

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С SNP-ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНОВ GDF-5, TGFA, TGFB1

**Корочина К.В. ORCID ID 0000-0003-2110-1428,
Чернышева Т.В. ORCID ID 0000-0001-9645-5816,
Аверьянов А.А. ORCID ID 0000-0003-2739-8605, Полякова О.М.,
Корочина И.Э. ORCID ID 0000-0001-9956-4508**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Оренбург, Российская Федерация, e-mail: kris_kor@inbox.ru.*

Остеоартрит (ОА) представляет собой полигенное заболевание, и данные о влиянии Single nucleotide polymorphism (SNP-полиморфизмов) генов на поражение коленных суставов противоречивы. Цель исследования – изучить влияние SNP-полиморфизмов Rs143384 гена Growth and differentiation factor 5 (GDF-5), Rs3771501 гена Transforming growth factor alpha (TGFA), Rs75621460 гена Transforming growth factor-beta (TGFB1) на клинические особенности ОА коленных суставов поздних стадий. В исследование включено 80 пациентов с ОА коленных суставов III–IV стадий, не имеющих в анамнезе травм и сопутствующих поражений коленного сустава другого генеза. Выполняли общеклиническое обследование, заполнение клинико-функциональных шкал (визуальная аналоговая шкала, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score [KOOS], Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index [WOMAC]), молекулярно-генетическое исследование на обнаружение SNP-полиморфизмов в режиме Polymerase chain reaction- real time с последующей статистической обработкой данных. При анализе полиморфизма Rs143384 гена GDF-5 в группе пациентов с гомозиготным A/A генотипом был выявлен наибольший средний возраст больных, более выраженные клинические признаки по шкале KOOS, пациенты с аллелью A (G/A, A/A) отличались меньшей клинической длительностью ОА и более высоким индексом массы тела. При оценке полиморфизма Rs3771501 гена TGFA в группе пациентов с G/G генотипом было больше мужчин, отмечены наибольшие значения боли по ВАШ, WOMAC и KOOS, у пациентов с аллелью G в гомо- и гетерозиготном состоянии клиническая длительность ОА была значительно меньше. В отношении Rs75621460 гена TGFB1 отмечено отсутствие A/A генотипа и низкая частота встречаемости G/A генотипа, в связи с чем значимых особенностей ОА коленных суставов обнаружено не было. Аллель A гена GDF-5 и аллель G гена TGFA ассоциируются с более быстрым развитием ОА коленных суставов. Аллель A гена GDF-5 связана с более высоким индексом массы тела, более выраженными клиническими проявлениями заболевания. Аллель G гена TGFA ассоциирована с мужским полом, с более выраженной болью в коленных суставах.

Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, SNP-полиморфизм, мутация.

CLINICAL FEATURES OF KNEE OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH SNP-POLYMORPHISMS OF GDF-5, TGFA, TGFB1 GENES

**Korochina K.V. ORCID ID 0000-0003-2110-1428,
Chernysheva T.V. ORCID ID 0000-0001-9645-5816,
Averyanov A.A. ORCID ID 0000-0003-2739-8605, Polyakova O.M.,
Korochina I.E. ORCID ID 0000-0001-9956-4508**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Orenburg State Medical University” of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russian Federation, e-mail: kris_kor@inbox.ru.*

Osteoarthritis (OA) is a polygenic disease; data on the influence of single nucleotide polymorphism (SNPs) on knee joint are contradictory. Objective: to study the influence of SNPs Rs143384 of Growth and differentiation factor 5 (GDF-5) gene, Rs3771501 of Transforming growth factor alpha (TGFA) gene, and Rs75621460 of Transforming growth factor-beta (TGFB1) gene on clinical features of late-stage knee OA. The study included 80 patients with grade III-IV knee OA, with no history of trauma and concomitant knee disease of other etiologies. A general clinical examination, completion of clinical and functional scales (visual analog scale, Knee Injury and

Osteoarthritis Outcome Score [KOOS], Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index [WOMAC]), and molecular genetic testing for SNP-polymorphisms detection using Polymerase chain reaction were performed, followed by statistical data processing. Analysis of Rs143384 polymorphism of GDF-5 gene in the group of patients with homozygous A/A genotype revealed the highest mean age, pronounced clinical signs on KOOS scale, and a shorter clinical duration of OA and a higher body mass index. When evaluating the Rs3771501 polymorphism of TGFA gene, the group of patients with the G/G genotype had a higher proportion of males, the highest pain scores on VAS, WOMAC, and KOOS scales, and a significantly shorter clinical duration of OA in patients with both the homozygous and heterozygous G allele. Regarding the Rs75621460 polymorphism of the TGFB1 gene, the absence of the A/A genotype and a low frequency of the G/A genotype were noted, therefore, no significant features of knee OA were detected. The A allele of GDF-5 gene and the G allele of TGFA gene are associated with a more rapid development of knee OA. The A allele of GDF-5 gene is associated with a higher body mass index and more severe clinical manifestations of the disease. The G allele of TGFA gene is associated with male gender and more severe knee pain.

Keywords: osteoarthritis, knee joint, SNP-polymorphism, mutation.

Введение

Остеоартрит (ОА) – самая распространенная патология опорно-двигательного аппарата с прогнозируемым ростом заболеваемости и выраженной клинико-патогенетической вариабельностью. Наиболее актуальной формой данного заболевания представляется первичный ОА, определяемый «эндогенным» фактором – генетической предрасположенностью, которая формирует его фенотипические особенности и выступает фоном для наслоения «экзогенных» влияний.

ОА представляет собой полигенное заболевание, возникающее из-за наследования множественных аллелей риска [1]. Наиболее важными представляются гены развития опорно-двигательного аппарата, в частности GDF-5, Growth and differentiation factor-5. Известно, что SNP-полиморфизм Rs143384 данного гена реплицирован на полногеномном уровне значимости по данным метаанализа В.Б. Новакова с соавт. (2021) [2]. В исследовании GWAS с использованием базы из 441 757 человек из Биобанка Великобритании было выявлено десять важных локусов, при этом наиболее значимым полиморфизмом оказался Rs143384 [3]. Работа W. Meng с соавт. (2019) [4] идентифицировала два локуса, достигших общегеномной значимости, среди которых также находился данный полиморфизм. В то же время работа I.S. Pedrinha с соавт. (2024) [5] не показала статистически значимых различий по частоте встречаемости данного SNP-полиморфизма между пациентами с ОА и контрольной группой на примере жителей Бразилии.

При поиске «эффекторной», или «рисковой», аллели данного гена были обнаружены некоторые противоречия. Большинство исследований показывают, что для данной мутации аллелью «риска» является А-аллель (например, I. Tachmazidou с соавт., 2019 [6]). В метаанализе GWAS данных C.G. Voer et al. (2021) [7] на смешанных выборках из Европы и Азии (изучались девять популяций) также установлена связь аллели А Rs143384 гена GDF5 с развитием ОА коленных суставов. В работе S. Yan с соавт. (2021) [8] для носителей аллели А риск ОА был

увеличен примерно в 1,35 раза по сравнению с носителями аллели G. В то же время, по данным О.Н. Новаковой с соавт. (2023) [9] прогнозируют более высокий риск развития ОА коленного сустава при выявлении генотипа G/G Rs143384 гена GDF-5 (в комбинации с G/G Rs11177 гена GNL3).

Непонятны и ассоциации полиморфизма с поражаемыми суставами: в работе I. Tachmazidou с соавт. (2019) [6] полиморфизм Rs143384 гена GDF-5 ассоциирован с повышенным риском развития ОА любой локализации, другие работы ассоциируют его с поражением коленных суставов (например, T. Yiwen с соавт., 2024 [3], C.G. Boer с соавт., 2021 [7]). Одни исследования выявили взаимосвязи данного полиморфизма с женским полом (T. Yiwen с соавт., 2024 [3]), другие рекомендуют определять его для оценки риска у мужчин, в комбинации с другими генами (О.Н. Новакова с соавт., 2024 [10]).

Генами с преимущественным влиянием на пролиферативные процессы в суставах являются таковые семейства TGF (Transforming growth factor). Rs3771501 гена TGF- α реплицирован на полногеномном уровне значимости и ассоциируется с ОА у мужчин независимо от локализации [2]. В отношении понимания, какая аллель этого гена является «рисковой», в литературе представлены неоднозначные данные. Так, в работе О.Н. Новаковой с соавт., 2024 [10] высокий риск развития ОА коленного сустава у мужчин прогнозируют при выявлении G/G генотипа Rs3771501 гена TGFA (в комбинации с G/G Rs143384 гена GDF-5 и C/C Rs2820436 гена LYPLAL1). В GWAS исследованиях выявлены ассоциации аллельного варианта A с ОА в европейской популяции (I. Tachmazidou с соавт., 2019 [6]), на смешанных выборках европейцев, азиатов, американцев европейского происхождения (C.G. Boer et al. (2021) [7]). С другой стороны, в исследовании E. Zengini et al. в 2018 г. [11] в европейской популяции установлена ассоциация аллели G с ОА, а исследование В.Б. Новакова с соавт. (2022) [12] постулирует протективную роль генотипа A/G данного гена в отношении ОА.

Другой SNP-полиморфизм гена семейства TGF, а именно Rs75621460 гена TGFB1, также важен для развития ОА. В работе S.J. Rice с соавт. (2020) [13] показана его ассоциация с гипертрофией хондроцитов, которая является важным проявлением структурного ремоделирования тканей суставов при данном заболевании. В то же время исследование K.L. Limer с соавт. (2009) [14] на выборке более 3000 чел. не подтвердило статистически значимые различия между опытной и контрольной группами.

К сожалению, большинство исследований представлено зарубежными авторами, популяция российского населения в этом плане практически не изучена, что определило актуальность данной работы.

Цель исследования – изучить влияние наиболее значимых SNP-полиморфизмов генов на клинические особенности ОА коленных суставов поздних стадий.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 80 пациентов с ОА коленных суставов III–IV стадий, поступивших в травматолого-ортопедическое отделение ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница им. В.И. Войнова» в 2023 г. на эндопротезирование коленного сустава.

Критерии включения:

- болевой синдром в области коленного сустава и иные типичные для ОА клинические признаки;
- наличие ОА коленных суставов по критериям R.D. Altman (1991) [15];
- III–IV рентгенологическая стадия по Kellgren-Lawrence (1957) [16];
- согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из контингента исследуемых:

- наличие сопутствующего поражения коленного сустава не ревматологического генеза;
- острые и хронические инфекционные вирусные заболевания;
- длительный предшествующий прием болезнь-модифицирующих препаратов (SYSADOA), глюкокортикоидов;
- заболевания, препятствующие адекватному участию пациентов (например, энцефалопатия, психические заболевания).

Общеклиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, ревматологический осмотр, определение индекса массы тела (ИМТ).

Клинико-функциональное обследование проводилось с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), опросника KOOS, WOMAC.

Молекулярно-генетическое исследование материала пациента (мазок на внутренней стороне щеки, полученный с помощью сваб-системы) было выполнено всем участникам для поиска однонуклеотидных полиморфизмов: Rs 143384 гена GDF-5, Rs 3771501 гена TGFA, Rs75621460 гена TGFB1 в режиме PCR – real time (Термоциклер CFX 96).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10.0. Количественные средние показатели оформлены в виде медианы и квартилей Me [Q1; Q2], частота встречаемости для качественных показателей (например, стадия заболевания) представлена в процентах. Статистическую значимость различий между исследуемыми группами определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для оценки значимости различий

между качественными показателями и их частотой встречаемости в исследуемых группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследованием было охвачено 13 (16,3 %) мужчин и 67 (83,7 %) женщин. Средний возраст пациентов составил 66 [58; 73] лет. Распределение полиморфизмов генов в данной выборке представлено в табл. 1. Как видно из таблицы, для генов GDF-5 и TGFA частота встречаемости минорных аллелей была достаточно высокой, в то время как в отношении TGFB1 подавляющее большинство пациентов характеризовалось G/G генотипом, а A/A вариант не был обнаружен вовсе.

Таблица 1

Распределение аллелей генов GDF-5 (Rs 143384), TGFA (Rs 3771501), TGFB1 (Rs75621460) среди пациентов с ОА коленных суставов

Rs 143384 гена GDF-5	
G/G	24 (30,0 %)
G/A	41 (51,3 %)
A/A	15 (18,7 %)
Rs 3771501 гена TGFA	
A/A	16 (20,0 %)
A/G	38 (47,5 %)
G/G	26 (32,5 %)
Rs75621460 гена TGFB1	
G/G	75 (93,8 %)
G/A	5 (6,2 %)
A/A	0 (0 %)

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Далее были изучены особенности клинической картины ОА коленных суставов в зависимости от наличия той или иной аллели для каждого из исследуемых генов. При оценке Rs143384 (табл. 2) в группе пациентов с гомозиготным A/A генотипом был выявлен наибольший средний возраст, при этом клиническая длительность ОА коленного сустава у пациентов с аллелью А в гомо- и гетерозиготном состоянии была примерно на 5 лет короче, чем при G/G варианте. Не было получено гендерных особенностей распределения данного SNP-полиморфизма, но обращало внимание, что пациенты с аллелью А (G/A, A/A) отличались более высоким ИМТ. При оценке данных клинико-функциональных шкал по ВАШ и WOMAC не было получено статистически значимых различий между исследуемыми группами, для шкалы KOOS

обнаружена тенденция к меньшим значениям в подшкалах «Симптомы», «Ежедневная активность», «Спорт» (то есть более выраженные клинические признаки) в группе больных с А/А генотипом.

Таблица 2

Клинические особенности ОА коленных суставов у пациентов
с SNP-полиморфизмом Rs143384 гена GDF-5

Генотип/ Показатель	G/G	G/A	A/A	Статистическая значимость, р
Возраст, лет	67,5 [63,0; 70,5]	65 [57,0; 68,0]	72 [63,0; 76,0]	0,036
Пол, n (%)	М – 3 (12,5 %) Ж – 21 (87,5 %)	М – 9 (22 %) Ж – 32 (78 %)	М – 2 (13,3 %) Ж – 13 (86,7 %)	0,560
Длительность ОА, лет	15 [10; 20]	9,5 [5; 15]	10 [7,5; 22,5]	0,101
Стадия ОА	3 – 17 (70,8 %) 4 – 7 (29,2 %)	3 – 32 (78 %) 4 – 9 (22 %)	3 – 9 (60 %) 4 – 6 (40 %)	0,398
ИМТ, кг/м ²	30,2 [27,3; 33,8]	33,3 [31,1; 36,1]	34,5 [32,8; 36,1]	0,158
Клинико-функциональные шкалы				
ВАШ, мм	7,5 [5,0; 8,5]	6,0 [5,0; 8,0]	6,5 [5,0; 8,0]	0,977
WOMAC, боль, баллы	33,5 [24,5; 43,5]	34,0 [27,0; 38,0]	35,0 [30,0; 41,0]	0,800
WOMAC, скованность, баллы	15,0 [9,0; 17,0]	14,0 [12,0; 17,0]	14,5 [13,0; 16,0]	0,926
WOMAC, функция, баллы	103,0 [78,0; 136,0]	109,0 [85,0; 144,0]	116,0 [92,0; 132,0]	0,875
WOMAC, итого, баллы	148,0 [116,0; 196,0]	157,0 [130,0; 183,0]	159,0 [143,0; 182,0]	0,902
KOOS, боль, %	44,4 [36,1; 50,0]	38,9 [33,3; 47,2]	41,6 [33,3; 44,4]	0,333
KOOS, симптомы, %	42,8 [32,1; 46,4]	39,2 [28,6; 50,0]	32,1 [28,6; 42,8]	0,115
KOOS, ежедневная активность, %	45,6 [39,7; 48,5]	42,6 [32,3; 50,0]	39,0 [32,3; 47,1]	0,197
KOOS, спорт, %	25,0 [10,0; 45,0]	25,0 [10,0; 35,0]	10,0 [0,0; 25,0]	0,125
KOOS, качество жизни, %	18,8 [12,5; 25,0]	23,8 [12,5; 25,0]	21,9 [12,5; 25,0]	0,823

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

При анализе полиморфизма Rs3771501 гена TGFA (табл. 3) были обнаружены следующие закономерности. Хотя количество женщин в целом значительно превосходило количество мужчин в общей выборке пациентов, в группе с G/G генотипом мужчин было несколько больше, чем в остальных группах. Не было выявлено возрастных особенностей распределения, а также ассоциаций с ИМТ. При этом средняя клиническая длительность ОА у пациентов с аллелью G в гомо- и гетерозиготном состоянии была значительно меньше, чем при A/A варианте данного гена. В отношении клинико-функциональных шкал больные с G/G генотипом отличались большими значениями боли по ВАШ, WOMAC подшкале «Боль», при оценке данных опросника KOOS в подшкале «Боль» выявлены наименьшие значения у больных с A/G и G/G генотипами, что также соответствует наиболее выраженным значениям боли в данных подгруппах.

Таблица 3

Клинические особенности ОА коленных суставов у пациентов
с SNP-полиморфизмом Rs 3771501 гена TGFA

Генотип/ Показатель	A/A	A/G	G/G	Статистическая значимость, p
Возраст, лет	68,5 [62,5; 74,0]	65 [59,0; 70,0]	67,0 [60,0; 72,0]	0,591
Пол, n (%)	М – 1 (6,3 %) Ж – 15 (93,7 %)	М – 4 (10,5 %) Ж – 34 (89,5 %)	М – 7 (26,9 %) Ж – 19 (73,1 %)	0,191
Длительность ОА, лет	18,5 [10,0; 22,5]	10,0 [7,5; 18,5]	10,0 [5,0; 15,0]	0,174
Стадия ОА	3 – 8 (50 %) 4 – 8 (50 %)	3 – 30 (78,9 %) 4 – 8 (21,1 %)	3 – 18 69,2 %) 4 – 8 (30,8 %)	0,138
ИМТ, кг/м ²	32,4 [28,4; 36,8]	33,6 [30,8; 35,4]	32,5 [28,9; 36,1]	0,936
Клинико-функциональные шкалы				
ВАШ, мм	6,0 [5,0; 8,0]	5,0 [4,5; 8,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,015
WOMAC, боль, баллы	29,0 [19,0; 38,0]	31,0 [24,0; 38,0]	35,0 [33,0; 43,0]	0,111
WOMAC, скованность, баллы	13,0 [7,0; 16,0]	14,0 [11,0; 17,0]	15,0 [12,0; 18,0]	0,355
WOMAC, функция, баллы	106,0 [62,0; 134,0]	105,0 [85,0; 136,0]	111,5 [83,0; 147,0]	0,581
WOMAC, итого, баллы	149,0 [97,0; 182,0]	146,0 [123,0; 188,0]	165,0 [130,0; 212,0]	0,485
KOOS, боль, %	45,8 [41,7; 50,0]	38,9 [33,3; 47,2]	41,7 [33,3; 50,0]	0,285
KOOS, симптомы, %	35,7 [32,1; 45,4]	35,7 [28,6; 50,0]	32,1 [28,6; 42,8]	0,846

КООС, ежедневная активность, %	44,1 [38,2; 50,0]	44,1 [33,1; 49,3]	42,6 [32,3; 48,5]	0,787
КООС, спорт, %	25,0 [10,0; 40,0]	22,5 [10,0; 52,5]	25,0 [5,0; 30,0]	0,969
КООС, качество жизни, %	25,0 [12,5; 31,3]	18,8 [12,5; 25,0]	18,8 [12,5; 25,0]	0,348

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Далее были изучены особенности ОА с позиций полиморфизма Rs75621460 гена TGFB1 (табл. 4). В связи с небольшим количеством пациентов в подгруппе G/A, не было обнаружено значимых тенденций в отношении влияния той или иной аллели гена на клинические характеристики ОА коленного сустава, за исключением стадии заболевания (в группе G/A чаще обнаруживалась 4 стадия).

Таблица 4

Клинические особенности ОА коленных суставов у пациентов
с SNP-полиморфизмом Rs75621460 гена TGFB1

Генотип/ Показатель	G/G	G/A	Статистическая значимость, p
Возраст, лет	65,0 [59,0; 72,0]	66,0 [57,0; 66,0]	0,654
Пол, n (%)	М – 13 (17,3 %) Ж – 62 (82,7 %)	М – 1 (20 %) Ж – 4 (80 %)	0,879
Длительность ОА, лет	10,0 [6,0; 20,0]	10,0 [9,0; 15,0]	0,870
Стадия ОА	3 – 56 (74,7 %) 4 – 19 (25,3 %)	3 – 2 (40 %) 4 – 3 (60 %)	0,093
ИМТ, кг/м ²	32,8 [29,8; 35,7]	33,7 [32,9; 36,3]	0,564
Клинико-функциональные шкалы			
ВАШ, мм	6,0 [5,0; 8,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,206
WOMAC, боль, баллы	34,0 [27,0; 40,0]	36,0 [34,0; 38,0]	0,496
WOMAC, скованность, баллы	14,0 [12,0; 17,0]	14,0 [14,0; 16,0]	0,905
WOMAC, функция, баллы	110,0 [85,0; 136,0]	120,0 [96,0; 127,0]	0,933
WOMAC, итого, баллы	155,0 [125,0; 191,0]	170,0 [146,0; 182,0]	0,839
КООС, боль, %	41,6 [33,3; 47,2]	38,9 [36,1; 47,2]	0,792
КООС, симптомы, %	39,3 [28,6; 46,4]	35,7 [21,4; 50,0]	0,711

KOOS, ежедневная активность, %	44,1 [35,3; 48,5]	42,6 [38,2; 44,1]	0,587
KOOS, спорт, %	25,0 [10,0; 50,0]	50,0 [40,0; 90,0]	0,227
KOOS, качество жизни, %	18,8 [12,5; 25,0]	18,8 [12,5; 25,0]	0,730

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Проведенное исследование позволяет провести первичную оценку клинических особенностей ОА коленных суставов с учетом SNP-полиморфизмов Rs 143384 гена GDF-5, Rs 3771501 гена TGFA, Rs75621460 гена TGFB1. По ряду показателей не достигнут уровень $p < 0,05$, вероятно, ввиду небольшой выборки пациентов, так что при $p = 0,1-0,2$ можно предположить только тенденции к тем или иным особенностям заболевания; исследование предполагает увеличение выборки пациентов в дальнейшем. Тем не менее полученные данные уже позволяют предположить, что аллель А гена GDF-5 является патологической, и это согласуется с данными большинства источников литературы [3, 6, 8]. Он ассоциируется с более быстрым развитием ОА, а также с более высоким ИМТ пациентов, что также было отмечено в работе В.Б. Новакова с соавт. (2023) [16]. В отличие от [3] авторами не были выявлены ассоциации данного SNP-полиморфизма с женским полом. При наличии гомозиготного А/А генотипа выявлена тенденция к более выраженной клинической картине ОА, согласно шкале KOOS.

Для гена TGFA «рисковой» аллелью, вероятно, является аллель G, так как при ее наличии пациенты отличались меньшей клинической длительностью заболевания (оно быстрее прогрессировало до поздних стадий). Для гомозиготного G/G генотипа выявлена тенденция к более выраженной боли, что было обнаружено сразу по трем шкалам (ВАШ, WOMAC, KOOS). Кроме того, данный вариант обнаруживался чаще у мужчин, что согласуется с результатами [10]. В отношении Rs75621460 гена TGFB1 необходимо продолжать исследование, так как текущие результаты с учетом низкой частоты встречаемости полиморфного варианта гена G/A не позволяют говорить о каких-либо явных тенденциях.

Заключение

Изучены распространенность и влияние полиморфизмов генов Rs 143384 гена GDF-5, Rs 3771501 гена TGFA, Rs75621460 гена TGFB1 на особенности ОА коленных суставов поздних стадий. Показано, что аллель А гена GDF-5 ассоциируется с более быстрым развитием ОА, с более высоким ИМТ пациентов, с более выраженными клиническими проявлениями по шкале KOOS. Аллель G гена TGFA также ассоциирована с наименьшей клинической длительностью

ОА коленного сустава, с мужским полом (в гомозиготном состоянии), с более выраженной болью в суставах, верифицированной по нескольким шкалам.

Список литературы

1. Aubourg G., Rice S.J., Bruce-Wootton P., Loughlin J. Genetics of osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2022. Vol. 30, Is. 5. P. 636–649. URL: [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(21\)00632-4/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(21)00632-4/fulltext) (дата обращения: 22.11.2025). DOI: 10.1016/j.joca.2021.03.002.
2. Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносов М.И. Полногеномные исследования остеоартроза коленного сустава: обзор литературы // *Травматология и ортопедия России*. 2021. Т. 27 (4). С. 131–144. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polnogenomnye-issledovaniya-osteoartroza-kolennogo-sustava-obzor-literatury> (дата обращения: 22.11.2025). DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-1580.
3. Yiwen T., Qi P., Tengda C., Luning Y., Mainul H., Tania D., Weihua M. A Genome-wide Association Study Identifies Novel Genetic Variants Associated with Knee Pain in the UK Biobank (N = 441,757) // *medRxiv* 2024.09.16.24313726. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.09.16.24313726v2> (дата обращения: 22.11.2025). DOI: 10.1101/2024.09.16.24313726.
4. Meng W., Adams M.J., Palmer C.N.A., Shi J., Auton A., Ryan K.A., Jordan J.M., Mitchell B.D., Jackson R.D., Yau M.S., McIntosh A.M., Smith B.H. Genome-wide association study of knee pain identifies associations with GDF5 and COL27A1 in UK Biobank // *Communications biology*. 2019. Vol. 2321. DOI: 10.1038/s42003-019-0568-2 URL: <https://www.nature.com/articles/s42003-019-0568-2> (дата обращения: 22.11.2025).
5. Pedrinha I.S., Cardoso J.V., Faria J.L.R., Mozella A., Abbud L.F., de Campos G.J., Machado J.A., de Sousa E.B. Analysis of polymorphism in the gene that codes the differential growth factor 5-GDF5 in patients with knee osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024. Vol. 32. P. 488–489. URL: [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(24\)00769-6/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(24)00769-6/fulltext) (дата обращения: 22.11.2025). DOI: 10.1016/j.joca.2024.02.725.
6. Tachmazidou I., Hatzikotoulas K., Southam L., Esparza-Gordillo J., Haberland V., Zheng J., Johnson T., Koprulu M., Zengini E., Steinberg J., Wilkinson J.M., Bhatnagar S., Hoffman J.D., Buchan N., Süveges D.; arcOGEN Consortium; Yerges-Armstrong L., Smith G.D., Gaunt T.R., Scott R.A., McCarthy L.C., Zeggini E. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data // *Nature genetics*. 2019. Vol. 51. Is. 2. P. 230–236 URL:

<https://www.nature.com/articles/s41588-018-0327-1> (дата обращения: 22.11.2025). DOI: 10.1038/s41588-018-0327-1.

7. Boer C.G., Hatzikotoulas K., Southam L., Stefánsdóttir L., Zhang Y., Coutinho de Almeida R., Wu T.T., Zheng J., Hartley A., Teder-Laving M., Skogholt A.H., Terao C., Zengini E., Alexiadis G., Barysenka A., Bjornsdottir G., Gabrielsen M.E., Gilly A., Ingvarsson T., Johnsen M.B., Jonsson H., Kloppenburg M., Luetge A., Lund S.H., Mägi R., Mangino M., Nelissen R.R.G.H.H., Shivakumar M., Steinberg J., Takuwa H., Thomas L.F., Tuerlings M.; arcOGEN Consortium; HUNT All-In Pain; ARGO Consortium; Regeneron Genetics Center; Babis G.C., Cheung J.P.Y., Kang J.H., Kraft P., Lietman S.A., Samartzis D., Slagboom P.E., Stefansson K., Thorsteinsdottir U., Tobias J.H., Uitterlinden A.G., Winsvold .B, Zwart J.A., Smith G.D., Sham P.C., Thorleifsson G., Gaunt T.R., Morris A.P., Valdes A.M., Tsezou A., Cheah K.S.E., Ikegawa S., Hveem K., Esko T., Wilkinson J.M., Meulenbelt I., Michael Lee M.T., van Meurs J.B.J., Styrkársdóttir U., Zeggini E. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations // Cell. 2021. Vol. 184 (24). P. 6003–6005. Erratum for: Cell. 2021 Sep 2;184(18):4784-4818.e17. URL: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)00941-7?dgcid=raven_jbs_etoc_email](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)00941-7?dgcid=raven_jbs_etoc_email) (дата обращения: 22.11.2025). DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.038.

8. Yan S., Nie H., Bu G., Yuan W., Wang S. The effect of common variants in GDF5 gene on the susceptibility to chronic postsurgical pain // Journal of orthopaedic surgery and research. 2021. Vol. 16 (1). P. 420. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13018-021-02549-5> (дата обращения: 22.11.2025). DOI: 10.1186/s13018-021-02549-5.

9. Новакова О.Н., Новаков В.Б., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Способ прогнозирования риска развития остеоартроза коленного сустава у женщин на основе молекулярно-генетического тестирования // Патент РФ № 2796897. Патентообладатель: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). 2023. Заявлено 17.03.2023 (№ 2023106402); опубл. 29.05.2023 г. URL: <https://new.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=d229b83fa4b1970b354724573cbe2733> (дата обращения: 22.11.2025).

10. Новакова О.Н., Чурносков М.И., Новаков В.Б., Пономаренко И.В. Способ прогнозирования риска развития остеоартроза коленного сустава у мужчин // Патент РФ № 2816024. Патентообладатель: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). 2024. Заявлено 21.03.2023 (заявка № 2023106636). Опубл. 25.03.2024 г. URL: <https://new.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=4ac01c0f9039a50fdffe33d5155e9665> (дата обращения: 22.11.2025).

11. Zengini E., Hatzikotoulas K., Tachmazidou I., Steinberg J., Hartwig F.P., Southam L., Hackinger S., Boer C.G., Styrkarsdottir U., Gilly A., Suveges D., Killian B., Ingvarsson T., Jonsson H., Babis G.C., McCaskie A., Uitterlinden A.G., van Meurs J.B.J., Thorsteinsdottir U., Stefansson K., Davey Smith G., Wilkinson J.M., Zeggini E. Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis // *Nature genetics*. 2018. Vol. 50 (4). P. 549–558. URL: <https://www.nature.com/articles/s41588-018-0079-y> (дата обращения: 22.11.2025). DOI: 10.1038/s41588-018-0079-y.
12. Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Связь полиморфизма генов LYPLAL1 и TGFA с прогрессированием остеоартроза коленного сустава у жителей Центрального Черноземья России // *Травматология и ортопедия России*. 2022. Т. 28 (4). С. 42–53. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/svyaz-polimorfizma-genov-lyplal1-i-tgfa-s-progressirovaniem-osteoartroza-kolennogo-sustava-u-zhiteley-tsentralnogo-chernozemya> (дата обращения: 22.11.2025). DOI: 10.17816/2311-2905-1979.
13. Rice S.J., Tselepi M., Roberts J., Loughlin J. Molecular genetic and epigenetic analysis of the osteoarthritis risk residing downstream of the gene TGFB1 // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020. Vol. 28. P. 339. URL: [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(20\)30594-X/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(20)30594-X/fulltext) (дата обращения: 22.11.2025).
14. Limer K.L., Tosh K., Bujac S.R., McConnell R., Doherty S., Nyberg F., Zhang W., Doherty M., Muir K.R., Maciewicz R.A. Attempt to replicate published genetic associations in a large, well-defined osteoarthritis case-control population (the GOAL study) // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009. Vol. 17 (6). С. 782–789. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458408003117> (дата обращения: 22.11.2025). DOI: 10.1016/j.joca.2008.09.019.
15. Altman R.D. Criteria for classification of clinical osteoarthritis // *The Journal of rheumatology*. Supplement. 1991. Vol. 27. P. 10–12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2027107/> (дата обращения: 22.11.2025).
16. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthrosis // *Annals of the rheumatic diseases*. 1957. Vol. 16. Is. 4. P. 494–502. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13498604/> (дата обращения: 22.11.2025). DOI: 10.1136/ard.16.4.494.
17. Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с развитием остеоартроза коленного сустава у больных с ожирением // *Якутский медицинский журнал*. 2023. № (3). С. 68–71. URL: <https://ymj.elpub.ru/jour/article/view/261> (дата обращения: 22.11.2025). DOI: 10.25789/YMJ.2023.83.17.