно половина больных остеоартритом – 72 пациентов отметили о наличии “вдовьего горба” у родителей. В тоже время 2/3 больных под наблюдением составили больные пожилого возраста (96 больных), среди которых женщин было 63 (65%).

По анамнезу жизни 21 больных возраста до 40 лет отметили переломы костей (в области лучезапястного и тазобедренного суставов) при падении. В тоже время у больных старше 60 лет наблюдались частые падения, которых связали в основном головокружением.

Только 37 больных отметили снижение роста после 40 лет (на 1,5-2 см), все они были женского пола.

У 33 больных остеоартритом индекс массы тела был ниже нормы, но ими ранее не было прием кортикостероидов.

Среди наблюдаемых больных у 3 мужчин и 4 женщин было сочетание остеоартрита и ревматоидного артрита.

11 больными было указано на наличие у них гипотиреоза и применение ими по назначению эндокринолога препарата йодомарин.

У 48 обследованных женщин (33,1%) отмечена ранняя менопауза.

Употребление спиртных напитков среди мужчин констатировано 2 25 пациентов (100%), а злоупотребление было установлено у 13 мужчин (52%). Следует отметить, что, по нашему мнению, способствовать в определенной степени началу остеопороза на фоне остеоартрита.

Если курение сигарет не было отмечено среди женщин, то среди 25 мужчин – 22 больных отметили курение. При этом средний «курительный стаж» составил 23 года.

47 больных (32,4%) остеоартритом отметили проживание в многоэтажных домах и работа связано с малоподвижным образом жизни, и нерегулярное занятие физическими упражнениями.

Установлено, что у 103 больных (71%) находившихся под наблюдением, употребляли молочные продукты всего 2-3 раза в неделю, которое имеет немаловажное значение для профилактики остеопороза. В тоже время все 147 больных, охваченных обследованием, утверждали ежедневное пребывание под солнцем не менее 10 минут.

Следовательно, у всех обследованных нами больных присутствовали те или иные факторы риска развития остеопороза. А это в свое время указывает не только на полиэтиологический характер остеопороза и остеоартрита, но и на необходимость проведения скрининговых исследований для профилактики манифестации клинических признаков заболевания.

Следует отметить то, что при развитии остеопороза при остеоартрите оказывает негативное влияние как суставообразующие концы костей на прочность и целостность сустава, приводя к дисгармонии дисфункции сустава в целом.

Таким образом, имеет важное значение предупреждение развития остеопороза у людей в целом, но и при развитии остеоартрита как дегенеративно-дистрофического заболевания опорно-двигательного аппарата.

Следует отметить, что необходимо не только предупредить факторы риска развития остеопороза, но и также необходимо помнить о генерализации суставной патологии при присоединении остеопороза, как болезни развивающиеся исподволь.

Таким образом, важно не только предупреждение факторов риска развития остеоартрита, но и приводит первичную, вторичную профилактику и остеопороза.

**§3.3. Генетические показатели остеоартрита и остеопороза**

В ходе первого этапа работы был проведен популяционный анализ исследованных выборок, состоящей из 147 пациентов и 137 условно здоровых лиц по полиморфизмам rs1107946 гена COL1A1, rs1801197 гена CALCR, rs10735810 гена VDR, в ходе которого были определены следующие критерии:

* частота выявления полиморфных аллелей и генотипов в исследуемой выборке;
* генетическая стабильность популяции, по соответствию РХВ частот встречаемости генотипов изучаемых полиморфизмов генов в популяционной группе;

Дополнительно проведен анализ соответствия распределения генотипов полиморфных вариантов в основной группе и подгруппах с ОА и ОП на РХВ, а также по другим вышеуказанным критериям.

**§3.1.1. Распределение полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 среди пациентов с остеоартритом**

Выполненные исследования позволили оценить вклад полиморфного варианта rs1107946 гена COL1A1в развитие остеопороза в сочетании с остеоартритом. Было проведено сравнительное исследование, в ходе которого была изучена распространенность полиморфного варианта rs1107946 гена COL1A1 в основной группе, состоящей из 147 человек, в частности, среди пациентов 1а-подгруппы, у которых был выявлен остеоартроз без остеопороза (n=100), 1б-подгруппы – остеоартрит в сочетании с остеопорозом (n=47) и среди условно-здоровых лиц (n=137), составивших контрольную группу (смотрите Таблицу 3.1 и 3.2).

В таблице 3.8 представлены результаты исследования распределения аллелей G и T полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в основной и контрольной группах.

Рис. 3.1 Частота распределения аллелей G и T полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов и контроля

Рис. 3.2 Частота распределения генотипов G/G, G/T и T/T полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов и контроля

Таблица 3.8 .

Распределение аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов и контроля согласно общей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Аллели | Контрольная группа,  n = 137 | Основная группа,  n = 147 | RR | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI: |
| 1 | G | 230 (0.839) | 226 (0.769) | 0.816 | 4.51 | 0.034 | 0.64 | 0.417-0.969 |
| 2 | T | 44 (0.161) | 68 (0.231) | 1.225 | 1.57 | 1.032-2.397 |

Примечание: χ2 - Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие

Представленные в таблице 3.8 данные свидетельствуют о наличии статистической достоверности обнаруженных различий в распределении данных аллелей (χ2=4.48; p=0.03). Так, распространенность аллеля G среди условно-здоровых лиц превышала показатели его выявляемости среди больных остеоартритом в основной группе в 1,09 раза (OR=0.64; 95% CI: 0.42 – 0.97), в то время как аллель Т в 1,43 раза чаще была выявлена среди пациентов основной группы (OR=1.57; 95% CI: 1.03 – 2.40).

В таблице 3.2 представлены результаты анализа частот распространения генотипов полиморфного локуса rs1107946 гена COL1A1, которые были распределены в основной и контрольной группах следующим образом G/G=0.592/0.701, G/Т=0.354/0.277 и Т/Т=0.054/0.022 (смотрите Таблицу 3.9).

Таблица 3.9.

Распределение генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов и контроля согласно общей модели наследования

(тест хи-квадрат, df = 2)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Контрольная группа,  n = 137 | Основная группа,  n = 147 | RR | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI: |
| 1 | G/G | 96(0.701) | 87(0.592) | 0.800 | 3.686 | 0.055 | 0.619 | 0.379- 1.013 |
| 2 | G/Т | 38(0.277) | 52(0.354) | 1.180 | 1.917 | 0.167 | 1.426 | 0.861- 2.361 |
| 3 | Т/Т | 3(0.022) | 8(0.054) | 1.428 | 2.098 | 0.148 | 2.571 | 0.668- 9.896 |

Примечание: χ2 - Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии статистической достоверности рассматриваемых изменений (χ2=4.55; p=0.1) (смотрите Таблицу 3.9).

Из приведенных данных видно, что распространенность генотипа G/G среди условно-здоровых лиц в 1,18 раза (OR=0.62; 95% CI: 0.38 – 1.01) превосходила значения его встречаемости среди пациентов с остеоартритом, а частота выявления генотипа G/T и T/T, напротив, в 1,28 и 2,45 раза (OR=1.43; 95% CI: 0.86–2.36) и (OR=2.57; 95% CI: 0.67–9.90) выше соответственно, среди больных основной группы (смотрите Таблицу 3.9).

Анализ распределения дикого гомозиготного варианта рецессивного генотипа G/G и суммарной частоты выявления генотипов G/Т+Т/Т полиморфного локуса rs1107946 гена COL1A1 среди пациентов в основной и контрольной группах по доминантной модели наследования также указывает на отсутствие статистически значимых различий в частоте их обнаружения (χ2=3.67; p=0.06) (смотрите Таблицу 3.10).

Таблица 3.10.

Распределение генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов и контроля согласно доминантной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Основная группа,  n = 147 | Контрольная группа,  n =137 | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | G/G | 0.592 | 0.701 | 3.67 | 0.06 | 0.62 | 0.38 – 1.01 |
| 2 | G/Т+Т/Т | 0.408 | 0.299 | 1.61 | 0.99 – 2.64 |

В то время как частота распространения гомозиготного рецессивного генотипа G/G, как уже было упомянуто выше, была в 1,18 раза, незначимо, выше в группе контроля (OR=0.62; 95% CI: 0.38 – 1.01), а суммарная встречаемость генотипов G/Т+Т/Т среди больных основной группы, незначимо, в 1,36 раза превышала их распространенность среди условно-здоровых лиц (OR=1.61; 95% CI: 0.99 – 2.64) (смотрите Таблицу 3.10).

В таблице 3.4 представлено распределение генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 согласно рецессивной модели наследования в основной и контрольной группах. Так, суммарная частота выявления генотипов G/G+G/Т и частоты обнаружения гомозиготного доминантного генотипа Т/Т показало неравномерность их распределения и статистическую незначимость выявленных различий (χ2=2.01; p=0.16) (смотрите Таблицу 3.11).

В то время, как совокупная частота выявления генотипов G/G+G/Т находилась в основной и контрольной группах практически на одном уровне, с крайне несущественными и статистически незначимыми отличиями. Так встречаемость генотипов G/G+G/Т среди условно-здоровых лиц была всего лишь на 3,2% чаще, по сравнению с пациентами с остеоартрозом (OR=0.39; 95% CI: 0.10 – 1.50). При этом, распространенность гомозиготного неблагоприятного генотипа Т/Т в основной группе в 2,45 раз превышала его выявляемость в группе контроля (OR=2.57; 95% CI: 0.67 – 9.90) (смотрите Таблицу 3.11).

Таблица 3.11.

Распределение генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов и контроля согласно рецессивной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Основная группа,  n = 147 | Контрольная группа,  n =137 | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | G/G+G/Т | 0.946 | 0.978 | 2.01 | 0.16 | 0.39 | 0.10 – 1.50 |
| 2 | Т/Т | 0.054 | 0.022 | 2.57 | 0.67 – 9.90 |

Следующим этапом исследования было проведение анализа ассоциаций аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1107946 гена COL1A1 с риском развития остеоартрита развивающегося без сопутствующего остеопороза (смотрите Рисунок 3.3. и 3.4.).

Рис. 3.3. Частота распределения аллелей G и T полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом без остеопороза и контроля (%)

В обеих исследуемых группах превальировал генотип G/G с крайне незначительным преобладанием среди условно-здоровых лиц. В то же время генотипы G/T и T/T превальировали среди пациентов, у которых остеоартрит не сопровождался остеопорозом. (смотрите Рисунок 3.4).

Рис. 3.4. Частота распределения генотипов G/G, G/T и T/T полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом без остеопороза и контроля

Представленные в таблице 3.5 данные, демонстрирующие степень выраженности различий в распределении аллелей G и T в группах больных, у которых с остеоартрит не сопровождался остеопорозом и среди условно-здоровых лиц. Так, следует отметить незначимость выявленных различий (χ2=2,28; p=0,13) а также преобладание аллеля G в обеих группах. Так, если среди пациентов 1а-подгруппы аллеь G был выявлен в 3,65 раза чаще, чем аллель T, то уже среди условно-здоровых лиц – в 5,21 раза соответственно (смотрите Таблицу 3.12).

Таблица 3.12.

Распределение аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом без остеопороза и контроля

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Аллели | Остеоартроз без остеопорозом,  n = 100 | Контрольная группа,  n = 137 | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | G | 0.785 | 0.839 | 2.28 | 0.13 | 0.70 | 0.44 – 1.11 |
| 2 | T | 0.215 | 0.161 | 1.43 | 0.90 – 2.28 |

Из полученных результатов сравнительного исследования в 1а-подгруппе и группе контроля, видно статистически незначимое, в 1,07 раза, превалирование аллеля G контрольной группе (OR=0.70; 95% CI: 0.44 – 1.11). Частота выявления аллеля T была в 1,34 раза выше среди пациентов с остеоартрозом без остеопороза (OR=1.43; 95% CI: 0.90 – 2.28) (смотрите Таблицу 3.12).

В таблице 3.13 представлены результаты анализа распределения генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 по общей модели наследования в группе пациентов с остоартритом без остеопороза и среди условно-здоровых больных. В обеих группах отмечено преобладание генотипа G/G, который в 1а-подгруппе был в 1,88 раза выше, по сравнению с распространенностью генотипа G/T и в 12,4 раза, относительно встречаемости генотипа T/T, а среди условно-здоровых лиц частота выявыления генотипа G/G превышала значения встречаемости генотипов G/T и T/T в 2,53 и 31,86 раза соответственно. Различия в частоте выявления рассматриваемых генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 между исследуемыми группами не были статистически значимыми (χ2=2.45; p=0.29) (смотрите Таблицу 3.13).

Согласно полученным данным распространенность генотипа G/G была статистически незначимо в 1,13 раза выше среди условно-здоровых лиц, по сравнению с его встречаемостью среди пациентов 1а-подгруппы с остеоартритом и без остеопороза (OR=0.70; 95% CI: 0.40 – 1.20) (смотрите Таблицу 3.13).

Таблица 3.13.

Распределение аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом без остеопороза и контроля согласно общей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 2)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1а) Остеоартрит без остеопороза  (n = 100) | Контрольная группа  (n = 137) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | G/G | 0.620 | 0.701 | 2.45 | 0.29 | 0.70 | 0.40 – 1.20 |
| 2 | G/Т | 0.330 | 0.277 | 1.28 | 0.73 – 2.25 |
| 3 | Т/Т | 0.050 | 0.022 | 2.35 | 0.55 – 10.08 |

В то же время генотип G/T был выявлен чаще среди пациентов с остеартроом без сопутствующего остеопороза. Так, в 1а-подгруппе частота его выявления незначимо, в 1,19 раза, превосходила его встречаемость среди условно-здоровых лиц (OR=1.28; 95% CI: 0.73 – 2.25) (смотрите Таблицу 3.13).

Доля лиц с выявленным генотипом T/T статистически встречались незначимо, в 2,27 раза чаще в 1а-подгруппе, чем в популяционной группе (OR=2.35; 95% CI: 0.55 – 10.08) (смотрите Таблицу 3.13).

В таблице 3.14 были представлены результаты сравнительного анализа распределения генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 по доминантной модели наследования. В частности было изучено распределение гомозиготного генотипа G/G и суммарная выявляемость генотипов G/Т+Т/Т среди пациентов с остеоартритом без сопутствующего остеопороза и среди условно-здоровых лиц, которые не были статистически значимыми (χ2=1.70; p=0.19) (смотрите Таблицу 3.14). Так частота выявления гомозиготного генотипа превальировала как в 1а-подгруппе и в контрольной подгруппе, относительно суммарной частоты обнаружения генотипов G/Т+Т/Т. Так, доля пациентов с остеоартритом у которых был выявлен генотип G/G была больше в 1,63 раза, а среди условно-здоровых лиц в 2,34 раза.

Таблица 3.14.

Распределение аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом без остеопороза и контроля согласно доминантной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1а) Остеоартроз без остеопороза,  n = 100 | Контрольная группа,  n =137 | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | G/G | 0.620 | 0.701 | 1.70 | 0.19 | 0.70 | 0.40 – 1.20 |
| 2 | G/Т+Т/Т | 0.380 | 0.299 | 1.44 | 0.83 – 2.47 |

Частота выявления генотипа G/G была незначимо выше в контрольной группе, по сравнению с 1а-подгруппой. Гомозиготный генотип G/G встречался в 1,13 раза чаще, в 1а подгруппе, относительно значений его выявляемости в популяционной группе (OR=0.70; 95% CI: 0.40 – 1.20) (смотрите Таблицу 3.14).

В то же время, суммарная частота выявления генотипов G/Т+Т/Т , напротив, была в 1,27 раза выше среди пациентов с остеоартритом и без остеопороза, относительно условно-здоровых лиц (OR=1.44; 95% CI: 0.83 – 2.47) (смотрите Таблицу 3.14).

В таблице 3.15 представлены значения распределения генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 по рецессивной модели наследования, которые также не были значимыми. Исследованные суммарные частоты обнаружения генотипов G/G+G/Т преобладали над значениями частот выявления гомозиготного неблагоприятного генотипа Т/Т. Так, доля лиц у которых были обнаружены генотипы G/G+G/Т превышала долю лиц у которых был обнаружен генотип Т/Т в 1а-подгруппе в 19,0 раз, а в популяционной группе в 4.45 раза соответственно.

Таблица 3.15.

Распределение аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом без остеопороза и контроля согласно рецессивной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1а) Остеоартрит без остеопороза,  n = 100 | Контрольная группа, n=137 | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | G/G+G/Т | 0.950 | 0.978 | 1.40 | 0.24 | 0.43 | 0.10 – 1.82 |
| 2 | Т/Т | 0.050 | 0.022 | 2.35 | 0.55 – 10.08 |

Сравнение частот выявления генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 показало наличие статистически незначимых отличий (χ2=1.40; p=0.24) (смотрите Таблицу 3.15). Так, суммарная частота выявления генотипов G/G+G/Т в 1а-подгруппе была незначимо, в 1,03 раза, выше, чем в популяционной группе (OR=0.43; 95% CI: 0.10 – 1.82) (смотрите Таблицу 3.8). При том, что доля пациентов с остеоартритом без сопутствующего остеопороза у которых был выявлен неблагоприятный гомозиготный генотип G/G превышала долю условно-здоровых лиц, с выявленным данным генотипом, в 2,27 раза (OR=2.35; 95% CI: 0.55 – 10.08) (смотрите Таблицу 3.15).

На рисунке 3.5 представлены данные распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1107946 гена COL1A1 среди больных, у которых остеоартрит сопровождался остеопорозом и среди условно-здоровых лиц.

Рис. 3.5. Частота распределения аллелей G и T полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах в группах пациентов с остеоартрозом в сочетании с остеопоритом и контроля

Рис. 3.6. Частота распределения генотипов G/G, G/T и T/T полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом и контроля

Анализ распределения частот аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 среди пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом и среди условно-здоровых лиц выявил статистически-значимые различия (χ2=5.10; p=0.02) (смотрите Таблицу 3.16).

Таблица 3.16 .

Распределение аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом с остеопорозом и контроля согласно общей модели наследования наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Аллели | 1б) Остеоартрит с остеопорозом  (n = 47) | Контрольная группа  (n = 137) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | G | 0,734 | 0,839 | 5,10 | 0,02 | 0,53 | 0,30 – 0,92 |
| 2 | T | 0,266 | 0,161 | 1,89 | 1,08 – 3,31 |

Частота распространенности дикого аллеля G в популяционной группе была статистически значимо в 1,14 раза выше, чем среди пациентов 1б подгруппы (OR=0.53; 95% CI: 0.30 – 0.92). Противоположные изменения были отмечены при исследовании неблагоприятного аллеля T, частота выявления которого в 1,65 раза преобладала среди больных с остеоартритом в сочетании с остеопорозом (OR=1.89; 95% CI: 1.08 – 3.31).

Таким образом, представленные в таблице 3.16 данные свидетельствуют о наличии ассоциированности аллеля G с исследуемой патологией.

В таблице 3.17 представлено распределение генотипов rs1107946 гена COL1A1 по общей модели наследования в подгруппе пациентов с остеоартритом сопровождающимся остеопорозом и в контрольной группе. Выявленные различия между исследуемыми группами в распределении генотипов обнаружили статистически-незначимые различия (χ2=5,22; p=0,07) (смотрите Таблицу 3.17).

Анализ распределения генотипа G/G выявил различия в степени преобладания в обеих исследуемых группах, в частности частота его выявления была в выше в 1,32 раза популяционной группе (OR=0.49; 95% CI: 0.25 – 0.96) (смотрите Таблицу 3.17). Генотип G/Т в 1,45 раза чаще встречался в группе больных с остеоартрозом сопровождающимся остеопорозом, относительно условно-здоровых лиц (OR=1.77; 95% CI: 0.88 – 3.53). Доля пациентов с остеоартритом с остеопорозом с выявленным генотипом Т/Т в 2,91 раза превышала долю условно-здоровых лиц у которых он был выявлен (OR=1.77; 95% CI: 0.88 – 3.53) (смотрите Таблицу 3.17).

Таблица 3.17.

Распределение аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом с остеопорозом и контроля согласно общей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 2)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Контрольная группа  (n = 137) | 1б) Остеоартрит с остеопорозом  (n = 47) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | G/G | 0,701 | 0,532 | 5,22 | 0,07 | 0,49 | 0,25 – 0,96 |
| 2 | G/Т | 0,277 | 0,404 | 1,77 | 0,88 – 3,53 |
| 3 | Т/Т | 0,022 | 0,064 | 3,05 | 0,59 – 15,64 |

В таблице 3.18 представлено распределение генотипов полиморфного локуса rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом с остеопорозом и контроля. Анализ полученных данных свидетельствовал о значимости наблюдаемых различий в распределении генотипов (χ2=4,43; p=0,04) (смотрите Таблицу 3.18).

Таблица 3.18.

Распределение аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом с остеопорозом и контроля

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1б) Остеоартрит с остеопорозом  (n = 47) | Контрольная группа  (n =137) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | G/G | 0.532 | 0.701 | 4,43 | 0,04 | 0.49 | 0.25 – 0.96 |
| 2 | G/Т+Т/Т | 0.468 | 0.299 | 2.06 | 1.04 – 4.07 |

Частота гомозиготного генотипа G/G преобладала как среди больных с остеоартритом в сочетании с остеопорозом, так и среди условно-здоровых лиц. Однако в популяционной группе доля лиц с выявленным генотипом G/G была в 1,32 раза выше, чем среди пациентов 1б-подгруппы (OR=0,49; 95% CI: 0,25 – 0,96).

В то же время, суммарная частота выявляемости генотипов G/Т+Т/Т в 1,57 раза превосходила совокупную частоту обнаружения данных генотипов в популяционной группе (OR=2,06; 95% CI: 1,04 – 4,07) (смотрите Таблицу 3,18).

Представленные в таблице 3.19 различия в распределении генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 между пациентами с остеоартритом и остеопорозом и условно-здоровыми лицами не имели статистической значимости (χ2=1.95; p=0.16) (смотрите Таблицу 3.19).

Совокупная частота выявления генотипов G/G+G/Т, преобладая как в подгруппе больных с остеоартритом и остеопорозом, так и среди условно-здоровых лиц контрольной группы не имел статистически-значимых отличий, с несущественным превальированием в популяционной группе (OR=0.33; 95% CI: 0.06 – 1.69). В то же время, доля пациентов 1б-подгруппы у которых был обнаружен генотип Т/Т, в 2,9 раза превосходила значения выявляемости данного генотипа среди представителей группы контроля.

Таблица 3.19.

Распределение аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом с остеопорозом и контроля согласнорецессивной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1б) Остеоартрит с остеопорозом  (n = 47) | Контрольная группа  (n =137) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | G/G+G/Т | 0.936 | 0.978 | 1.95 | 0.16 | 0.33 | 0.06 – 1.69 |
| 2 | Т/Т | 0.064 | 0.022 | 3.05 | 0.59 – 15.64 |

Тем не менее превальирование частоты выявления генотипа Т/Т полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в 1б-подгруппе не являлось статистически значимым (OR=3.05; 95% CI: 0.59 – 15.64) (смотрите Таблицу 3.19).

Далее представлены результаты сравнительного анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 среди больных, у которых остеоартрит не сочетался с остеопорозом и пациентов, у которых остеоартрит развился на фоне остеопороза (смотрите Рисунок 3.7 и 3.8).

Рис. 3.7. Частота распределения аллелей G и T полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах в подгруппах пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом и без остеопороза (%)

Рис. 3.8. Частота распределения генотипов G/G, G/T и T/T полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом и без остеопороза (%)

Далее представлен анализ распределения аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 согласно общей модели наследования, в группе пациентов с остеоартритом без остеопороза и среди больных у которых остеоартрит сопровождался остеопорозом (смотрите Таблицу 3.20 и Таблицу 3.21).

Полученные данные свидетельствовали о незначимости представленных различий (χ2=0.93; p=0.33) (смотрите Таблицу 3.20).

Анализ распределения аллелей свидетельствовал о статистически незначимом, в 1,07 раза, преобладании аллеля G среди пациентов, у которых остеоартрит не сопровождался остеопорозом, относительно результатов больных 1б-подгруппы (OR=1.32; 95% CI: 0.75 – 2.34).

В противоположность этому, аллель Т статистически незначимо, 1,24 раза, преобладал среди больных у которых остеоартрит возникал на фоне остеопороза, по сравнению с выявляемостью данного аллеля в 1а-подгруппе (OR=0.76; 95% CI: 0.43 – 1.33) (смотрите Таблицу 3.20).

Таблица 3.20.

Распределение аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом в сочетании и без остеопороза и согласно общей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Аллели | Остеоартрит | | χ2 | p | OR | |
| 1а) без остеопороза  (n = 100) | 1б) с остеопорозом  (n = 47) | знач. | 95% CI |
| 1 | G | 0.785 | 0.734 | 0.93 | 0.33 | 1.32 | 0.75 – 2.34 |
| 2 | T | 0.215 | 0.266 | 0.76 | 0.43 – 1.33 |

В таблице 3.21 представлены результаты анализа распределения генотипов полиморфного локуса rs1107946 гена COL1A1 в подгруппах пациентов с остеоартрозом без сопутствующего остеопороза и с остеоартритом сопровождающимся остеопорозом, свидетельствующие о статистической незначимости обнаруженных различий (χ2=1,03; p=0,6).

Доля лиц с выявленным диким вариантом гомозиготного генотипа G/G в 1а-подгруппе в 1,17 раза статистически-незначимо превосходила выявлемость больных с данным генотипом в 1б-подгруппе (OR=1.44; 95% CI: 0.71 – 2.89).

Частота выявления генотипа G/Т в 1б-подгруппе в 1,22 раза, незначимо превосходила степень обнаружения данного генотипа среди больных с остеоартритом и без остеопороза (OR=0.73; 95% CI: 0.35 – 1.49).

Частота обнаружения гомозиготного неблагоприятного генотипа Т/Т среди пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом незначимо, в 1,28 раза превышала частоту выявления данного генотипа у больных у которых остеоартрит был диагносцирован на фоне остеопороза (OR=0.77; 95% CI: 0.18 – 3.38) (смотрите Таблицу 3.21).

Таблица 3.21.

Распределение генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом в сочетании и без остеопороза

(тест хи-квадрат, df = 2)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Остеоартрит | | χ2 | p | OR | |
| без остеопороза  (n = 100) | с остеопорозом  (n = 47) | знач. | 95% CI |
| 1 | G/G | 0.620 | 0.532 | 1.03 | 0.6 | 1.44 | 0.71 – 2.89 |
| 2 | G/Т | 0.330 | 0.404 | 0.73 | 0.35 – 1.49 |
| 3 | Т/Т | 0.050 | 0.064 | 0.77 | 0.18 – 3.38 |

В таблице 3.60 представлены результаты анализа распределения значений встречаемости генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 согласно доминантной модели наследования. Из представленных результатов видно, что частота генотипа G/G и суммарной частоты выявления генотипов G/Т+Т/Т не имела статистически-значимых различий (χ2=0.12; p=0.73) (смотрите Таблицу 3.22).

Частота выявления гомозиготного дикого генотипа G/G статистически незначимо и крайне незначительно превальировала среди пациентов 1а-подгруппы, относительно частоты выявления данного генотипа среди пациентов 1б-подгруппы (OR=1.30; 95% CI: 0.30 – 5.66) (смотрите Таблицу 3.22).

Суммарная частота выявления генотипов G/Т+Т/Т статистически незначимо, в 1,28 раза, преобладала среди пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом, по сравнению с больными у которых остеоартрит не сопровождался остеопорозом (OR=0.77; 95% CI: 0.18 – 3.38) (смотрите Таблицу 3.22).

Таблица 3.22.

Распределение генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом в сочетании и без остеопороза

 (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Остеоартрит | | χ2 | p | OR | |
| без остеопороза, n = 100 | с остеопорозом, n = 47 | знач. | 95% CI |
| 1 | G/G | 0.950 | 0.936 | 0.12 | 0.73 | 1.30 | 0.30 – 5.66 |
| 2 | G/Т+Т/Т | 0.050 | 0.064 | 0.77 | 0.18 – 3.38 |

Далее представлен анализ распределения генотипов полиморфного локуса rs1107946 гена COL1A1 в соответствии с рецессивной моделью наследования среди пациентов с остеоартритом без сопутствующего остеопороза и больных с остеоартритом в сочетании с остеопорозом, показавший отсутствие статистически значимых различий (χ2=1,03; p=0,31) (смотрите Таблицу 3.23).

Таблица 3.23.

Распределение генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом в сочетании и без остеопороза

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Остеоартрит | | χ2 | p | OR | |
| без остеопороза  (n = 100) | с остеопорозом  (n = 47) | знач. | 95% CI |
| 1 | G/G+G/Т | 0.620 | 0.532 | 1.03 | 0.31 | 1.44 | 0.71 – 2.89 |
| 2 | Т/Т | 0.380 | 0.468 | 0.70 | 0.35 – 1.40 |

Суммарная частота выявления G/G+G/Т в 1а-подгруппе незначимо, в 1,17 раз превосходила встречаемость совокупной выявляемостиданных генов среди больных у которых остеоартрит сопровождался остеопороз (OR=1.44; 95% CI: 0.71 – 2.89) (смотрите Таблицу 3.23)

Генотип Т/Т полиморфного локуса rs1107946 гена COL1A1 статистически-незначимо в 1,23 раза чаще встречался в 1б-подгрупее, относительно больных с остеоартритом без сопутствующего остеопороза (OR=0.70; 95% CI: 0.35 – 1.40) (смотрите Таблицу 3.23).

Полученные результаты показали наличие ассоциации остеоартрита в комбинации с остеопорозом, что в целом согласуется с данными авторов [2, 3]. Так, по данным исследователей известно о том, что однонуклеотидный полиморфизм в гене COL1A1 может быть связан с восприимчивостью скелетно-мышечных дегенеративных заболеваний, таких как остеоартрит (ОА). Однако данные разных исследований противоречивы [10]. Результаты, проведенных нами исследований подтверждают наличие ассоциации полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 и ОА.

Таким образом, можно заключить, что полученные нами результаты в целом не противоречат результатам зарубежных исследователей, при этом дополняя и обогащая уже имеющиеся познания в области взаимосвязи rs1107946 гена COL1A1 с риском развития остеоартрита и остеопороза.

Из полученных резуьтатов следует, что в результате анализа полученных данных было отмечено превалирование частоты выявления аллеля T и суммарной частоты выявления генотипов G/Т+Т/Т среди пациентов с ОА и ОП в 1б-подгруппе, относительно условно-здоровых лиц популяционной группы, что может указывать на наличие ассоциированности аллеля T и генотипа T/T с ОА в сочетании с ОП. Также, в ходе исследования было установлено преобладание аллеля G и генотипа G/G в группе контроля в популяционной группе, относительно 1б-подгруппы, что может свидетельствовать о наличии у них протективных свойств.

**§3.1.3. Исследование распределения полиморфизма rs1801197 гена CALCR**

Был изучен вклад полиморфного варианта rs1801197 гена CALCR в развитии остеопороза в сочетании с остеоартритом. В основную группу были включены пациенты с остеоартритом без остеопороза составлявшие 1а подгруппу и пациенты, у которых остеоартрит развился на фоне остеопороза включенные в 1б подгруппу. В сравнительное исследование также была включена группа контроля, состоящая из условно-здоровых лиц (смотрите Рисунок 3.9 и 3.10).

Рис. 3.9. Частота распределения аллелей С и Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR в группах пациентов и контроля

Рис. 3.10. Частота распределения генотипов С/С, С/Т и Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR в группах пациентов и контроля

В таблице 3.24 представлены результаты анализа ассоциаций аллелей и генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR с риском развития остеоартрита (смотрите Таблицу 3.24).

По данным изложенным в таблице 3.24. видно, что и в основной и в контрольной группах превальирует аллель С. Частота обнаружения аллеля Сполиморфизма rs1801197 гена CALCR в основной группе при наличии незначимой тенденции к уменьшению не имела статистически значимых отличий от контрольной (χ2 0,01; p=0,91; OR=0,97; 95% CI: 0,62-1,54), находясь с ней практически на одном уровне. Аналогичную ситуацию можно отметить и при изучении аллеля Т, который незначимо чаще встречался в основной группе, при отсутствии статистически достоверных отличий (χ2=0,01; p=0,91; OR=1.03; 95% CI: 0,65–1,63). При этом, значения частот встречаемости аллеля Т, также находились практически на одном уровне.

Таблица 3.24.

Распределение аллелей полиморфизма rs1801197 гена CALCR в основной и контрольной группах, согласно общей модели наследования

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Аллели | Группы: | | χ2 | p | OR | |
| Основная  (n = 147) | Контрольная  (n = 137) | знач. | 95% CI |
| 1 | С | 0.847 | 0.850 | 0.01 | 0.91 | 0.97 | 0.62 – 1.54 |
| 2 | T | 0.153 | 0.150 | 1.03 | 0.65 – 1.63 |

В таблице 3.25. были рассмотрены частоты распределения генотипов rs1801197 гена CALCR в основной и контрольной группах. Из данной таблицы видно, что как в основной, так и в контрольной группах превальирует генотип С/С который в обеих исследованных группах с крайне несущественными отличиями находился практически на одном уровне.

Частота выявления генотипа С/С в основной группе не имела статистически значимых отличий, по сравнению с группой контроля (χ2=0.02; p=0.99), в отличие от которой она была несущественно ниже (OR=0.98; 95% CI: 0.58 – 1.68) (смотрите Таблицу 3.25).

Частота встречаемости генотипа С/Т в основной группе также не имела значимых отличий при наличии крайне незначительной тенденции к понижению в основной группе, по сравнению с контрольной группой (OR=1.00; 95% CI: 0.56 – 1.76) (смотрите Таблицу 3.25).

При изучении генотипа Т/Т в основной группе, напротив, была выявлена статистически незначимая тенденция к повышению, относительно группы контроля (OR=1.09; 95% CI: 0.36 – 3.33) (смотрите Таблицу 3.25).

Таблица 3.25.

Распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в основной и контрольной группах, согласнообщей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 2)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Группы: | | χ2 | p | OR | |
| основная  (n = 147) | контрольная  (n = 137) | знач. | 95% CI |
| 1 | С/С | 0.741 | 0.745 | 0.02 | 0.99 | 0.98 | 0.58 – 1.68 |
| 2 | С/Т | 0.211 | 0.212 | 1.00 | 0.56 – 1.76 |
| 3 | Т/Т | 0.048 | 0.044 | 1.09 | 0.36 – 3.33 |

В целом статистически незначимое преобладание аллеля Т и генотипа Т/Т в основной группе позволяет предположить наличие возможной взаимосвязи между полиморфизмом rs1801197 гена CALCR и исследуемой патологией, а также о неблагоприятной роли данного аллеля и генотипа в развитии остеоартрита в сочетании с остеопорозом.

В целом, по данным изложенным в таблице 3.25 можно сделать заключение об отсутствии значимых различий в распределении исследованных генотипов полиморфного локуса rs1801197 гена CALCR в основной и контрольной группах, причем частоты выявления соответствующих генотипов находились практически на одном уровне. Для генотипа С/С характерна большая частота выявления, чем для генотипов С/Т и Т/Т вместе взятых как в основной, так и в контрольной группах.

Проведенное исследование показало, что частота обнаружения генотипа С/С в основной группе не имела статистически значимых отличий от группы контроля (χ2=0.00; p=0.95; OR=0.98; 95% CI: 0.58 – 1.68), при наличии крайне незначительного превальирования среди условно-здоровых лиц, находясь в обоих группах практически на одном уровне (смотрите Таблицу 3.26). В то же время, совокупная встречаемость генотипов С/Т и Т/Т в основной группе также не имела значимых отличий от их частоты выявления в группе контроля (χ2=0,00; p=0,95; OR=1,02; 95% CI: 0,60 – 1,73).

Таблица 3.26.

Распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в основной и контрольной группах, согласнодоминантной модели наследования

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Группы: | | χ2 | p | OR | |
| основная  (n = 147) | контрольная  (n =137) | знач. | 95% CI |
| 1 | С/С | 0.741 | 0.745 | 0.00 | 0.95 | 0.98 | 0.58 – 1.68 |
| 2 | С/Т+Т/Т | 0.259 | 0.255 | 1.02 | 0.60 – 1.73 |

Также необходимо отметить наличие статистически незначимого и крайне несущественного преобладания доли пациентов основной группы с генотипами С/Т+Т/Т по сравнению с суммарной частотой выявления данных генотипов среди условно здоровых лиц в популяционной группе (смотрите Таблицу 3.26). При этом, можно было отметить статистически незначимую тенденцию к преобладанию совокупной частоты выявления генотипов С/Т+Т/Т среди пациентов основной группы, однако в целом значения данного показателя находились практически на одном уровне (смотрите Таблицу 3.26).

При этом частота в основной группе выявления генотипа С/С была в в 2,86 раза выше, чем генотипов С/С и Т/Т весте взятых. В группе контроля также можно было отметить, что встречаемость генотипа С/С была в 2,92 раза выше, чем суммарная частота выявления генотипов С/С и Т/Т (смотрите Таблицу 3.26).

В таблице 3.27 представлены результаты проведенного сравнительного анализа по рецессивной модели наследования.

Анализ распределения генотипов С/С+С/Т в основной группе данного полиморфизма показал, что значимые отличия от его их частоты выявления в контрольной группе отсутствовали (χ2=0.02; p=0.88; OR=0.92; 95% CI: 0.30 – 2.27). Гомозиготный генотип Т/Т, встречался крайне незначительно чаще в основной группе по сравнению группой контроля, однако данное различие не было значимым (χ2=0.02; p=0.88; OR=1.09; 95% CI: 0.36 – 3.33) (смотрите Таблицу 3.27).

Таблица 3.27

Распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в основной и контрольной группах, согласнорецессивной модели наследования

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Группы | | χ2 | p | OR | |
| основная  (n = 147) | контрольная  (n =137) | знач. | 95% CI |
| 1 | С/С+С/Т | 0.952 | 0.956 | 0.02 | 0.88 | 0.92 | 0.30 – 2.80 |
| 2 | Т/Т | 0.048 | 0.044 | 1.09 | 0.36 – 3.33 |

Также, необходимо отметить различия между частотой выявления генотипов С/С+С/Т и генотипом Т/Т в основной группе. Так, было показано преобладание суммарной встречаемости генотипов С/С+С/Т, по сравнению с частотой распределения неблагоприятного генотипа Т/Т в обеих исследованных группах (смотрите Таблицу 3.27). Сочетание генотипов С/С+С/Т в основной группе встречалось в 19,8 раза чаще, чем генотип Т/Т среди пациентов этой же группы. Аналогичную ситуацию можно было наблюдать и вгруппе контроля, где генотипы С/С+С/Т были выявлены чаще, чем генотип Т/Т в 21,7 раза.

Далее представлены результаты исследования распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в в группах пациентов 1а-подгруппы с остеоартритом без остеопороза и контроля (смотрите Рисунок 3.11 и 3.12).

В таблице 3.28 продемонстрировано распределение аллелей полиморфизма rs1801197 гена CALCR среди больных с остеоартритом, не сопровождающимся остеопорозом и в популяционной выборке.

При этом необходимо отметить, что частота выявляемости аллеля С в основной и контрольной группа не имела значимых различий (χ2=1,19; p=0,28), составляя 88,5 и 85,1% (OR=1,35; 95% CI: 0,78 – 2,34) соответственно, как и аллеля Т частота встречаемости которого среди пациентов с остеоартритом и в группе контроля составляла 11,5 и 14,9% соответственно (OR=0,74; 95% CI: 0,43–1,28) (смотрите Таблицу 3.10). Как видно, распределение частот генотипов данного локуса в нашей популяции соответствует РХВ, т.е. сдвиг равновесия в данном случае не наблюдался (χ2=1,31, р=0,25).

Рис. 3.11. Частота распределения аллелей С и Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR в группах пациентов и контроля

Рис. 3.12. Частота распределения генотипов С/С, С/Т и Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR в группах пациентов и контроля

Таблица 3.28.

Распределение аллелей полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1а-подгруппе пациентов с остеоартритом без остеопороза и контрольной группах, согласнообщей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Аллели | 1а) Остеоартрит без остеопороза  (n = 100) | 2) Контрольная группа  (n = 137) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | С | 0.885 | 0.850 | 1.19 | 0.28 | 1.35 | 0.78 – 2.34 |
| 2 | T | 0.115 | 0.150 | 0.74 | 0.43 – 1.28 |

В таблице 3.29 продемонстрированы результаты сравнительных данных генетической структуры полиморфизма rs1801197 гена CALCR среди больных с остеоартритом без остеопороза, по сравнению с контрольной группой.

Так, при рассмотрении полиморфного варианта rs1801197 гена CALCR гомозиготный генотип С/С незначимо (χ2=1.53; p=0.47) чаще встречался в основной группе среди пациентов c остеоартритом и без остеопороза, где его выявляемость была равна 0.810, против 0.745 в контрольной группе (OR=1.46; 95% CI: 0.78 – 2.75) (смотрите Таблицу 3.29).

Таблица 3.29.

Распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1а-подгруппе пациентов с остеоартритом без остеопороза и контрольной группах, согласнообщей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 2)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1а) Остеоартрит без остеопороза  (n = 100) | Контрольная группа  (n = 137) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | С/С | 0.810 | 0.745 | 1.53 | 0.47 | 1.46 | 0.78 – 2.75 |
| 2 | С/Т | 0.150 | 0.212 | 0.66 | 0.33 – 1.30 |
| 3 | Т/Т | 0.040 | 0.044 | 0.91 | 0.25 – 3.31 |

Для гетерозиготного генотипа С/Т была отмечена обратная ситуация, при которой выявляемость гетерозиготного генотипического варианта полиморфизма rs1801197 гена CALCR незначимо чаще была выявлена у условно-здоровых лиц (OR=0.66; 95% CI: 0.33 – 1.30) (смотрите Таблицу 3.29). Так в основной группе больных с остеоартритом без остеопороза частота выявления гетерозиготного генотипа С/Т была равна 0,15, а среди условно-здоровых лиц – 0,21, что в 1,4 раза превышало показатели распространенности среди пациентов с исследуемой патологией.

Крайне несущественное отличие было обнаружено при изучении распределения гомозиготного варианта генотипа Т/Т, который незначимо чаще был выявлен среди условно-здоровых лиц в группе контроля (OR=0.91; 95% CI: 0.25 – 3.31) (смотрите Таблицу 3,30). Так выявляемость гомозиготного генотипа Т/Т составляла 90,9% от частоты его обнаружения среди условно-здоровых лиц, что было на 9,1% ниже, чем в группе контроля.

Из вышеописанного следует, что сравнение распределения частот генотипических вариантов полиморфизма rs1801197 гена CALCRв зависимости от стадии аномалий сосудов головного мозга, не выявило значимой ассоциации данного полиморфизма с остеоартритом (χ2=1.53; p=0.47), который не сопровождался остеопорозом (смотрите Таблицу 3.29).

В таблице 3.30 представлено распределение генотипов согласно доминантной модели наследования.

Анализ частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCRпоказал, что дикий гомозиготный генотип C/C крайне незначимо (χ2=0.02; p=0.89) чаще встречался в основной 1а подгруппе больных с остеоартрозом без остеопороза, чем в группе контроля среди условно-здоровых лиц, находясь практически на одном уровне в обеих группах, составляя 96.0% против 95.6%, соответственно (χ2=0.02; Р=0.89; OR=1.10; 95% CI 0.30 – 4.00) (смотрите Таблицу 3.30).

При изучении совокупной выявляемости генотипов С/Т+Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR было также обнаружено, что частота их выявления среди больных с остеоартритом без остеопороза и среди условно-здоровых лиц находилась практически на одном уровне, не имея значимых отличий. В данном случае можно было лишь отметить незначимое преобладание суммарной распространенности данных генотипов среди условно-здоровых лиц в группе контроля, относительно 1а подгруппы (смотрите Таблицу 3.24). Так в основной и контрольной группах частота обнаружения генотипов С/Т+Т/Т составила 0.040 и 0.044 соответственно (χ2=0.02; Р=0.89; OR=0.91; 95% CI 0.25 – 3.31) (смотрите Таблицу 3.30).

Таблица 3.30 .

Распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1а-подгруппе пациентов с остеоартритом без остеопороза и контрольной группах, согласнодоминантной модели наследования

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1а) Остеоартрит без остеопороза  (n = 100) | Контрольная группа  (n =137) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | Генотип С/С | 0.960 | 0.956 | 0.02 | 0.89 | 1.10 | 0.30 – 4.00 |
| 2 | Генотип  С/Т+Т/Т | 0.040 | 0.044 | 0.91 | 0.25 – 3.31 |

В ходе проведенного исследования также был анализ встречаемости гомо-и гетерозгенотипов С/С+С/Т и генотипа Т/Т. (смотрите Таблицу 3.31).

Представленное в таблице 3.31. распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR не указывает на наличие статистически значимых отличий (χ2=1,41; p=0,24). Так частота совокупной распространенности генотипов С/С+С/Т показывает, что среди пациентов с остеоартритом без остеопороза они были выявлены незначимо чаще, чем среди условно-здоровых больных и они были распределены как 0.810 и 0.745 соответственно (χ2=1.41; Р=0.24; OR=1.46; 95% CI 0.78 – 2.75) (смотрите Таблицу 3.31). В то же время для генотипа Т/Т частота выявления была незначимо выше в группе контроля, составляя 0.255 среди условно-здоровых лиц, на 25,5% превышая показатель выявляемости данного генотипа среди пациентов с изучаемой патологией в 1а подгруппе, где он был равен 0.190 (χ2=1.41; Р=0.24; OR=0.68; 95% CI 0.36 – 1.28) (смотрите Таблицу 3.31).

Таблица 3.31.

Распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1а-подгруппе пациентов с остеоартритом без остеопороза и контрольной группах, согласнорецессивной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1а) Остеоартроз без остеопороза  (n = 100) | 2)Контрольная группа  (n =137) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | С/С+С/Т | 0.810 | 0.745 | 1.41 | 0.24 | 1.46 | 0.78 – 2.75 |
| 2 | Т/Т | 0.190 | 0.255 | 0.68 | 0.36 – 1.28 |

Таким образом, исследования связи изучаемого полиморфизма rs1801197 гена CALCR в подгруппах больных показало наличие незначимых различий в распределении для всех исследованных генотипических вариантов, причем не только для С/С, С/Т и Т/Т, но также и при изучении совокупного распределения генов С/Т+Т/Т и С/С+С/Т (p>0,05) .

Далее представлено распределение частот алллелй и генотипов в группах пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом и контроля (смотрите Рисунок 3.13 и 3.14).

Рис. 3.13 Частота распределения аллелей С и Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR в группах пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом и контроля

Рис. 3.14. Частота распределения генотипов С/С, С/Т и Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR в группах пациентов с остеоартритом в сочетании с сопутствующим остеопорозом и контроля

Сравнение аллелей полиморфизма rs1801197 гена CALCR в исследованных группах больных с остеоартритом на фоне остеопороза и контроля продемонстрировало следующие результаты (смотрите Таблицу 3.32). Так, в обеих исследованных группах преобладала дикая аллель полиморфного варианта (rs1801197) гена CALCR, частота которой колебалась от 76,6% в основной группе больных 1б подгруппы, до 85,0% в группе контроля.

Проведенное сравнение частот распространенности аллелей С и Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1б подгруппе и группе контроля показало, что выявленные различия не были статистически значимыми, однако были близки к уровню статической значимости (χ2=3.51; p=0.06; OR= 0.58; 95% CI: 0.32 – 1.03) (смотрите Таблицу 3.32).

Таблица 3.32.

Распределение аллелей полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1б-подгруппе пациентов с остеоартритом с остеопорозом и в контрольной группах, согласно общей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Аллели | 1б) Остеоартрит с остеопорозом  (n = 47) | 2) Контрольная группа  (n = 137) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | С | 0.766 | 0.850 | 3.51 | 0.06 | 0.58 | 0.32 – 1.03 |
| 2 | T | 0.234 | 0.150 | 1.74 | 0.97 – 3.11 |

Функционально-неблагоприятная доминантная аллель Т была выявлена с меньшей частотой чем дикий вариант, распределяясь в группе пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом и среди условно-здоровых лиц как 23,4% и 15,0%. При этом различия в распределении аллеля Т также не были статистически значимыми (χ2=3.51; p=0.06; OR= 1.74; 95% CI: 0.97 – 3.11) (смотрите Таблицу 3.32).

Проведенное сравнительное исследование распространенности генотипов полиморфного локуса rs1801197 гена CALCR в 1б подгруппе и группе контроля показало, что распределение частот их выявления соответсвтевало равновесию Харди-Вайнберга (χ2=) (смотрите Таблицу 3.33).

Полученные результаты показали, что генотип С/С в основной группе встречался реже, чем в группе контроля. При этом, статистически значимых отличий не обнаружено. Так, среди больных с остеоартритом в сочетании с остеопорозом распространенность генотипа С/С была на 20% ниже (χ2=3.76; p=0.15; OR= 0.51; 95% CI: 0.25–1.02). Генотип С/Т в 1б подгруппе встречался на 37,65% чаще, чем в популяционной группе (χ2=3,76; p=0,15; OR= 1,92; 95% CI: 0.93 – 3.99), как и генотип Т/Т частота выявления которого была выше среди пациентов с остеоартритом на фоне остеопороза на 31,25% (χ2=3.76; p=0.15; OR= 1.49; 95% CI: 0.36 – 6.20) (смотрите Таблицу 3.33).

Таблица 3.33.

Распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1б-подгруппе пациентов с остеоартритом с остеопорозом и в контрольной группах, согласнообщей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 2)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1б). Остеоартрит с остеопорозом,  n = 47 | 2) Контрольная группа,  n = 137 | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | С/С | 0.596 | 0.745 | 3.76 | 0.15 | 0.51 | 0.25 – 1.02 |
| 2 | С/Т | 0.340 | 0.212 | 1.92 | 0.93 – 3.99 |
| 3 | Т/Т | 0.064 | 0.044 | 1.49 | 0.36 – 6.20 |

Далее изложены результаты анализа, различий в частоте совокупного распределения генотипов С/Т+Т/Т и генотипа С/С полиморфного варианта rs1801197 гена CALCR во 1б-подгруппе пациентов с остеоартротом и остеопорозом и в группе контроля (смотрите Таблицу 3.34).

Таблица 3.34.

Распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1б-подгруппе пациентов с остеоартритом с остеопорозом и в контрольной группах, согласнодоминантной модели наследования

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1б) Остеоартрит с остеопорозом  (n = 47) | 2) Контрольная группа  (n =137) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | С/С | 0.596 | 0.745 | 3.74 | 0.05 | 0.51 | 0.25 – 1.02 |
| 2 | С/Т+Т/Т | 0.404 | 0.255 | 1.98 | 0.98 – 3.97 |

Сравнительный анализ 1б подгруппы пациентов и группы контроля показал наличие различий в распределении частот генотипа С/С и совокупной выявляемости генотипов С/Т+Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR. Однако данные различия не были статистически значимыми (смотрите Таблицу 3.28). Так, если генотип С/С встречался в основной группе на 20% реже, чем в популяционной (χ2=3.74; p=0.05; OR= 0.51; 95% CI: 0.25 – 1.02).

Исследование частот генотипов С/Т+Т/Т, относительно частоты выявляемости С/С-генотипа по полиморфному варианту rs1801197 гена CALCR для больных с остеоартритом на фоне остеопороза показало увеличение риска данного заболевания связанного с генотипами С/Т+Т/Т, которое, при этом не являлось статистически значимым (χ2=3.74; p=0.05; OR= 1.98; 95% CI: 0.98 – 3.97) хотя значения критериев значимости находились у границ статистической достоверности (смотрите Таблицу 3.34).

Сравнительное исследование совместного распределения полиморфизма rs1801197 гена CALCR по рецессивной модели наследования выявило определенные различия (смотрите Таблицу 3.35).

Таблица 3.35.

Распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1б-подгруппе пациентов с остеоартритом с остеопорозом и в контрольной группах, согласнорецессивной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Остеоартрит с остеопорозом  (n = 47) | Контрольная группа  (n =137) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | Генотип С/С+С/Т | 0.936 | 0.956 | 0.30 | 0.58 | 0.67 | 0.16 – 2.80 |
| 2 | Генотип Т/Т | 0.064 | 0.044 | 1.49 | 0.36 – 6.20 |

Частота выявления генотипов С/С+С/Т варьировалась крайне несущественно, находясь практически на одном уровне. Так, у пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом совокупная выявляемость генотипов С/С+С/Т была всего лишь на 2,1% ниже, чем у условно-здоровых лиц (χ2=0.30; p=0.58; OR= 0.67; 95% CI: 0.16 – 2.80). При этом, генотип Т/Т был выявлен на 31,25% чаще в основной 1б подгруппе, по сравнению с популяционной группой (χ2=0.30; p=0.58; OR= 1.49; 95% CI: 0.36 – 6.20) (смотрите Таблицу 3.35).

Как видно, из анализа полученных результатов нами не были получены статистически значимые различия в распределении частот генотипов С/С+С/Ти генотипа Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCRв исследованных группах пациентов и контроля(χ2=0.30; р=0.58) (смотрите Таблицу 3.35).

На следующем этапе был проведен анализ ассоциаций аллелей и генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR с риском развития остеоартроза. Частоты встречаемости аллельных и генотипических вариантов полиморфного маркера rs1801197 гена CALCR среди всей когорты пациентов с остеоартритом распределенных в 1а и 1б подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия ост группы контроля, приведены на рисунках 3.15 и 3.16.

Рис. 3.15 Частота распределения аллелей С и Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR в группах пациентов с остеоартритом без и с сопутствующего остеопороза

Таким образом, полученные данные могут указывать о предрасполагающей роли полиморфизма rs1801197 гена CALCRк развитию остеопороза на фоне остеоартрита.

Далее, на основе полученных результатов частот выявления аллелей полиморфизмом rs1801197 гена CALCR был проведен анализ распределения между и риском развития остеоартрита в сочетании с остеопорозом в исследуемой выборке.

Рис. 3.16 Частота распределения генотипов С/С, С/Т и Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR в группах пациентов с остеоартритом без и с сопутствующего остеопороза

Так. было отмечено превальирование дикого аллеля С в обеих подгруппах со статистически незначимым преобладанием в 1а подгруппе пациентов с остеоартритом и без остеопороза (χ2=6,99; p=0,008; OR=2,35; 95% CI: 1,23 – 4,48). При этом в 1а подгруппе аллель С была выявлена в 1,16 раза (на 11,9%) чаще. В то же встречаемость неблагоприятного аллеля Т в 1б подгруппе среди пациентов с остеоартритом протекающим на фоне остеопороза вдвое превосходила частоту его выявления среди больных у которых основная патология - остеоартрит не сопровождался остеопорозом (χ2=6.99; p=0.008; OR=0.43, 95% CI: 0.22 – 0.81), несмотря на отсутствие статистической значимости данных изменений (смотрите Таблицу 3.36).

Таким образом, несмотря на то, что представленные в таблице 3.36 результаты анализа полученных результатов свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий, тем не менее, указывают на наличие статистически значимого преобладания неблагоприятного аллеля Т среди пациентов с остеоартрозом на фоне остеопороза.

Таблица 3.36.

Распределение аллелей полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1б-подгруппе пациентов с остеоартрит с остеопорозом и в контрольной группах, согласнообщей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Аллели | Остеоартрит | | χ2 | p | OR | |
| 1а) без остеопороза  (n = 100) | 1б) с остеопорозом  (n = 47) | знач. | 95% CI |
| 1 | С | 0.885 | 0.766 | 6.99 | 0.008 | 2.35 | 1.23 – 4.48 |
| 2 | T | 0.115 | 0.234 | 0.43 | 0.22 – 0.81 |

Далее представлены результаты сравнительного анализа распространенности гомозиготного генотипа С/С и гетерозиготного генотипа С/Т полиморфного локуса rs1801197 гена CALCR в 1а и 1б в подгруппах (смотрите Таблицу 3.37).

Так, было показано что гомозиготный благоприятный генотип С/С и гетерозиготный генотипа С/Т, а также гомозиготный неблагоприятный генотип Т/Т были распределены среди больных с остеоартритом без сопутствующего остеопороза как: С/Т=0,81, С/Т=0,15 и Т/Т=0.04, а среди пациентов у которых остеоартрит протекал на фоне остеопороза следующим образом: С/Т=0,60, С/Т=0.34 и Т/Т=0.064.

Таблица 3.37.

Распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1б-подгруппе пациентов с остеоартрит с остеопорозом и в контрольной группах, согласнообщей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 2)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Остеоартрит | | χ2 | p | OR | |
| 1а) без остеопороза (n = 100) | 1б) с остеопорозом  (n = 47) | знач. | 95% CI |
| 1 | С/С | 0.810 | 0.596 | 7.86 | 0.02 | 2.89 | 1.34 – 6.23 |
| 2 | С/Т | 0.150 | 0.340 | 0.34 | 0.15 – 0.77 |
| 3 | Т/Т | 0.040 | 0.064 | 0.61 | 0.13 – 2.85 |

Представленные результаты демонстрируют преобладание распространенности генотипа С/С в обеих рассматриваемыех подгруппах больных, однако среди пациентов у которых остеоартрит не сопровождался остеопорозом генотип С/С встречался в 1,36 раза чаще, чем среди тех больных у которых остеоартрит диагносцировался на фоне остеопороза (χ2=7.86; p=0.02; OR=2.89; 95% CI: 1.34 – 6.23).

При этом, исследование частоты распределения генотипа С/Т показало статистически значимое преобладание его распространенности в 1б подгруппе, среди больных с остеоартритом без остеопороза (смотрите Таблицу 3.31). Так, генотип С/Т в 1б в подгруппе встречался в 2,27 раза значимо чаще, чем среди пациентов 1а подгруппы у которых остеоартрит не сопровождался остеопорозом. (χ2=7.86; p=0.02; OR=0.34; 95% CI: 0.15 – 0.77).

Сопоставление частот обнаружения генотипа Т/Т показало его менее существенное превальирование в 1б-подгруппе, среди пациентов с остеоартритом и остеопорозом. Так частота выявления генотипа Т/Т была статистически незначимо в 1,6 раза выше среди пациентов у которых остеоартрит не сопровождался остеопорозом (OR=0.61; 95% CI: 0.13 – 2.85).

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что генотип С/С можно считать имеющим неблагоприятное, а генотип С/Т напротив – протективное значение, по отношению к остеопорозу.

В ходе проведенного исследования был проведен сравнительный анализ распределения гомозиготного генотипа С/С и генотипов С/Т+Т/Т (смотрите Таблицу 3.38). Генотипы С/С и генотипы С/Т+Т/Т были распределены в 1а- и 1б-подгруппах как 0,960/0,936 и 0,040/0,064.

Таблица 3.38.

Распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1б-подгруппе пациентов с остеоартритом с остеопорозом и в контрольной группах, согласнодоминантной модели наследования

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Остеоартрит | | χ2 | p | OR | |
| 1а) без остеопороза  (n = 100) | 1б) с остеопорозом  (n = 47) | знач. | 95% CI |
| 1 | С/С | 0.960 | 0.936 | 0.40 | 0.53 | 1.64 | 0.35 – 7.62 |
| 2 | С/Т+Т/Т | 0.040 | 0.064 | 0.61 | 0.13 – 2.85 |

Выявлено, что по распространенности генотип С/С преобладал как среди больных с остеартритом в сочетании с остеопорозом, так и без сопутствующей патологии. При этом, генотип С/С был незначимо (на 2,4%) чаще выявлен у больных 1а подгруппы, у которых остеоартрит не сопровождался остеопорозом (χ2=0.40; p=0.53; OR=1.64; 95% CI: 0.35 – 7.62) (смотрите Таблицу 3.38).

Между группой больных с остеоартритом и пациентов, у которых остеоартроз развился на фоне остеопороза были незначимые отличия в суммарном распределении генотипов С/Т+Т/Т. При этом, можно было отметить тенденцию к незначимому повышению частоты встречаемости генотипов С/Т+Т/Т среди больных 1б подгруппы, которая в 1,6 раза превосходила значение данного показателя в 1а подгруппе (χ2=0.40; p=0.53; OR=1.64; 95% CI: 0.35 – 7.62) (смотрите Таблицу 3.38).

Таким образом значимых различий в распределении генотипа С/С и суммарном распределении генотипов С/Т+Т/Т среди больных с остеоартритом на фоне остеопороза и пациентов с остеоартритом без сопровождающего его остеопороза не обнаружено (χ2=0.40; p=0.53) (смотрите Таблицу 3.38).

Далее был проведен анализ распространенности частот генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR по рецессивной модели наследования. По частотам суммарного распределения генотипов С/С+С/Т и распространенности генотипа Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR найдены определенные отличия (χ2=7.66; p=0.006) (смотрите Таблицу 3.39).

Таблица 3.39.

Распределение генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR в 1б-подгруппе пациентов с остеоартритом с остеопорозом и в контрольной группах, согласнорецессивной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Остеоартрит: | | χ2 | p | OR | |
| 1а) без остеопороза  (n = 100) | 1б) с остеопорозом  (n = 47) | знач. | 95% CI |
| 1 | С/С+С/Т | 0.810 | 0.596 | 7.66 | 0.006 | 2.89 | 1.34 – 6.23 |
| 2 | Т/Т | 0.190 | 0.404 | 0.35 | 0.16 – 0.74 |

Обнаруженное в подгруппе 1а преобладание совокупной выявляемости генотипов С/С+С/Т среди пациентов с остеоартритом, которое было в 1,36 раза или на 21,4% выше чем среди больных 1б подгруппы, у которых остеоартрит развивался на фоне остеопороза (χ2=7.66; p=0.006; OR=2.89; 95% CI: 1.34 – 6.23) (смотрите Таблицу 3.39).

При изучении распределения неблагоприятного гомозиготного генотипа Т/Т можно отметить обратную тенденцию, когда у пациентов с остеоартритом на фоне остеопороза была отмечена более высокая частота его обнаружения, чем среди пациентов с остеопорозом (χ2=7.66; p=0.006; OR=0.35; 95% CI: 0.16 – 0.74) (смотрите Таблицу 3.39).

При этом, следует отметить преобладание сочетанных генотипов С/С+С/Т, по сравнению с частотой выявления неблагоприятного гомозиготного генотипа Т/Т. Причем, если в 1а подгруппе у больных с остеоартритом без сопутствующего остеопороза данное различие было весьма выражено и суммарная выявляемость генотипов С/С+С/Т была выше, чем генотипа Т/Т в 4,3 раза, то среди больных с остеоартритом в сочетании с остеопорозом данное различие было не столь выражено и составило всего лишь 1,48 раза. По-видимому, это было связано с увеличением распространенности неблагоприятного генотипа Т/Т коррелирующим с уменьшением частоты выявления сочетанных генотипов С/С+С/Т.

Таким образом в ходе сравнения суммарной распространенности генотипов С/С+С/Т и частоты выявления гомозиготного неблагоприятного генотипа Т/Т были получены интересные результаты (смотрите Таблицу 3.39).

**§3.1.3. Исследование распределения полиморфизма rs731236 гена VDR**

Проведенные исследования полиморного локуса T/t гена VDR позволившие оценить значение полиморфного локуса в развитии остеоартрита в сочетании с остеопорозом выявило следующие значения распределения аллелей и генотипов среди пациентов в основной и популяционной группах. В частности была исследована основная группа, состоящая из 147 человек, в частности, среди пациентов 1а-подгруппы, у которых был выявлен остеоартрит без остеопороза (n=100), 1б-подгруппы – остеоартрит в сочетании с остеопорозом (n=47) и среди условно-здоровых лиц (n=137), составивших контрольную группу.

Рис. 3.17. Частота распределения аллелей T и t полиморфизма Rs731236 гена VDR в группах пациентов и контроля

В таблице 3.40 представлено распределение аллелей полиморфизма rs731236 гена VDR среди пациентов основной группы согласно общей модели наследования, не выявившее статистически значимых отличий между их встречаемостью в основной и контрольной группах (χ2=0.29; p=0.59). Сравнительный анализ показал, что различия в распределении аллеля T незначимы, и частота его выявления в контрольной группе статистически незначимо превосходила частоту обнаружения в основной группе (OR=0.88; 95% CI: 0.54 – 1.42).

Рис. 3.18. Частота распределения генотипов T/T, T/t и t/t полиморфизма rs731236 гена VDR в группах пациентов и контроля (%)

Таблица 3.40 .

Распределение аллелей полиморфизма rs731236 гена VDR в основной и в контрольной группах, согласнообщей модели наследования

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Аллели | Основная группа  (n = 147) | Контрольная группа  (n = 69) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T | 0.752 | 0.775 | 0.29 | 0.59 | 0.88 | 0.54 – 1.42 |
| 2 | t | 0.248 | 0.225 | 1.14 | 0.71 – 1.84 |

Частота выявления аллеля t полиморфизма rs731236 гена VDR среди больных остеоартритом в основной группе была статистически незначимо выше, чем среди условно-здоровых лиц в популяционной группе (OR=1.14; 95% CI: 0.71 – 1.84) (смотрите Таблицу 3.40).

При сравнении частот распределения генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в основной и контрольной группе были установлены определенные различия, которые, однако, не были статистически значимыми (χ2=0.51; p=0.77) (смотрите Таблицу 3.41).

Таблица 3.41.

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в основной и в контрольной группах, согласнообщей модели наследования

(тест хи-квадрат, df = 2)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Основная группа  (n = 147) | Контрольная группа  (n = 67) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| **1** | T/T | 0.571 | 0.594 | 0.51 | 0.77 | 0.91 | 0.51 – 1.63 |
| **2** | T/t | 0.361 | 0.362 | 0.99 | 0.55 – 1.80 |
| **3** | t/t | 0.068 | 0.043 | 1.61 | 0.43 – 6.03 |

Так, если встречаемость генотипа T/T была крайне несущественно – всего в 1,04 раза и статистически незначимо выше среди обследованых представителей популяционной группы, относительно пациентов основной группы (OR=0,91; 95% CI: 0,51 – 1,63) (смотрите Таблицу 3.41).

Частоты встречаемости гетерозиготного генотипа T/t полиморфизма гена VDR в основной и контрольной группах имели статистически незначимые и еще менее выраженные различия, находясь практически на одном уровне, с незначительным превальированием в контрольной группе (OR=0.99; 95% CI: 0.55 – 1.80). Гомозиготный генотип t/t, полиморфного локуса гена VDR в отличие от двух описанных выше генотипов (T/T и T/t) статистически незначимо преобладал, среди больных остеоартритом основной группы (OR=1.61; 95% CI: 0.43 – 6.03) (смотрите Таблицу 3.41)

В таблице 3.36 представлены частоты распределения генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в соответствии с доминантной моделью наследования. Представленные данные свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий (χ2=0,10; p=0,75).

Частота дикого гомозиготного генотипа T/T незначимо преобладала над суммарной частотой выявляемости генотипов T/t+t/t в 1,33 раза в основной и в 1,46 раз в контрольной группах соответсвенно.

При этом, как уже было упомянуто выше, гомозиготный генотип T/T чаще выстречался среди условно-здоровых лиц, чем в популяционной группе (OR=0,91; 95% CI: 0,51 – 1,63) (смотрите Таблицу 3.42).

Таблица 3.42.

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в основной и в контрольной группах, согласно доминантной модели наследования

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Основная группа  (n = 147) | Контрольная группа  (n =69) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T/T | 0,571 | 0,594 | 0,10 | 0,75 | 0,91 | 0,51 – 1,63 |
| 2 | T/t+t/t | 0,429 | 0,406 | 1,10 | 0,61 – 1,96 |

Совокупная частиота выявления генотипов T/t+t/t, напротив была незначимо в 1,06 раза выше среди пациентов с остеоартритом (OR=1.10; 95% CI: 0.61 – 1.96) (смотрите Таблицу 3.42).

Далее в таблице 3.43 представлены частоты распределения генотипов полиморфного локуса T/t гена VDR согласно рецессивной модели наследования. Проанализированные данные свидетельствуют о незначимости различий в распределении представленных значений (χ2=0.50; p=0.48). Так, суммарная частота выявления генотипов T/T+T/t превосходила частоты выявления гомозиготного генотипа t/t.

Таблица 3.43.

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в основной и в контрольной группах, согласно рецессивной модели наследования

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Основная группа  (n = 147) | Контрольная группа  (n =69) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T/T+T/t | 0.932 | 0.957 | 0.50 | 0.48 | 0.62 | 0.17 – 2.34 |
| 2 | t/t | 0.068 | 0.043 | 1.61 | 0.43 – 6.03 |

При этом, совокупная частота выявления генотипов T/T+T/t среди условно-здоровых лиц была незначимовыше, чем среди пациентов контрольной группы, превосходя их встречаемость всего лищь в 1,03 раза, (OR=0,62; 95% CI: 0,17 – 2,34) (смотрите Таблицу 3.43).

Рис. 3.19. Частота распределения аллелей T и t полиморфизма rs731236 гена VDR среди пациентов с остеоартритом без остеопороза в 1а-подгруппе и среди условно-здоровых лиц в группе контроля

Частота выявления генотипа t/t в основной группе статистически незначимо, в 1,58 раза, превосходила частоту его обнаружения в группе контроля (OR=1,61; 95% CI: 0,43 – 6,03) (смотрите Таблицу 3.43).

Далее представлены частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR среди больных с остеоартритом без остеопороза в 1а-подгруппе и среди условно-здоровых лиц в популяционной группе (смотрите Рисунок 3.43).

Соотношение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в 1а-подгруппе и контрольной группах было следующим: T/T=59,0/59,5, T/t =36,0/36,2, t/t =5,0/4,3. При этом среди пациентов с остеоартритом и без сопутствующего остеопороза генотип T/T был выявлен в 1,64 раза, а по сравнению с генотипом t/t в 11,80 раза чаще, а среди условно-здоровых лиц частота выявления генотипа T/T была выше, относительно частот обнаружения генотипов T/t, t/t в 1,64 и 13,83 раза соответственно. При этом в 1а-подгруппе гетерозиготный генотип T/t был обнаружен в 7,2 раза чаще гомозиготного генотипа t/t, а в контрольной группе в 8,42 раза соответственно.

Рис. 3.20 Частота распределения генотипов T/T, T/t и t/t полиморфизма rs731236 гена VDR среди пациентов с остеоартритом без остеопороза в 1а-подгруппе и среди условно-здоровых лиц в группе контроля

Далее в таблице 3.44 представлено распределение частот аллелей полиморфизма rs731236 гена VDR общей модели наследования среди пациентов с остеоартрозом без остеопороза и среди условно-здоровых лиц. Обнаруженные различия в распределении аллелей в обеих группах не были статистически-значимы (χ2=0,01; p=0,91).

Таблица 3.44.

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в 1а-подгруппе пациентов с остеоартритом без остеопороза и в контрольной группах, согласно общей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Аллели | 1а) Остеоартрит без остеопороза,  n = 100 | Контрольная группа,  n = 69 | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T | 0.770 | 0.775 | 0.01 | 0.91 | 0.97 | 0.58 – 1.63 |
| 2 | t | 0.230 | 0.225 | 1.03 | 0.61 – 1.73 |

В обеих исследуемых группах было отмечено превалирование частоты выявления аллеля T. При этом в подгруппе сравнительный анализ не выявил значимых отличий в частотах выявления исследуемых генотипов между 1а-подгруппой и популяционной подгруппой.

В таблице 3.44 отображены результаты анализа распределения аллелей T и t полиморфизма T/t гена VDR среди пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом и среди условно-здоровых лиц согласно общей модели наследования. Проведенный анализ продемонстрировал отсутствие статистически-значимых отличий (смотрите Таблицу 3.44).

Доля условно-здоровых лиц с выявленным аллелем T статистически-незначимо превышала долю больных с остеоартритом без сопутствующего остеопороза, у которых также был выявлен данный аллель, находясь с ней практически на одном уровне (OR=0.97; 95% CI: 0.58 – 1.63)

В отличие от предыдущего соотношения частота выявления аллеля t была статистически-незначимо выше среди пациентов 1а-подгруппы, по сравнению с условно-здоровыми лицами из популяционной группы. Данное различие также было крайне несущественно и частоты выявления данного аллеля находились практически на одном уровне (OR=1.03; 95% CI: 0.61 – 1.73) (смотрите Таблицу 3.44).

В таблице 3.45 представлены результаты анализа распределения генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR среди пациентов с остеоартритом без сопутствующего остеопороза и среди условно-здоровых лиц, показавшего незначимость выявленных различий (χ2=0.04; p=0.98).

Частота выявляемости генотипа T/T преобладала, по сравнению с частотами обнаружения генотипов T/t и t/t как в 1а-подгруппе, так и в группе контроля. При этом, частота выявления генотипа T/T среди условно-здоровых лиц незначимо превалировала, по сравнению с пациентами с остеоартритом без остеопороза, находясь со значениями выявляемости в популяционной группе практически на одном уровне (OR=0.98; 95% CI: 0.53 – 1.83).

Аналогичная картина была обнаружена при анализе распределения гетерозиготного генотипа T/t. Так, было установлено, что доля условно-здоровых лиц с выявленным генотипом T/t незначимо превышала долю пациентов 1а-подгруппы с у которых был выявлен данный генотип (OR=0.99; 95% CI: 0.52 – 1.87).

Анализ частоты выявления гомозиготного генотипа t/t показал статистически-незначимое преобладание данного генотипа среди пациентов 1а-подгруппы, по сравнению с условно-здоровыми обследованными лицамив популяционной группе (OR=1.16; 95% CI: 0.27 – 5.01) (смотрите Таблицу 3.45)

Таблица 3.45 .

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в 1а-подгруппе пациентов с остеоартритом без остеопороза и в контрольной группах, согласнообщей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 2)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1а) Остеоартрит без остеопороза  (n = 100) | Контрольная группа  (n = 67) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T/T | 0.590 | 0.594 | 0.04 | 0.98 | 0.98 | 0.53 – 1.83 |
| 2 | T/t | 0.360 | 0.362 | 0.99 | 0.52 – 1.87 |
| 3 | t/t | 0.050 | 0.043 | 1.16 | 0.27 – 5.01 |

Далее представлены результаты анализа распределения генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR согласно доминантной моделью наследования, который не выявил статистически значимых различий в распределении между 1а-подгруппой и контрольной группой (χ2=0.00; p=0.96).

Частота выявления генотипа T/T преобладала по сравнению с совокупной частотой обнаружения генотипов T/t+t/t в исследуемых 1а-подгруппе и популяционной группе.

Частота выявления генотипа T/T среди условно-здоровых была выявлена незначимо чаще, по сравнению со значениями выявляемости данного генотипа среди пациентов с остеоартритом, без сопутствующего остеопороза. При этом, значения доли пациентов 1а-подгруппы и условно-здоровых лиц в контрольной группе находились примерно на одном уровне (OR=0,98; 95% CI: 0,53 – 1,83).

Таблица 3.46.

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в 1а-подгруппе пациентов с остеоартритом без остеопороза и в контрольной группах, согласнодоминантной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1а) Остеоартрит без остеопороза (n = 100) | Контрольная группа  (n =69) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T/T | 0.590 | 0.594 | 0.00 | 0.96 | 0.98 | 0.53 – 1.83 |
| 2 | T/t+t/t | 0.410 | 0.406 | 1.02 | 0.55 – 1.90 |

Суммарная частота выявления генотипов T/t+t/t также не имела существенных отличий в ее значениях между 1а-подгруппой и контрольной группой (OR=1.02; 95% CI: 0.55 – 1.90).

Изложенные в таблице 3.47 результаты анализа распределения генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR согласно рецессивной модели наследования демонстрируют отсутствие статистически-значимых отличий между суммарной частотой выявления генотипов T/T+T/t и гомозиготным неблагоприятным генотипом t/t среди больных с остеоартритом без сопутствующего остеопороза и в контрольной группе (χ2=0.03; p=0.87).

Таблица 3.47.

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в 1а-подгруппе пациентов с остеоартритом без остеопороза и в контрольной группах, согласнорецессивной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1а) Остеоартрит без остеопороза (n = 100) | Контрольная группа  (n =69) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T/T+T/t | 0.950 | 0.957 | 0.04 | 0.84 | 0.86 | 0.20 – 3.74 |
| 2 | t/t | 0.050 | 0.043 | 1.16 | 0.27 – 5.01 |

Среди рассмотренных частот выявления генотипов преобладала совокупная частота выявления дикого гомозиготного и гетерозиготного генотипов T/T+T/t, по сравнению с распределением гомозиготного генотипа t/t.

В ходе анализа распределения совокупной встречаемости генотипов T/T+T/t среди условно-здоровых лиц, относительно пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом можно было наблюдать крайне незначительное и статистически-незначимое превалирование (OR=0.86; 95% CI: 0.20 – 3.74).

Исследование распределения гомозиготного генотипа t/t также не выявило значимых отличий в распределении данного генотипа между больными с остеоартритом без сопутствующего остеопороза и условно-здоровыми лицами с наличием незначимого преобладания среди пациентов 1а-подгруппы (OR=1,16; 95% CI: 0,27 – 5,01).

Далее представлены результаты исследования распределения аллель и генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR среди больных с остеоартритом и остеопорозом, а также среди условно-здоровых лиц.

Рис. 3.21. Частота распределения аллелей T и t полиморфизма rs731236 гена VDR среди пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом в 1б-подгруппе и среди условно-здоровых лиц в группе контроля

Далее представлены результаты сравнительного анализа распределения полиморфизма rs731236 гена VDR проведенного среди пациентов 1а-подгруппы и среди условно-здоровых лиц, который не обнаружил наличие статистически-значимых различий (χ2=1.17; p=0.28) (смотрите Таблицу 3.48).

Рис. 3.22. Частота распределения генотипов T/T, T/t и t/t полиморфизма rs731236 гена VDR среди пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом в 1б-подгруппе и среди условно-здоровых лиц в группе контроля

При этом, частота выявления аллеля T незначимо статистически-незначимо в 1,09 раза, преобладала в контрольной выборке среди условно-здоровых лиц, по сравнению с больными с остеоартритом в сочетании с остеопрозом (OR=0.72; 95% CI: 0.39 – 1.31) (смотрите Таблицу 3.48).

Таблица 3.48.

Распределение аллелей полиморфизма rs731236 гена VDR в 1б-подгруппе пациентов с остеоартритом с остеопорозом и в контрольной группах, согласнообщей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Аллели | 1б) Остеоартрит с остеопорозом (n = 47) | Контрольная группа  (n = 69) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T | 0.713 | 0.775 | 1.17 | 0.28 | 0.72 | 0.39 – 1.31 |
| 2 | t | 0.287 | 0.225 | 1.39 | 0.76 – 2.53 |

Аллель t, при этом была выявлена в 1,28 раза незначимо чаще, среди пациентов 1б-подгруппы, по сравнению с популяционной выборкой (OR=1.39; 95% CI: 0.76 – 2.53) (смотрите Таблицу 3.48).

В таблице 3.49 представлены результаты анализа распределения генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR согласно общей модели наследования. Проведенный анализ не выявил значимых различий во встречаемости генотипов исследуемого полиморфного локуса гена VDR (χ2=1,79; p=0,41).

Таблица 3.49.

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в 1б-подгруппе пациентов с остеоартритом с остеопорозом и в контрольной группах, согласнообщей модели наследования(тест хи-квадрат, df = 2)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1б) Остеоартрит с остеопорозом (n = 47) | Контрольная группа  (n = 67) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T/T | 0.532 | 0.594 | 1.79 | 0.41 | 0.78 | 0.37 – 1.64 |
| 2 | T/t | 0.362 | 0.362 | 1.00 | 0.46 – 2.16 |
| 3 | t/t | 0.106 | 0.043 | 2.62 | 0.59 – 11.54 |

Частота выявления генотипа T/T в популяционной выборке незначимо, в 1,12 раза, превышала встречаемость данного генотипа среди пациентов 1б-подгруппы (OR=0,78; 95% CI: 0,37 – 1,64).

Доля условно-здоровых лиц с выявленным генотипом T/t не имела отличий от величины доли пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом у которых также был выявлен данный гетерозиготный генотип (OR=1.00; 95% CI: 0.46 – 2.16).

Частота обнаружения генотипа t/t среди больных остеоартритом в сочетании с остеопорозом в 2,47 раза превышала частоту данного генотипа в популяционной выборке (OR=2,62; 95% CI: 0,59 – 11,54).

Далее представлен анализ распределения генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в соответствии с доминантной модулью наследования. Значимых различий в распределении генотипов между больными с остеоартритом в сочетании с остеопорозом и условно-здоровыми лицами выявлено не было (χ2=0,44; p=0,51) (смотрите Таблицу 3.50).

Таблица 3.50.

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в 1б-подгруппе пациентов с остеоартритом с остеопорозом и в контрольной группах, согласнодоминантной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1б) Остеоартрит с остеопорозом, n = 47 | Контрольная группа,  n =69 | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T/T | 0.532 | 0.594 | 0.44 | 0.51 | 0.78 | 0.37 – 1.64 |
| 2 | T/t+t/t | 0.468 | 0.406 | 1.29 | 0.61 – 2.72 |

Частота выявления генотипа T/T в популяционной выборке, статистически-незначимо превалировала над его выявлением в 1а-подгруппе (OR=0,78; 95% CI: 0,37–1,64)

Суммарная частота выявления генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR T/t+t/t в 1б-подгруппе незначимо превышала долю условно-здоровых лиц с совокупным выявлением данных генотипов (OR=1,29; 95% CI: 0,61 – 2,72)

В таблице 3.51 показаны частоты выявления генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR согласно рецессивной модели наследования в 1б-подгруппе и в популяционной выборке (χ2=1,72; p=0,19).

Таблица 3.51.

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в 1б-подгруппе пациентов с остеоартритом с остеопорозом и в контрольной группах, согласнорецессивной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1б) Остеоартрит с остеопорозом (n = 47) | Контрольная группа,  (n =69) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T/T+T/t | 0.894 | 0.957 | 1.72 | 0.19 | 0.38 | 0.09 – 1.68 |
| 2 | t/t | 0.106 | 0.043 | 2.62 | 0.59 – 11.54 |

Суммарная частота выявления частота выявления генотипов T/T+T/t статистически незначимо в 1,07 преобладала в контрольной выборке (OR=0,38; 95% CI: 0,09 – 1,68).

Доля лиц с выявленным генотипом t/t в 2,47 раз статистически незначимо преобладала среди пациентов, у которых остеоартрит сопровождался остеопорозом, по сравнению с контрольной группой (OR=2,62; 95% CI: 0,59 – 11,54) (смотрите Таблицу 3.51).

Проведенные исследования распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса T/t гена VDR показали наличие определенных различий между подгруппами пациентов с остеоартритом без сопровождающего его остеопороза и срели пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом (смотрите Рисунок 3.23 и 3.24).

В таблице 3.52 представлены результаты анализа распределения аллелей полиморфизма rs731236 гена VDR согласно общей модели наследования (χ2=1,12; p=0,29).

Было установлено, что доля больных, у которых был обнаружен только остеоартрит, который не сопровождался остеопорозом с выявленным доминантным аллеллем T статистически-незначимо превышала долю пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом (OR=1.35; 95% CI: 0.77 – 2.35).

Рис. 3.23. Частота распределения аллелей T и t полиморфизма rs731236 гена VDR среди пациентов с остеоартритом без остеопороза в 1а-подгруппе и среди пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом в 1б-подгруппе

Рис. 3.24 Частота распределения (%) генотипов T/T, T/t и t/t полиморфизма rs731236 гена VDR среди пациентов с остеоартритом без остеопороза в 1а-подгруппе и среди пациентов с остеоартритом в сочетании с остеопорозом в 1б-подгруппе

Частота выявления рецессивного аллеля t, статистически-незначимо превалировала среди пациентовс остеоартритом в сочетании с остеопорозом (OR=0.74; 95% CI: 0.43 – 1.29) (смотрите Таблицу 3.52).

Таблица 3.52.

Распределение аллелей полиморфизма rs731236 гена VDR в в 1а- и 1б-подгруппах пациентов с остеоартритом: в сочетании с и без остеопороза группах, согласнообщей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Аллели | Остеоартрит: | | χ2 | p | OR | |
| 1а) без остеопороза,  n = 100 | 1б) с остеопорозом, n = 47 | знач. | 95% CI |
| 1 | T | 0,770 | 0,713 | 1,12 | 0,29 | 1,35 | 0,77 – 2,35 |
| 2 | t | 0,230 | 0,287 | 0,74 | 0,43 – 1,29 |

В таблице 3.47 предоставлены результаты исследования распределения генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в согласно общей модели наследования. В ходе проведенного исследования частот распределения генотипов данного полиморфного локуса значимых различий не обнаружено (χ2=1.68; p=0.43).

Таблица 3.53**.**

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в в 1а- и 1б-подгруппах пациентов с остеоартритом: в сочетании с и без остеопороза группах, согласнообщей модели наследования (тест хи-квадрат, df = 2)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1а) Остеоартрит без остеопороза (n = 100) | 1б) Остеоартрит с остеопорозом (n = 47) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T/T | 0.590 | 0.532 | 1.68 | 0.43 | 1.27 | 0.63 – 2.54 |
| 2 | T/t | 0.360 | 0.362 | 0.99 | 0.48 – 2.04 |
| 3 | t/t | 0.050 | 0.106 | 0.44 | 0.12 – 1.61 |

Частота генотипа доминантного гомозиготного дикого генотипа T/T статистически-незначимо, в 1,11 раза преобладала в группе больных с остеоартритом без остеопороза, по сравнению с пациентами, у которых остеоартрит был обнаружен на фоне остеопороза (OR=1.27; 95% CI: 0.63 – 2.54) (смотрите Таблицу 3.53).

Частоты выявления гетерозиготного генотипа T/t полиморфизма rs731236 гена VDR находились практически на одном уровне, с крайне незначительным и статистически-незначимым преобладанием среди пациентов, с выявленным остеоартритом в сочетании с остеопорозом (OR=0.99; 95% CI: 0.48 – 2.04).

Частота выявления генотипа t/t полиморфного локуса T/t гена VDR более чем двукратно, но, тем не менее, статистически незначимо преобладала в 1б-подгруппе, относительно частоты его обнаружения среди пациентов, у которых был обнаружен только остеоартрит, без сопутствующего остеопороза (OR=0.44; 95% CI: 0.12 – 1.61)

Далее представлены результаты анализа распределения генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR согласно доминантной модели наследования, в ходе проведения которого не было выявлено статистически-значимых отличий (χ2=1.60; p=0.21) (смотрите Таблицу 3.54)

Проведенный анализ показал крайне несущественное, в 1,06 раза и статистически-незначимое преобладание частоты выявления гомозиготного дикого генотипа T/T изучаемого полиморфизма гена VDR среди пациентов с остеоартритом не сопровождающегося остеопорозом (OR=2.26; 95% CI: 0.62 – 8.23).

При этом, анализ суммарной частоты выявления генотипов T/t+t/t показал наличие более, чем двукратного превышения частоты их выявления, в подгруппе больных, у которых остеоартрит был выявлен на фоне остеопороза, относительно подгруппы пациентов с выявленным остеоартритом, не сопровождавшимся остеопорозом. Однако, данное различие не было статистически значимым (OR=0.44; 95% CI: 0.12 – 1.61) (смотрите Таблицу 3.54).

Таблица 3.54 .

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в в 1а- и 1б-подгруппах пациентов с остеоартритом: в сочетании с и без остеопороза группах, согласнодоминантной модели наследования

(тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | Остеоартрит | | χ2 | p | OR | |
| 1а) без остеопороза (n = 100) | 1б) с остеопорозом (n = 47) | знач. | 95% CI |
| 1 | T/T | 0.950 | 0.894 | 1.60 | 0.21 | 2.26 | 0.62 – 8.23 |
| 2 | T/t+t/t | 0.050 | 0.106 | 0.44 | 0.12 – 1.61 |

В представленной ниже таблице 3.55 отображены результаты сравнительного анализа распределения генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в соответствии с рецессивной моделью наследования. Наблюдаемые различия в распределении суммарной частоты выявления генотипов T/T+T/t и частоты выявления гомозиготного генотипа t/t не являлись статистически-значимыми (χ2=0,44; p=0,51).

В исследуемых подгруппах было отмечено преобладание суммарной частоты выявления генотипов T/T+T/t, относительно значений частот обнаружения гомозиготного генотипа t/t. Так если в 1а-подгруппе совокупная частота выявления генотипов T/T+T/t превышала степень обнаружения гомозиготного генотипа t/t в 1,44 раза, то уже среди пациентов 1б-подгруппы только в 1,14 раза (смотрите Таблицу 3.55).

Таблица 3.55.

Распределение генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в в 1а- и 1б-подгруппах пациентов с остеоартритом: в сочетании с и без остеопороза группах, согласнорецессивной модели наследования (тест хи-квадрат, df = 1)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Генотипы | 1а) Остеоартрит без остеопороза (n = 100) | 1б) Остеоартрит с остеопорозом (n = 47) | χ2 | p | OR | |
| знач. | 95% CI |
| 1 | T/T+T/t | 0.590 | 0.532 | 0.44 | 0.51 | 1.27 | 0.63 – 2.54 |
| 2 | t/t | 0.410 | 0.468 | 0.79 | 0.39 – 1.59 |

Доля пациентов с остеоартритом, у которых в совокупности были выявлены генотипы T/T+T/t незначимо, в 1,11 раза, превальировала в 1а-подгруппе, относительно 1б-подгруппы (OR= 1.27; 95% CI: 0.63 – 2.54).

Частоты обнаружения гомозиготного генотипа t/t были статистически-незначимо на более высоком уровне у пациентов, у которых остеоартрит сопровождался остеопорозом (OR= 0.79; 95% CI: 0.39 – 1.59) (смотрите Таблицу 3.55).

Следует учитывать, что развитию как остеопороза, так и остеоартрита способствуют во многом схожие факторы.Это во многом служит поводом к исследованию взаимосвязей данных патологий [1, 4]. По данным исследователей ген витамина Д (VDR) входит в число генов ассоциированных с полиморфизмом гена VDR с риском развития остеопороза [8, 23], хотя имелись и иные мнения на этот счет [12]. Тем, не менее современные исследования свидетельствуют о наличии устойчивой связи между изменениями в гене витамина Д (VDR) и остеопорозом [3, 13, 15, 17].

Также исследователи указывают на связь полиморфных локусов гена VDR с риском предрасположенности к развитию остеоартрита крупных суставов, в частности коленного сустава [4, 5]. Однако имеются и прямо противоположные особенности, например свойственные остеоартриту, но не остеопорозу. К таким особенностям относится наличие повышенной минеральной плотности костной ткани (МПКТ), характерной для ОА, с чем связывают наличие взаимосвязей между данной патологией и таким геном детерминирующим плотность костной ткани как VDR. Так, исследователями R.W.Keen с соавт. и A.G.Uitterlinden с соавт. была подтверждена взаимосвязь между геном VDR и остеоартрозом коленных суставов [4]. Наличие взаимосвязей между остеоартритом и геном VDR также подтвердили Spector T. D., MacGregor A. J. [20] и данные последних исследований [3, 6, 11, 14].

На основании анализа полученных результатов был разработан алгоритм прогнозирования ОА и ОП (смотрите Рисунок 3.25).



Рис. 3.25. Алгоритм прогнозирования остеоартрита в сочетании с остеопорозом

Таким образом, можно заключить, что полученные нами результаты в целом не противоречат результатам зарубежных исследователей, при этом дополняя и обогащая уже имеющиеся познания в области взаимосвязи гена VDR с риском развития остеоартрита и остеопороза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Охрана здоровья населения в целом и лечение и профилактика заболеваний опорно-двигательного аппарата в частности является одной из важнейших задач современного здравоохранения. В течение всего периода независимости и в частности последние годы были приняты Государственные программы, Указы и Постановления Президента и Правительства, касающихся вопросов охраны здоровья. На основании №265-I 29.08.1996 Закон Республики Узбекистан «Об охране здоровья граждан», а также принятых в последние годы: Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и Постановлении Президента Республики Узбекистан от 18 декабря 2018 года «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения».

Реализация принятых решений неизбежно должна быть сопряжена с необходимостью объективной оценки условий, позволяющих обеспечить здоровье граждан, соответствующее современным мировым требованиям качество жизни населения, профилактику неинфекционных заболеваний, связанных с возрастом, особенно болезней опорно-двигательного аппарата в том числе и заболеваемостью лиц пожилого возраста.

Как известно к числу ранних проявлений ОА относят и острую иррадиирующую боль в мышцах, костях, в крупных суставах и прочие симптомы. По нашим данным наиболее частым сиптомами можно считать ночные плече-лопаточные парестезии у 35 больных (23,8%), корешковый ишемический синдром у 48 больных (32,6%), синдром миофасциальной боли у 57 больных (38,8%). При этом у большинства – около 2/3 пациентов наблюдаются сочетания тех или иных симптомов. Большинство симптомов связаны с присоединением неврологической симптоматики.

Результаты проведенного клинического обследования выявили различные критерии имеющегося у обследованных больных остеоартрита. Проведенные исследования позволили раскрыть структуру выявленных изменений. Так, не было обнаружено статистически значимых гендерных различий в степени обнаружения ассиметрического сужения суставной щели при третьей рентгенологической стадии (RIII) вне зависимости от возраста.

В целом вторая рентгенологическая стадия чаще встречалась среди лиц как мужского, так женского пола, вне зависимости от возраста. В тоже время была отмечена более значительная вариация степени обнаружения сужения суставной щели соответсвующей второй рентгенологической стадии (R II) в зависимости от пола и возраста. Так можно отметить тенденцию к увеличению частоты выявления R II – стадии, среди мужчин до 40 лет, по сравнению с женщинами данной возрастной категории - 6,7% у лиц мужского пола, против 1,6% среди женщин, то уже в возрастном диапазоне от 41 до 50 лет сужение суставной щели данной рентгенологической стадии (RII) было заметно чаще обнаружено у лиц женского пола - 12,7%, в то время как у мужчин оставалось на уровне 6,7%.

В возрасте старше 50-ти лет целом изменения суставов всех рентгенологических стадий встречались примерно с одинаково высокой частотой, как у женщин, так и среди мужчин.

Помимо рентгенологических признаков структурных изменений суставов при остеоартите, свидетельствующих об их морфологических изменениях необходимо учитывать и их функциональное состояние, которое напрямую связано с их морфоструктурными проялениями.

Так, наиболее часто были установлены функциональные нарушения суставов второй категории (ФНС II) среди мужчин и женщин, так и суммарно, без разделения по полу, которые также был обнаружен среди лиц до 40 лет. При этом среди мужчин данный показатель был выявлен чаще (4,8%), чем среди женщин (1,0%), что в целом коррелирует с обнаруженными рентгенологическими изменениями. При этом не было выявлено гендерных различий между лицами мужского и женского пола в возрасте 41-50 лет в частоте выявления функциональных нарушений суставов второй категории (ФНС II), которые находились примерно на одном уровне, что может быть связано как с численностью выборки, так и тем, что на степень выраженности ФНС влияют многие факторы. В то же время среди женщин возрастной категории от 41 до 50 лет показатели ФНС I – III были выявлены чаще, чем среди мужчин.

Исследования структуры клинических проявлений остеопороза были связаны, в том числе и с проведением лабораторно-инструментальных методов обследования. Так, проведенное обследование позволило выявить признаки остеопороза у 32,0% больных (47 пациентов) с ОА. При этом если остеопороз в группе больных до 40 лет был констатирован у 4,3% (в 2-х случаях) обследованных пациентов с ОА, то уже у лиц старше 50 лет он был отмечен гораздо чаще – в 63,8%.

Если у мужчин с ОА снижение плотности костной ткани в возрасте до 40 лет не было особо распространено и втречалось в 5,3% случаях, что практически не имело значимых отличий в сравнении с женщинами, у которых в данном возрастном периоде встречаемость ОП составила 3,6%, что могло быть связано с различиями в численности групп. Однако, уже в возрасте 41-50 лет данная тенденция была значительно более выражена и в то время как среди мужчин СПК было обнаружено у 10,5% (2-е больных), у женщин данный показатель составил 46,4% (13 пациентов), что значительно превосходило данный показатель среди лиц мужского пола. В более возрастной категории у лиц старше 50-ти лет среди мужчин СПК была обнаружена у 84,2%, а у женщин в 50,0% случаев. В целом данная картина указывает на более раннее снижение минеральной плотности костной ткани у женщин, в сравнении с мужчинами.

В ходе работы была также исследована степень выраженности остеопоротических изменений в ходе которых было установлено, что основная масса признаков снижения минеральной плотности костной ткани 46,8% случаев - приходилолось на начальные признаки остеопороза – 2-й степени, менее значительная доля – 31,9% - на пограничные изменения свидетельствующие в плотности и структуре костной ткани, соответствующие I степени тяжести. На остеопороз средней выраженности – или 3-й степени, приходилось уже только 17,0%, а на тяжелый остеопороз -4-й степени – 4,3%.

Также было проведено клиническое обследование и исследован анамнез пациентов, которые показали на присутствие факторов способных провоцировать развитие ОП. Среди изученных факторов у больных с ОА были обнаружены: наличие ОП у родственников в 65% случаев, присутствие “вдовьего горба” у половины пациентов с ОА. У 21 больного в анамнезе присутствовалипереломы в области лучезапястного и тазобедренного суставов. 37 больных женского пола отмечали снижение роста после 40 лет на 1,5-2 см, а у 33 пациентов – был снижен индекс массы тела. При этом 32,4% опрошенных отмечали малоподвижный образ жизни, а 71% - нерегулярное употребление молочных продуктов.

Изучение молекулярно-генетических методов выявления генетической предрасположенности к развитию ОА и ОП становится все более актуальным способом решения проблемы прогнозирования и профилактики данной патологии, особенно на фоне развития современных технологий и их внедрения их в медицинскую практику. В настоящее исследование были включены полиморфные варианты таких ключевых генов-кандидатов, как полиморфизмы rs1107946 гена COL1A1, rs1801197 гена CALCR и rs10735810 гена VDR.

Также было проведены молекулярно-генетические исследования.

В ходе первого этапа работы был проведен популяционный анализ исследованных выборок, состоящей из 147 пациентов и 137 условно здоровых лиц по полиморфизмам rs1107946 гена COL1A1, rs1801197 гена CALCR, rs10735810 гена VDR, в ходе которого были определены следующие критерии:

Выполненные исследования позволили оценить вклад полиморфного варианта rs1107946 гена COL1A1в развитие остеопороза в сочетании с остеоартритом. Было проведено сравнительное исследование, в ходе которого была изучена распространенность полиморфного варианта rs1107946 гена COL1A1 в основной группе, состоящей из 147 человек, в частности, среди пациентов 1а-подгруппы, у которых был выявлен остеоартроз без остеопороза (n=100), 1б-подгруппы – остеоартрит в сочетании с остеопорозом (n=47) и среди условно-здоровых лиц (n=137), составивших контрольную группу

Полученные данные свидетельствуют о наличии статистической достоверности обнаруженных различий в распределении данных аллелей (χ2=4,48; p=0,03). Так, распространенность аллеля G среди условно-здоровых лиц превышала показатели его выявляемости среди больных остеоартритом в основной группе в 1,09 раза (OR=0,64; 95% CI: 0,42 – 0,97), в то время как аллель Т в 1,43 раза чаще была выявлена среди пациентов основной группы (OR=1,57; 95% CI: 1,03 – 2,40).

Также, анализ распределения частот аллелей полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 среди пациентов с остеоартроитом в сочетании с остеопорозом и среди условно-здоровых лиц выявил статистически-значимые различия (χ2=5.10; p=0.02) в распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1107946 гена COL1A1 среди больных, у которых остеоартрит сопровождался остеопорозом и среди условно-здоровых лиц.

Частота распространенности дикого аллеля G в популяционной группе была статистически значимо в 1,14 раза выше, чем среди пациентов 1б подгруппы (OR=0.53; 95% CI: 0.30 – 0.92). Противоположные изменения были отмечены при исследовании неблагоприятного аллеля T, частота выявления которого в 1,65 раза преобладала среди больных с остеоартритом в сочетании с остеопорозом (OR=1.89; 95% CI: 1.08 – 3.31).

Таким образом, полученные и проанализированные данные свидетельствуют о наличии ассоциированности аллеля G с исследуемой патологией.

Анализ распределения генотипа G/G выявил различия в степени преобладания в обеих исследуемых группах, в частности частота его выявления была выше в 1,32 раза популяционной группе (OR=0,49; 95% CI: 0,25 – 0,96)

Было установлено распределение генотипов полиморфного локуса rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов с остеоартритом с остеопорозом и контроля. Анализ полученных данных также свидетельствовал о значимости наблюдаемых различий в распределении генотипов (χ2=4,43; p=0,04)

Частота гомозиготного генотипа G/G преобладала как среди больных с остеоартритом в сочетании с остеопорозом, так и среди условно-здоровых лиц. Однако в популяционной группе доля лиц с выявленным генотипом G/G была в 1,32 раза выше, чем среди пациентов 1б-подгруппы (OR=0,49; 95% CI: 0,25 – 0,96).

В то же время, суммарная частота выявляемости генотипов G/Т+Т/Т в 1,57 раза превосходила совокупную частоту обнаружения данных генотипов в популяционной группе (OR=2,06; 95% CI: 1,04 – 4,07)

Следовательно, полученные результаты показали наличие ассоциации остеоартрита в комбинации с остеопорозом, что в целом согласуется с данными авторов [2, 3]. Так, по данным исследователей известно о том, что однонуклеотидный полиморфизм в гене COL1A1 может быть связан с восприимчивостью скелетно-мышечных дегенеративных заболеваний, таких как остеоартрит (ОА). Однако данные разных исследований противоречивы [10]. Результаты, проведенных нами исследований подтверждают наличие ассоциации полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 и ОА.

Таким образом, можно заключить, что полученные нами результаты в целом не противоречат результатам зарубежных исследователей, при этом дополняя и обогащая уже имеющиеся познания в области взаимосвязи rs1107946 гена COL1A1 с риском развития остеоартрита и остеопороза.

Полученные резуьтаты свидетельствуют о том, что в результате анализа полученных данных было отмечено превалирование частоты выявления аллеля T и суммарной частоты выявления генотипов G/Т+Т/Т полиморфизма гена COL1A1 среди пациентов с ОА и ОП в 1б-подгруппе, относительно условно-здоровых лиц популяционной группы, что может указывать на наличие ассоциированности аллеля T и генотипа T/T с ОА в сочетании с ОП. Также, в ходе исследования было установлено преобладание аллеля G и генотипа G/G в группе контроля в популяционной группе, относительно 1б-подгруппы, что может свидетельствовать о наличии у них протективных свойств.

Согласно полученным результатам, частота полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в узбекской популяции составляет 18%, что соответствует показателям для европеоидов. Распределение генотипов в группах соответствует РХВ (χ2=0,11; р=0,74). Выявлено влияние полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 на риск развития ОП (RR=1,43; 95%CI: 1,15-1,77; OR=1,93; 95%CI: 1,25-2,97).

Исследования полиморфизма rs1801197 гена CALCR в узбекской популяции показали, что частота Т аллеля составляет 15%, что соответствует показателям для монголоидов; но распределение генотипов по данному полиморфизму отличается от РХВ (р=0,49) в отличие от основной группы. Также показана значимая ассоциация Т аллеля как с ОСП (RR=2,37; 95%CI: 1,60-3,50; OR=3,26; 95%CI: 1,83-5,82), так и ОП (RR=1,45; 95%CI: 1,16-1,81; OR=2,00; 95%CI: 1,26-3,17).

Полученные результаты исследования продемонстриролвали преобладание распространенности генотипа С/С полиморфизма rs1801197 гена CALCR в обеих рассматриваемыех подгруппах больных, однако среди пациентов у которых остеоартрит не сопровождался остеопорозом генотип С/С встречался в 1,36 раза чаще, чем среди тех больных у которых остеоартрит диагносцировался на фоне остеопороза (χ2=7.86; p=0.02; OR=2.89; 95% CI: 1.34 – 6.23).

Также, между группой больных с остеоартритом и пациентов, у которых остеоартроз развился на фоне остеопороза были незначимые отличия в суммарном распределении генотипов С/Т+Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR. При этом, можно было отметить тенденцию к незначимому повышению частоты встречаемости генотипов С/Т+Т/Т среди больных 1б подгруппы, которая в 1,6 раза превосходила значение данного показателя в 1а подгруппе (χ2=0.40; p=0.53; OR=1.64; 95% CI: 0.35 – 7.62).

Таким образом значимых различий в распределении генотипа С/С и суммарном распределении генотипов С/Т+Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR среди больных с остеоартритом на фоне остеопороза и пациентов с остеоартритом без сопровождающего его остеопороза не обнаружено (χ2=0.40; p=0.53)

Обнаруженное в подгруппе 1а преобладание совокупной выявляемости генотипов С/С+С/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR среди пациентов с остеоартритом, которое было в 1,36 раза или на 21,4% выше чем среди больных 1б подгруппы, у которых остеоартрит развивался на фоне остеопороза (χ2=7.66; p=0.006; OR=2.89; 95% CI: 1.34 – 6.23).

При изучении распределения неблагоприятного гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR можно отметить обратную тенденцию, когда у пациентов с остеоартритом на фоне остеопороза была отмечена более высокая частота его обнаружения, чем среди пациентов с остеопорозом (χ2=7.66; p=0.006; OR=0.35; 95% CI: 0.16 – 0.74).

При этом, следует отметить преобладание сочетанных генотипов С/С+С/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR, по сравнению с частотой выявления неблагоприятного гомозиготного генотипа Т/Т. Причем, если в 1а подгруппе у больных с остеоартритом без сопутствующего остеопороза данное различие было весьма выражено и суммарная выявляемость генотипов С/С+С/Т была выше, чем генотипа Т/Т в 4,3 раза, то среди больных с остеоартритом в сочетании с остеопорозом данное различие было не столь выражено и составило всего лишь 1,48 раза. По-видимому, это было связано с увеличением распространенности неблагоприятного генотипа Т/Т коррелирующим с уменьшением частоты выявления сочетанных генотипов С/С+С/Т.

Следующим изученным геном-кандидатом стал полиморфный вариант ген витмаина Д (VDR). Частота G аллеля полиморфизма rs10735810 гена VDR в узбекской популяции составляет 22%, соответствуя средним популяционным данным между европеоидами (14%) и монголоидами (30%). Распределение генотипов в группах соответствует РХВ (p =0,15; χ2=2,05). Показано отсутствие статистически значимых показателей ассоциации аллелей или генотипов данного гена с развитием ОСП для узбекской популяции, но показана связь с риском ОП. (RR=1,29; 95%CI: 1,04-1,61; OR=1,58; 95%CI: 1,05-2,39).

Проведенный анализ показал крайне несущественное, в 1,06 раза и статистически-незначимое преобладание частоты выявления гомозиготного дикого генотипа T/T изучаемого полиморфизма гена VDR среди пациентов с остеоартритом не сопровождающегося остеопорозом (OR=2.26; 95% CI: 0.62 – 8.23).

При этом, анализ суммарной частоты выявления генотипов T/t+t/t показал наличие более, чем двукратного превышения частоты их выявления, в подгруппе больных, у которых остеоартрит был выявлен на фоне остеопороза, относительно подгруппы пациентов с выявленным остеоартритом, не сопровождавшимся остеопорозом. Однако, данное различие не было статистически значимым (OR=0.44; 95% CI: 0.12 – 1.61) (смотрите Таблицу 3.54).

Доля пациентов с остеоартритом, у которых в совокупности были выявлены генотипы T/T+T/t незначимо, в 1,11 раза, превальировала в 1а-подгруппе, относительно 1б-подгруппы (OR= 1.27; 95% CI: 0.63 – 2.54).

Частоты обнаружения гомозиготного генотипа t/t были статистически-незначимо на более высоком уровне у пациентов, у которых остеоартрит сопровождался остеопорозом (OR= 0.79; 95% CI: 0.39 – 1.59) (смотрите Таблицу 3.55).

Следует учитывать, что развитию как остеопороза, так и остеоартрита способствуют во многом схожие факторы.Это во многом служит поводом к исследованию взаимосвязей данных патологий [1, 4]. По данным исследователей ген витамина Д (VDR) входит в число генов ассоциированных с полиморфизмом гена VDR с риском развития остеопороза [8, 23], хотя имелись и иные мнения на этот счет [12]. Тем, не менее современные исследования свидетельствуют о наличии устойчивой связи между изменениями в гене витамина Д (VDR) и остеопорозом.

Использованные в работе новые современные молекулярно-генетические подходы могут стать основой персонализированной медицины при разработке эффективных методов профилактики и прогнозирования развития ОА и ОП как для популяции Узбекистана, так и для среднеазиатского региона в целом.

**ВЫВОДЫ**

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Клинико-генетические особенности остеоартрита в сочетании с остеопорозом» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Было установлено наличие остеопороза с понижением минеральной плотности костной ткани у 47 больных из 147 пациентов с остеоартритом по данным клинико-инструментальных исследований
2. Показан уровень вовлеченности генов регуяторов деструкции костной ткани rs1801197 гена CALCRи rs 2228570 гена VDR и rs1107946 гена COL1A1 в патогенезе остеоартрита с остеопоротическими изменением.
3. Не установлены статистически значимых различий в распределении частот полиморфных вариантов rs 2228570 гена VDR между групп пациентов с остеоартритом и контроля (р>0.05).
4. Установлена вовлеченность генотипических вариантов G/Т и T/T полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 и генотипа Т/Т полиморфизма rs1801197 гена CALCR в формирование генетической предрасположенности к риску развития остеоартрита с остеопорозом. При этом, выявлено относительно слабый неблагоприятный эффект носительства данных генотипов в отношении риска развития тяжелой формы патологии – остеоартрит с остеопорозом (OR=1,3 при χ2=0.9; p=0,3).
5. Разработана новые прогностические критерии эффективного прогнозирования риска развития нарушений регуляции костного обмена, что позволяет использовать данные результаты дополнительно при скрининговых обследованиях с целью выделения групп повышенного подверженность к риску развитию остеопороза у пациентов с остеоартритом.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

Рекомендовано приведение первичной, вторичной профилактики остеопороза

Рекомендовано проведение медико-генетического обследования больных с остеоартритом для прогнозирования риска развития остеоартрита в сочетании с остеопорозом в исследованном регионе;

Рекомендовано использовать A аллель и генотипы С/А, А/А полиморфизма rs1107946 гена COL1A1, T аллель и генотип C/T полиморфизма rs1801197 гена CALCR, G аллель для прогнозирования риска развития остеоартрита в сочетании с остеопорозом в исследованном регионе.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Виссарионов С.В., Ларионова В.И., Казарян И.В., Филиппова А.Н., Костик М.М., Войтович А.Н., Ротчева Е.В. исследование полиморфизмов генов COL1A1 и VDR у детей со сколиозом // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2017. – Т.5. – Вып. 1. – С. 5–12.
2. Данчинова А. М., Батудаева Т. И., Меньшикова Л. В. Эпидемиология остеоартроза в Республике Бурятия // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2012. №6. С. 112-114.
3. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Резниченко Н.А. Показатели клинического анализа крови у женщин в постменопаузу в зависимости от отдельных генетических полиморфизмов // Университетская Клиника. 2018, № 3 (28) С. 40-46.
4. Ирисметов, М. Э., Н. Б. Сафаров, Ф. М. Усмонов. "Клинико-диагностический алгоритм при артроскопическом лечении остеоартритов коленного сустава" // MEDICUS. International medical scientific journal, - Volgograd, 2019. № 3 (27).С. 54-60. [81a]
5. Казимирко В. К., Коваленко В. Н., Флегонтова В. В. Инволюционный остеоартроз и остеопороз //Донецк: Издатель Заславский А. Ю. – 2011. 724 c. Казимирко В. К., Коваленко В. Н., Флегонтова В. В. Инволюционный остеоартроз и остеопороз //Донецк: Издатель Заславский АЮ. – 2011. – Т. 722.
6. Козлов А. И., Вершубская Г. Г., Атеева Ю. А., Орр П., Лакомб Л. Ассоциация полиморфизма гена рецептора витамина D с антропометрическими показателями в группе этнических Коми // Экологическая генетика. T. XI № 2 2013 С. 41-49.
7. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Негашева М.А. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборках населения европейской России и Приуралья // Пермский медицинский журнал – 2016 том XXXIII № 5 C. 60-66.
8. Козлова А. С., Пятибрат А. О., Бузник Г. В., Мельнов С. Б., Шабанов П. Д. Возможные молекулярно-генетические предикторы развития патологии локомоторной системы при экстремальных физических нагрузках // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2015 - Т.13 - №3 - 53-62.
9. Колесник Т. В., Алексеева Л. И., Мякоткин В.А. Вариабельность минеральной плотности костной ткани и некоторых генетических маркеров при остеоартрозе коленных суставов // Научно-практическая ревматология № 4, 2005 C. 85-90.
10. Костик М. М. и др. Генетический полиморфизм гена α1 цепи коллагена I типа (COL1A1), минерализация скелета и костный метаболизм у детей с ювенильным идиопатическим артритом //Лечение и профилактика. – 2011. – №. 1. – С. 6-15.
11. Костик М.М., Смирнов А.М., Дёмин Г.С., Мнускина М.М., Щеплягина Л.А., Ларионова В.И. Генетический полиморфизм гена α1 цепи коллагена I типа (COL1A1), минерализация скелета и костный метаболизм у детей с ювенильным идиопатическим артритом // Лечение и профилактика – 2011, № 1. – C. 6-15. [7a]
12. Крылов М. Ю., Мякоткин В. А., Колесник Т. В., Алексеева Л. И. Полиморфизм гена VDR при остеоартрозе коленных суставов // Научно-практическая ревматология 2006. – № 5. – C. 15-19.
13. Майлян Э. А. Роль полиморфизма-1997 C> A гена COL1A1 в развитии остеопороза различных участков скелета у женщин в постменопаузальном возрасте //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16. – №. 1. C. 105-110.
14. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма -1997 C>A (rs1107946) гена COL1A1 с минеральной плотностью костной ткани у женщин в постменопаузальном возрасте // Медицинский вестник Юга России 2017; Т. 23 №8 (2); С. 23-29. [8a]
15. Майлян Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе // Медицинский вестник Юга России 2016 - № 4 – С. 32-38.
16. Майлян Э.А. Роль полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в развитии остеопороза различных участков скелета у женщин в постменопаузальном возрасте // Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2017, Т. 16, № 1 – c. 105-110. [9a]
17. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе // Медико-социальные проблемы семьи – 2018. – Т. 23. – №. 1. – С. 41-48 [10a].
18. Махмудова М.С., Нармухамедова Н.А. Выбор эффективного метода лечения остеоартроза // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2014. №3 (43). – C. 75-79. [11a]
19. Мордовский В.С., Капустина Е.В., Кенц А.С., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Большакова Т.Ю., Охапкина А.Д. Генетические предикторы переломов проксимального отдела бедра у женщин с остеопорозом г. Красноярска // Наука XXI века: проблемы и перспективы. – 2016. – №. 1. – С. 29-31.
20. Николаева А. Роль сопутствующей патологии в развитии инволютивного остеопороза II типа //К 49 Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии/под ред. ГП Котельникова, Н.О Захаровой,-Самара. 2015.-399 с. – С. 234.
21. Пучкова Л.В., Дорохова И.И. Новые генетические факторы риска при остеопорозе // Остеопороз и остеопатии 2005 - №1 - С. 16-19.
22. Родионова Л.В., Леонова С.Н., Самойлова Л.Г., Невежина А.В. Профиль и сопряжённость экспрессии генов в образцах синовиальной оболочки тазобедренного сустава у пациентов с коксартрозом III стадии. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2018; 4: 33-35.
23. Родионова С.С. Рациональный выбор лечения начальных стадий гонартроза у пациентов, страдающих системным остеопорозом / С.С. Родионова // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 2. – С. 52–56. [87a]
24. Романов Г. Н., Руденко Э. В. Современные проблемы возраст-ассоциированных заболеваний: остеоартроз и остеопороз //Медицинские новости. – 2012. – №. 8. – С. 26-29. [82a]
25. Саидхонова А. М. Повышение качества жизни с деформирующим остеоартрозом путем оптимизации профилактических мер в условиях первичного звена здравоохранения //ББК 51я43. – 2016. – С. 183-187.
26. Стогов М.В. Лабораторные тесты в доклинической диагностике остеоартроза. аналитический обзор / М.В. Стогов // Гений Ортопедии. – 2016. – № 1. – С. 96–103. [86a]
27. Шилина Н. М., Сорокина Е. Ю., Иванушкина Т. А., Гмошинская М. В., Сафронова А. И., Конь И. Я. Изучение полиморфизма rs11801197 гена рецептора кальцитонина (CALCR) у женщин и детей Москвы с различным уровнем костной прочности //Вопросы питания. – 2017. – №. 1. – С. 28-34. [16a]
28. Шилина Н.М., Сорокина Е.Ю., Иванушкина Т.А., Гмошинская М.В., Сафронова А.И., Конь И.Я. Изучение полиморфизма rs11801197 гена рецептора кальцитонина (CALCR) у женщин и детей Москвы с различным уровнем костной прочности. Вопросы питания. 2017; 86(1): 28-34.
29. Юренева С.В., Донников A.Е., Бордакова Е.В., Якушевская О.В., Сметник А.А., Трофимов Д.Ю. Клинико-прогностическое значение молекулярно-генетических факторов при постменопаузальном остеопорозе // Остеопороз и остеопатии – 2015. - №1. – С. 3-6.
30. Adeyemi W. J., Olayaki L. A. Effects of single or combined administration of salmon calcitonin and omega-3 fatty acids vs. diclofenac sodium in sodium monoiodoacetate-induced knee osteoarthritis in male Wistar rats // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. 2017; 28(6): 573-582.
31. [Adeyemi WJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Adeyemi%20WJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28917083)1, [Olayaki LA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olayaki%20LA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28917083) Effects of single or combined administration of salmon calcitonin and omega-3 fatty acids vs. diclofenac sodium in sodium monoiodoacetate-induced knee osteoarthritis in male Wistar rats. [J Basic Clin Physiol Pharmacol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28917083) 2017 Nov 27;28(6): 573-582. []
32. [Adeyemi W.J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Adeyemi%20WJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29485639)., [Olayaki L.A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olayaki%20LA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29485639). Effects of Salmon Calcitonin and Omega - 3 Fatty Acids on Glucoregulatory Indices, Lipid Profile and Antioxidant Markers in Experimental Knee Osteoarthritisin Wistar Rats [Niger J Physiol Sci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29485639) 2017 Dec 30;32(2):179-188
33. Adriana S. Dusso, Jorge B. Cannata-Andia Vitamin D and Renal Disease // Vitamin D, Volume 2: Health, Disease and Therapeutics, Fourth Edition Chapter 79. – P. 445-469.
34. Aikawa J., Uchida K., Takano S, Inoue G., Iwase D., Miyagi M., Mukai M, Shoji S, Sekiguchi H, Takaso M. Regulation of calcitonin gene-related peptide expression through the COX-2/mPGES-1/PGE2 pathway in the infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis. Lipids Health Dis. 2018; 17(1): 215.
35. [Aikawa J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aikawa%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30205824)1, [Uchida K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Uchida%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30205824)2, [Takano S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takano%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30205824)1, [Inoue G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Inoue%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30205824)1, [Iwase D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Iwase%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30205824)1, [Miyagi M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miyagi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30205824)1, [Mukai M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mukai%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30205824)1, [Shoji S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shoji%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30205824)1, [Sekiguchi H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sekiguchi%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30205824)3, [Takaso M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takaso%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30205824)1. Regulation of calcitonin gene-related peptide expression through the COX-2/mPGES-1/PGE2 pathway in the infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis // [Lipids Health Dis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30205824) 2018 Sep 11;17(1):215 P. 1-6. [20a]
36. Alexander L. S., Qu A., Cutler S. A., Mahajan A., Rothschild M. F., Cai W., Dekkers J. C., Stahl C. H. A calcitonin receptor (CALCR) single nucleotide polymorphism is associated with growth performance and bone integrity in response to dietary phosphorus deficiency. Journal of Animal Science. 2010; 88(3): 1009–1016.
37. [Almeida M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Almeida%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30738214), [Porter R. M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Porter%20RM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30738214). Sirtuins and FoxOs in osteoporosis and osteoarthritis. [Bone.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30738214) 2019; 19: 284-292.
38. [Almeida M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Almeida%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30738214), [Porter RM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Porter%20RM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30738214) Sirtuins and FoxOs in osteoporosis and osteoarthritis // [Bone.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30738214) 2019 Feb 6. pii: S8756-3282(19)30031-6.
39. Amanzholkyzy A., Nurgalieva R. E., Dosimov A. Zh., Stankevicius E., Kaldybaeva A. T. Ethnic Manifestations of Gene Polymorphisms of Vitamin D Receptor (VDR) in Adolescents of Western Kazakhstan Region // Journal of the national medical association Vol. 110, № 1, February 2018.
40. Amanzholkyzy A., Nurgalieva R. E., Dosimov A. Zh., Stankevicius E., Kaldybaeva A. T. Ethnic Manifestations of Gene Polymorphisms of VitaminD Receptor (VDR) in Adolescents of Western Kazakhstan Region // Journal of the national medical association Vol. 110, NO1, February 2018 78-83 [25a].
41. Amanzholkyzy A., Nurgalieva R.E., Dosimov A.Zh., Stankevicius E., Kaldybaeva A.T. Ethnic Manifestations of Gene Polymorphisms of Vitamin D Receptor (VDR) in Adolescents of Western Kazakhstan Region // Journal Of The National Medical Association Vol. 110, NO 1, February 2018 P. 78-83. [22a]
42. Armas L.A.G., Recker R. R. Pathophysiology of Osteoporosis New Mechanistic Insights // Endocrinol Metab Clin N Am 41 (2012) 475–486.
43. Athanasiadis G., Maloufb J., Hernandez-Sosab N., Martin-Fernandeza L., Catalana M., Casademontb J., ManuelSoria J. Linkage and association analyses using families identiﬁed a locus affect ingan osteoporosis-related trait // Bone60(2014) 98–103. [24a]
44. Atrushkevich V. G., Zinovyeva A., Polyakov A. Genetic parallels between periodontitis and an osteoporosis. Bone. 2012; 50: S110-S110.
45. Benschop R. J., Collins E. C., Darling R. J., Allan B. W., Leung D., Conner E. M., Nelson J., Gaynor B., [Xu](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Xu%20J./%7B%22type%22:%22author%22%7D) J., Wang X.-F., Lynch R.A., Li B., McCarty D., Nisenbaum E. S., Oskins J. L., Lin C., Johnson K. W. и Chambers M. G. Corrigendum to “Development of a novel antibody to Calcitonin Gene-Related Peptide for the treatment of osteoarthritis-related pain”. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22: 578–585.
46. Cheishvili D., Maayan C., Sapozhnikov D. M., Lax E., and Dresner-Pollak R. Genetic Polymorphisms in the . and VDR Genes Do Not Correlate With Osteoporosis in Patients With Familial Dysautonomia // Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health, 2018. vol. 21, no. 2, 205–212, [26a]

# [Chinzei](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Chinzei%20N./%7B%22type%22:%22author%22%7D) N., [Brophy](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Brophy%20R.H./%7B%22type%22:%22author%22%7D) R.H., [Duan](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Duan%20X./%7B%22type%22:%22author%22%7D) X., [Cai](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Cai%20L./%7B%22type%22:%22author%22%7D), L., [Nunley](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Nunley%20R.M./%7B%22type%22:%22author%22%7D) R.M., [Sandell](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Sandell%20L.J./%7B%22type%22:%22author%22%7D) L.J., [Rai](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Rai%20M.F./%7B%22type%22:%22author%22%7D) M.F. Molecular influence of anterior cruciate ligament tear remnants on chondrocytes: a biologic connection between injury and osteoarthritis Osteoarthritis and Cartilage, 2018, Том 26, Выпуск 4, Страницы 588-599.

1. Colombini A., Cauci S., Lombardi G., Lanteri P., Croiset S., Brayda-Bruno M., Banfi G. Relationship between vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms, vitamin D status, osteoarthritis and intervertebral disc degeneration. //J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2013; 138: 24–40.
2. [Conaghan](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Conaghan%20P.G./%7B%22type%22:%22author%22%7D) P.G., [Hunter](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Hunter%20D.J./%7B%22type%22:%22author%22%7D) D.J., [Maillefert](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Maillefert%20J.F./%7B%22type%22:%22author%22%7D) J.F., [Reichmann](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Reichmann%20W.M./%7B%22type%22:%22author%22%7D) W.M. [Losina](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Losina%20E./%7B%22type%22:%22author%22%7D) E. Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group Osteoarthritis and Cartilage, 2011-05-01, Том 19, Выпуск 5, Страницы 606-610, [85a]
3. [Cybulska M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cybulska%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30737950), [Głogowska-Szeląg J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=G%C5%82ogowska-Szel%C4%85g%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30737950) Periodontal diseases and risk of osteoporosis - case report // [Wiad Lek.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30737950) 2018;71(9):1841-1843.
4. David Cheishvili, Channa Maayan, Daniel M. Sapozhnikov, Elad Lax and Rivka Dresner-Pollak Genetic Polymorphisms in the ESR1 and VDR Genes Do Not Correlate With Osteoporosis in Patients With Familial Dysautonomia // Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health, vol. 21, no. 2, 205–212, 2018.
5. Dhaliwal R., Mikhail M., Usera G., Stolberg A., Islam S., Ragoliab L., Aloiab J. F. The relationship of Physical performance and Osteoporosis prevention with vitamin D in older African Americans (PODA) // Contemporary Clinical Trials 65 (2018) 39–45
6. [Felson](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Felson%20D.T./%7B%22type%22:%22author%22%7D) D.T. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology Osteoarthritis and Cartilage, 2010-05-01, Том 18, Выпуск 5, Страницы 601-604. [79a]
7. Ficeka K., Cieszczyk P., Kaczmarczyk M., Maciejewska-Karłowska A., Sawczuk M., Cholewinskia J., Leonska-Duniec A., Stepien-Slodkowska M., Zarebskac A., Stepto N. K., Bishop D. J., Eynonf N., Gene variants within the COL1A1 gene are associated with reduced anterior cruciate ligament injury inprofessional soccer players // Journal of ScienceandMedicine in Sport 16 (2013) 396-400. [32a]
8. [Findlay](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Findlay%20David%20M./%7B%22type%22:%22author%22%7D) D. M., [Sexton](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Sexton%20Patrick%20M./%7B%22type%22:%22author%22%7D) P. M., [John Martin](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Martin%20T.%20John/%7B%22type%22:%22author%22%7D) T. Calcitonin // [Endocrinology: Adult and Pediatric](https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20121030524), 2016, - Chapter 58, 1004-1017.e5.
9. Finnilä M. A., Ojanen S., Saarakkala S., Hewitt C., Herzog W., Nieminen P., Hart D.A. Korhonen R.K. Increased cartilage remodelling and impaired chondrocyte mechanotransduction in early post-traumatic osteoarthritis // Osteoarthritis and Cartilage, 2017; 25: S67-S68.

# [Frisch](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Frisch%20J./%7B%22type%22:%22author%22%7D) J., [Rey-Rico](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Rey-Rico%20A./%7B%22type%22:%22author%22%7D) A., [Venkatesan](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Venkatesan%20J.K./%7B%22type%22:%22author%22%7D) J.K., [Madry](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Madry%20H./%7B%22type%22:%22author%22%7D) H. [Cucchiarini](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Cucchiarini%20M./%7B%22type%22:%22author%22%7D) M. Effects of IGF-I overexpression on the chondrogenic potential of human bone marrow aspirates modified via rAAV gene transfer // Osteoarthritis and Cartilage, 2015-04-01, Том 23, Страницы A365-A365.

1. Gang Q., Dong Z., Zeng P., Liu M., Liao X. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a metaaanalysis of 41 studies. Mol Biol Rep 2013; 40 (1): 497–506.
2. Gooi J. H., Pompolo S., Karsdal M.A., Kulkarni N.H., Kalajzic I.,  [McAhren](https://www.clinicalkey.com/#!/search/McAhren%20S.H.M./%7B%22type%22:%22author%22%7D) S.H.M, Han B., [Onyia](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Onyia%20J.E./%7B%22type%22:%22author%22%7D) J.E., [Ho](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Ho%20P.W.M./%7B%22type%22:%22author%22%7D) P.W.M., [Gillespie](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Gillespie%20M.T./%7B%22type%22:%22author%22%7D) M.T., [Walsh](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Walsh%20N.C./%7B%22type%22:%22author%22%7D) N.C., Chia L.Y., [Quinn](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Quinn%20J.M.W./%7B%22type%22:%22author%22%7D) J.M.W., [Martin](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Martin%20T.J./%7B%22type%22:%22author%22%7D) T.J. и [Sims](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Sims%20N.A./%7B%22type%22:%22author%22%7D) N.A. Calcitonin impairs the anabolic effect of PTH in young rats and stimulates expression of sclerostin by osteocytes./ Bone, 2010: 1486-1497.
3. Guanwu L., Zheng X.; Jingzheng F.; Wei Y.; Lina Z.; Lingmi H.; Dongmei W.; Shixin C.; Horea C.; Jiani H. To assess differential features of marrow adiposity between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosisusing water/fat MRI. [January 2017 - Volume 24 - Issue 1 - p 105–111](https://journals.lww.com/menopausejournal/toc/2017/01000).
4. Haussler M. R., Jurutka P. W., Mizwicki M., Norman A.W. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1a,25(OH)2vitamin D3: Genomic and non-genomic mechanisms. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25 (2011) 543–559.
5. Hector F. DeLuca Historical Overview of Vitamin D. // Vitamin D, Vol. 1: Biochemistry, Physiology and Diagnostics, Fourth Edition – P. 3-12.
6. Hopwood B., Tsykin A., Findlay D.M., Fazzalari N.L., Gene expression proﬁle of the bone microenvironment in human fragility fracture bone // Bone 44 (2009) 87–101.
7. Hoshiya H., Meguro M., Kashiwagi A., Okita C., Oshimura M. Calcr, a brain-speciﬁc imprinted mouse calcitonin receptor gene in the imprinted cluster of the proximal region of chromosome 6 // J. HumGenet (2003) 48: 208–211
8. Huang J., Ushiyama T., Inoue K., Kawasaki T., Hukuda S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis of the hand, hip, and knee: a case-control study in Japan. Rheumatology 2000; 39: 79–84.
9. Jia F., Sun R.F., Li Q.H., Wang D.X., Zhao F., Li J.M., Pu Q., Zhang Z.Z., Jin Y., Liu B.L., Xiong Y. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk: a metaanalysis from 26 studies. Genet Test Mol Biomarkers 2013; 17 (1): 30–44.
10. [Kanis JA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kanis%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30612282), [Cooper C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cooper%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30612282), [Rizzoli R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rizzoli%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30612282), [Reginster JY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reginster%20JY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30612282), Executive summary of European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // [Aging Clin Exp Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30612282) 2019 Jan;31(1):15-17.
11. Kim S., Lee J.,; Ha J.,; Kim Sh., Kang H. H., Kim J., Moon H., Haak S. Lee Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Osteoporosis in COPD Patient // Chest. 2015; 148 (4\_MeetingAbstracts):686A.
12. Koppikar S., Kulkarni P., Deshpande S., Shinde D., Ingale D., Harsulkar A. A synoviocytes and synovial fluid interaction model for osteoarthritis study: modulation of anabolic and catabolic markers. Osteoarthritis and Cartilage, 2016; 24: S340-S341.
13. Kremer R., Campbell P.P., Reinhardt T., Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (1): 67–73.
14. [Lee HJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20HJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19946674), [Kim SY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20SY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19946674), [Kim GS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20GS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19946674), [Hwang JY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hwang%20JY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19946674), [Kim YJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20YJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19946674), [Jeong B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jeong%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19946674), [Kim TH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20TH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19946674), [Park EK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Park%20EK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19946674), [Lee SH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20SH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19946674), [Kim HL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20HL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19946674), [Koh JM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Koh%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19946674), [Lee JY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20JY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19946674). Fracture, bone mineral density, and the effects of calcitonin receptor gene in postmenopausal Koreans. //[Osteoporos Int.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19946674) 2010 Aug;21(8):1351-60.
15. Levorova J., Machoň V., Guha A., Foltan R. Osteoarthrosis of Temporomandibular Joint Related to the Defects of Posterior Dentition: A Retrospective Study // Prague Medical Report / Vol. 117 (2016) No. 4, p. 176–184.
16. [Li G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27648658), [Xu Z](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xu%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27648658), [Fan J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fan%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27648658), [Yuan W](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yuan%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27648658), [Zhang L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27648658), [Hou L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hou%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27648658), [Wu D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27648658), [Chang S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chang%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27648658), [Calimente H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Calimente%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27648658), [Hu J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27648658). To assess differential features of marrow adiposity between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis using water/fat MRI // [Menopause.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27648658) 2017 Jan;24(1):105-111.

# Lugo L. et al. Effects of PTH [1-34] on synoviopathy in an experimental model of osteoarthritis preceded by osteoporosis //Osteoarthritis and cartilage. – 2012. – Т. 20. – №. 12. – С. 1619-1630

1. Magdalena Bartoszewska, Manmohan Kamboj, Dilip R. Patel Vitamin D, Muscle Function, and Exercise Performance // Pediatr Clin N Am 57 (2010) 849–861.
2. [Maha Tantawy](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tantawy%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27114922),[Mahmoud Amer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amer%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27114922),[Tarek Raafat](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Raafat%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27114922),and [Nayera Hamdy](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hamdy%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27114922) Vitamin D receptor gene polymorphism in Egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia correlation with BMD // [Meta Gene](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4833050/). 2016 Sep; 9: 42–46. Published online 2016.
3. Maier F., Lewis C.G., Pierce D.M. Through-thickness patterns of shear strain change with progressively osteoarthritic human cartilage. Osteoarthritis and Cartilage. 2018; 26: S65-S65.
4. Malcolm Collins, Alison V. September, Michael Posthumus, Genetic Influences on Anterior Cruciate Ligament Injury // Anatomy and Genetics of Anterior Cruciate Ligament Injury P. 8-12 e1
5. Manjunath Supriyaa, Sadanandavalli Retnaswami Chandrab, Puttachandra Prabhakara, Chandrajit Prasadc, Rita Christophera, VitaminDreceptor (VDR) genepolymorphismandvascular dementiadue to T cerebral small vessel disease in an Asian Indian cohort // Journal of the Neurological Sciences 391 (2018) 84–89.
6. Marini F., Brandi M. L. Pharmacogenetics of osteoporosis // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 28 (2014) 783e793
7. Marjolein van Driel, Johannes P.T.M. van Leeuwen, Alberto Muсoz, David Feldman Overview of Vitamin D Actions in Cancer // CHAPTER 94 P. 711-742.
8. [Martins](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Martins%20Rute/%7B%22type%22:%22author%22%7D) R., [Vieira](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Vieira%20Flobela%20A./%7B%22type%22:%22author%22%7D) F. A. и  [Power](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Power%20Deborah%20M./%7B%22type%22:%22author%22%7D) D. M. Calcitonin receptor family evolution and fishing for function using *in silico* promoter analysis. General and Comparative Endocrinology. 2014; 209: 61-73.
9. MasahikoYamaguchi, YokoWatanabe, Takuji Ohtani, ..., Shin’ichi Takeda, Hiroshi Yamamoto, So-ichiro Fukada Calcitonin Receptor Signaling Inhibits Muscle Stem Cells from Escaping the Quiescent State and the Niche // Cell Reports 2015, October 13, - 302–314.
10. McNearney T., Chai X., Xu J., Chang C.-Y., Collins E., Cox K., Anderson W., Mitchell P., Talbot J., Dage J., Miller B., Johnson K. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) levels are elevated in the plasma and knee synovial fluid of patients with knee osteoarthritis (OA). Osteoarthritis and Cartilage. 2016; 24: S80-S80.
11. Meulenbelt I. Genetic links between development and osteoarthritis: Dio2 gene and risk for osteoarthritis./ Osteoarthritis and Cartilage. 2015; 23: A22-A22.
12. [Mitra P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mitra%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28435134)., [Guha M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guha%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28435134)., [Ghosh S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ghosh%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28435134)., [Mukherjee S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mukherjee%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28435134)., [Bankura B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bankura%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28435134)., [Pal D. K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pal%20DK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28435134)., [Maity B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maity%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28435134)., [Das M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Das%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28435134).Association of calcitonin receptor gene (CALCR) polymorphism with kidney stone disease in the population of West Bengal, India // [Gene.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28435134) – 2017 – Vol. 30. – № 622. P. 23-28.
13. [Miyagi M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miyagi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29100502), [Ishikawa T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ishikawa%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29100502), [Kamoda H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kamoda%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29100502), [Suzuki M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Suzuki%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29100502), [Inoue G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Inoue%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29100502), [Sakuma Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sakuma%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29100502), [Oikawa Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oikawa%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29100502), [Orita S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Orita%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29100502), [Uchida K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Uchida%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29100502), [Takahashi K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takahashi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29100502), [Takaso M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takaso%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29100502), [Ohtori S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ohtori%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29100502) Efficacy of nerve growth factor antibody in a knee osteoarthritis pain model in mice // [BMC Musculoskelet Disord.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29100502) 2017 Nov 3;18(1):428
14. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis //Osteoarthritis and cartilage. – 2013. – Т. 21. – №. 9. – С. 1145-1153. [84a]
15. Nilgun Kurucua,⁎, Gurses Şahinb, Neriman Sarıc, Serdar Ceylanerd, İnci Ergurhan İlhanc Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with osteosarcoma risk and prognosis // Journal of Bone Oncology 14 (2019) 100208.
16. [Omelka](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Omelka%20R./%7B%22type%22:%22author%22%7D) R. , [Martiniakova](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Martiniakova%20M./%7B%22type%22:%22author%22%7D) M., [Smolarikova](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Smolarikova%20V./%7B%22type%22:%22author%22%7D) V., [Galbavy](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Galbavy%20D./%7B%22type%22:%22author%22%7D) D. и [Bauerova](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Bauerova%20M./%7B%22type%22:%22author%22%7D) M. Associations of the CALCR and VDR genes with bone density, bone-related biochemical markers and fracture incidence with regard to calcium intake level in Slovak postmenopausal women // Bone, 2009-06-01, Том 44, Страницы S348-S348, Copyright © 2009.
17. Omelkaa R., Martiniakovab M., Smolarikovaa V., Galbavyc D., M.Bauerovaa Associations of the CALCR and VDR genes with bone density, bone-related biochemical markers and fracture incidence with regard to calcium intake level in Slovak postmenopausal women // Abstracts / Bone 44 (2009) S339–S450 - P. 843S.
18. Osvaldo D. Castelon-Martinez, Nalleli Vivanco-Muсoz, Edith Falcуn-Ramirez, Margarita Valdes-Flores, Patricia Clark Apa1 VDR polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal Mexican women // Gaceta medica de mexico.
19. Ozel L., Ata P., Ozel M.S., Toros A.B., Kara M., Unal E., [Canbakan](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Canbakan%20M./%7B%22type%22:%22author%22%7D) M., Erdogrul G., Aktas G.E., Titiz M.I. Risk Factors for Osteoporosis After Renal Transplantation and Effect of Vitamin D Receptor Bsm I Polymorphism // Transplantation Proceedings, 2011-04-01, Том 43, Выпуск 3, Страницы 858-862.
20. Peter R. Ebeling, John A. Eisman Vitamin D and Osteoporosis // Vitamin D, Volume 2: Health, Disease and Therapeutics, Fourth Edition Chapter 68 - P. 203-220.
21. Pike J. W., Meyer M. B., Lee S. M., Onal M., Benkusky N. A. Genome-Wide Perspectives on Vitamin D Receptor–Mediated Control of Gene Expression in Target Cells // Vitamin D, Volume 1: Biochemistry, Physiology and Diagnostics, Fourth Edition - Chapter 9 - 141-173.
22. Pike J. W., Meyer M. B., Lee S. M., Onal M., Benkusky N. A.. Genome-Wide Perspectives on Vitamin D Receptor–Mediated Control of Gene Expression in Target Cells: // Vitamin D, Volume 1: Biochemistry, Physiology and Diagnostics, Fourth Edition. CHAPTER 9 - 2018 Elsevier Inc. All rights reserved - P.141-174.
23. Prentice R. L, Pettinger M. B. Jackson R. D. et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study // Osteoporos Int. – 2013. – Vol. 24. – №. 2. – P. 567-580.
24. Rejnmarka L., Harslшfa T., Husteda L., Jensenb J.E.B., Mosekildea L., Langdahla B. VDR polymorphisms do not affect PTH response to vitamin D levels / PP177-T // Abstracts / Bone 48 (2011) S153–S160 – P. S155.
25. Rouaultyzxk K., Scotetyzx V., Autretyzx S., Gaucher F., Dubrana F. , Tanguyyy D., Yaacoub C. El Rassizz, B. Fenollxx and C. Feґrecyzxk Do HOXB9 and COL1A1 genes play a role in congenital dislocation of the hip? Study in a Caucasian population // Osteoarthritis and Cartilage (2009) 17, 1099e1105.

# Segù M., Manfredini D. Temporomandibular Joint Disorders in the Elderly //Oral Rehabilitation for Compromised and Elderly Patients. – Springer, Cham, 2019. – С. 63-79.

1. [Shilina NM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shilina%20NM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30645887), [Sorokina EY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sorokina%20EY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30645887), [Ivanushkina TA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ivanushkina%20TA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30645887), [Gmoshinskaya MV](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gmoshinskaya%20MV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30645887), [Safronova AI](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Safronova%20AI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30645887), [Kon' IY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kon%27%20IY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30645887) The study of rs11801197 polymorphism of the calcitonin receptor gene (*CALCR*) in Moscow women and children with different level of bone strength // [Vopr Pitan.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30645887) 2017;86(1):28-34
2. Spector T. D., MacGregor A. J. Risk factors for osteoarthritis: genetics //Osteoarthritis and Cartilage. Volume 12, Supplement, 2004, Pages 39-44.
3. Szymczak-Tomczak A, Krela-Kaźmierczak I, Kaczmarek-Ryś M, Hryhorowicz S, [Stawczyk-Eder K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stawczyk-Eder%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30929318), [Szalata M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Szalata%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30929318), [Skrzypczak-Zielińska M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Skrzypczak-Zieli%C5%84ska%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30929318), [Łykowska-Szuber L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C5%81ykowska-Szuber%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30929318), [Eder P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eder%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30929318), [Michalak M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Michalak%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30929318), [Dobrowolska A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dobrowolska%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30929318), [Słomski R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=S%C5%82omski%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30929318) Vitamin D receptor (VDR) TaqI polymorphism, vitamin D and bone mineral density in patients with inflammatory bowel diseases **//** [Adv Clin Exp Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30929318) 2019 Mar 28.
4. [Taha](javascript:ShowAffiliation('0','3')) I. M., [Abdu Allah](javascript:ShowAffiliation('1','3')) A. M.,  [El Tarhouny S. \*](javascript:ShowAffiliation('2','3')). Association of Vitamin D Gene Polymorphisms and Bone Mineral Density in Healthy young Saudi Females // Current Molecular Medicine ….
5. Tang P1, Xiong Q, Ge W, Zhang L. The role of microRNAs in osteoclasts and osteoporosis // RNA Biol. 2014;11(11):1355-63.
6. Tizaoui K., Hamzaoui K. Association between VDR polymorphisms and rheumatoid arthritis disease: Systematic review and updated meta-analysis of case–control studies // Immunobiology 220 (2015) 807–816.

# [Tsezou](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Tsezou%20A./%7B%22type%22:%22author%22%7D) A. Genetics/genomics in osteoarthritis // Osteoarthritis and Cartilage, 2014-04-01, Том 22, Страницы S4-S5.

1. Tsukamoto M., Menuki K., Murai T., Hatakeyama A., Takada Sh., Furukawa K., Sakai A. Elcatonin prevents bone loss caused by skeletal unloading by inhibiting preosteoclast fusion through the unloading-induced high expression of calcitonin receptors in bone marrow cells. Bone. 2016; 85: 70-80.
2. Tural S., Alayli G., Kara N., Tander B., Bilgici A., Kuru O. Association between osteoporosis and polymorphisms of the *IL-10* and *TGF-beta* genes in Turkish postmenopausal women./ Human Immunology, 2013; 74(9): 1179-1183.
3. Uitterlinden A. G., Zillikens M. C., Rivadeneira F. Genetic Determinants of Osteoporosis // Osteoporosis (Fourth Edition) – V. Epidemiology of osteoporosis. – Chapter 25. – Copyright © 2013, Elsevier Inc. – 563-604.
4. Volkov E.E., Gordeev M.V., Goloshchapov A.P., Romanova A.R., Nostaeva S.E. Study of polymorphic loci of CALCR, COL1A1, VDR, and LCT genes in patients with aseptic necrosis of the femoral head // Genij Ortopedii, Tom 24, No 3, 2018

# Wang L. et al. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP)-mediated cell differentiation to proteolysis mechanism networks from human normal adjacent tissues to lung adenocarcinoma //Analytical Cellular Pathology. – 2013. – Т. 36. – №. 3-4. – С. 93-105.

1. Weber Th. J. Osteoporosis Chapter  243  P. 1637- 1645.e3.
2. X. Jiang, Kiel D. P., Kraft P. The genetics of vitamin D // Bone 2018. 10. 006.
3. Xiong, Q., Xin, L., Zhang, L., Mao, Z., & Tang, P. Association between calcitonin receptor AluI gene polymorphism and bone mineral density: A meta-analysis //Experimental and therapeutic medicine. – 2015. – Vol.9. – №. 1. – P. 65-76.
4. Xueming Zhanga, Firoz Rahemtullab, Ping Zhangc, Huw F. Thomas VDR deﬁciency affects alveolar bone and cementum apposition in mice // arch ives of oral biology 56 (2011) 672–677.
5. Yamaguchi M., Watanabe Y., Ohtani T., Takeda S., Yamamoto H., Fukada S. Calcitonin Receptor Signaling Inhibits Muscle Stem Cells from Escaping the Quiescent State and the Niche // Cell Reports 2015, 13, 302–314.
6. [Yi](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Yi%20Li/%7B%22type%22:%22author%22%7D) L.,  [Tian-zun](https://www.clinicalkey.com/#!/search/Tian-zun%20Tao/%7B%22type%22:%22author%22%7D) T. The study correlation both osteoarthritis and osteoporosis Bone, 2008-10-01, Том 43, Страницы S93-S93.
7. Yi L., Tian-zun T. The study correlation both osteoarthritis and osteoporosis Bone, 2008-10-01, Том 43, Страницы S93-S93.
8. Zajнčkov K., Žofkov I., Bahbouh R., Křepelov A. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms, Bone Mineral Density and Bone Turnover: FokI Genotype is Related to Postmenopausal Bone Mass // Physiol. Res. 51: 501-509, 2002..
9. Zhang L., Yin X., Wang J., Xu D., Wang Y., J. Yang, Tao Y., Zhang Sh., Feng X., Yan C. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis // Scientific reports 2018. – 8. – 981 (1-16).
10. Zhang R., Yang A., Zhang J., Yuan P., Dong J. Li, B., Shi C., Xiong Y. Pathway-based network analyses and candidate genes associated with osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage, 2018; (26): S184-S185.
11. Zhang X., Rahemtulla F., Zhang P., Thomas H. F. VDR deficiency affects alveolar bone and cementum apposition in mice // Archives of Oral Biology, 2011-07-01, Том 56, Выпуск 7, Страницы 672-677, Copyright © 2010 Elsevier Ltd.

# Zhong B. et al. Association of COL1A1 rs1800012 polymorphism with musculoskeletal degenerative diseases: a meta-analysis //Oncotarget. – 2017. – Т. 8. – №. 43. – С. 75488.

1. Zhu H., Jiang J., Wang Q., Zong J., Zhang L., Ma T., Xu Y.\* Zhang L.\* Associations between ERα/β gene polymorphisms and osteoporosis susceptibility and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis // BMC Endocrine Disorders (2018) 18:11.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| ГК | * гиалуроновая кислота |
| ГКС | * глюкокортикостероиды |
| ЗГТ | * заместительная гормонотерапия |
| ИК | * иммунные комплексы |
| ИМТ | * индекс массы тела |
| КС | * коленные суставы |
| МПКТ | * минеральная плотность костной ткани |
| НПВП | * нестероидные противовоспалительные препараты |
| ОА | * остеоартроз |
| ОП | * остеопороз |
| ПДРФ | * полиморфная длина рестрикционного фрагмента |
| ПЦР | * полимеразная цепная реакция |
| РКТ | * рандомизированное клиническое исследование |
| ТБС | * тазобедренные суставы |
| ФН | * функциональная недостаточность |
| ХОБЛ | * хроническое обструктивное заболевание легких |
| ПЦР | * полимеразная цепная реакция |
| OD | * оптическая плотность (optical density) |
| OR (oddsRatio) | * соотношение шансов (ОШ) |
| P | * уровень значимости |
| RR – | * относительный риск (relative risk) |
| χ2 | * критерий статистической достоверности обнаруженных различий, используемый для оценки соответствия фактически наблюдаемого распределения генотипов теоретически рассчитанному (ожидаемому) распределению Харди-Вайнберга (РХВ) |
| 95% CI – | * доверительный интервал |
| ДНК | * дезоксирибонуклеиновая кислота |
| SNP | * однонуклеотидный полиморфизм |
| ПЦР | * полимеразная цепная реакция |
| РХВ | * равновесие Харди-Вайнберга |