

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА ФАКТОРА РОСТА И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 5 ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

**Корочина К. В. ORCID ID 0000-0003-2110-1428,
Чернышева Т. В. ORCID ID 0000-0001-9645-5816,
Корочина И. Э. ORCID ID 0000-0001-9956-4508,
Аверьянов А. А. ORCID ID 0000-0003-2739-8605,
Полякова О. М. ORCID ID 0000-0002-4039-2841**

*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 является одной из наиболее распространенных причин хронической боли, снижения трудоспособности и инвалидизации, а наследственная предрасположенность существенно влияет на риск поражения крупных суставов. Особый интерес представляют генетические варианты, регулирующие развитие и гомеостаз хрящевой ткани. Цель: проанализировать научные данные о влиянии однонуклеотидных полиморфизмов rs143383 и rs143384 гена фактора дифференцировки и роста 5 (GDF-5) на риск развития, клинические проявления и тяжесть остеоартрита. Был произведен поиск научных статей за 20 лет в базах данных PubMed/MEDLINE на английском языке и Google Scholar на русском и английском языках по запросам «osteoarthritis GDF5», «rs143383 osteoarthritis», «rs143384 osteoarthritis», «GDF-5 остеартрит», «rs143383 остеартрит», «rs143384 остеартрит». К рассмотрению было принято 45 работ, содержащих данные об указанных полиморфизмах, из которых отобрано 37 публикаций, из них 28 для rs143383 и 9 для rs143384. Полученные данные были структурированы с формированием таблиц для комплексной оценки влияния полиморфизмов с учетом этнических аспектов, эффекторных аллелей и моделей наследования. Показано, что аллель Т rs143383 связан со снижением транскрипционной активности гена GDF-5 и чаще ассоциирован с остеоартритом коленного сустава, реже - тазобедренного, суставов кисти, в отдельных исследованиях – с рентгенологической тяжестью заболевания. Аллель С рассматривается как защитный; в целом, rs143383 имеет наиболее убедительную доказательную базу. Полиморфизм rs143384 характеризуется большей популяционной вариабельностью, способностью модулировать эффекты других генов, он ассоциирован с клиническими проявлениями остеоартрита, главным образом коленного сустава, его тяжестью, обнаружены генно-средовые взаимодействия с ожирением. GDF-5 является одним из ключевых генов, определяющих рост и развитие опорно-двигательного аппарата. Его полиморфизмы rs143383 и rs143384 являются одними из наиболее изученных генетических маркеров восприимчивости к остеартриту. Rs143383 обладает наиболее высоким уровнем доказательности как маркер восприимчивости к остеартриту.

Ключевые слова: остеартрит, ген, полиморфизм, SNP, фактор дифференцировки и роста 5, GDF-5, rs143383, rs143384.

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF THE GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 5 GENE IN OSTEOARTHRITIS

**Korochina K. V. ORCID ID 0000-0003-2110-1428,
Chernysheva T. V. ORCID ID 0000-0001-9645-5816,
Korochina I. E. ORCID ID 0000-0001-9956-4508,
Averyanov A. A. ORCID ID 0000-0003-2739-8605,
Polyakova O. M. ORCID ID 0000-0002-4039-2841**

*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 is one of the most common causes of chronic pain, reduced work capacity, and disability, while hereditary predisposition significantly influences the risk of large-joint involvement. Genetic variants that regulate the development and homeostasis of cartilage tissue are of particular interest. Objective: to analyze scientific data on the influence of the single-nucleotide polymorphisms rs143383 and rs143384 of the growth differentiation factor 5 gene (GDF5) on the risk of development, clinical manifestations, and severity of osteoarthritis. A search for scientific articles over the past 20 years was performed in the PubMed/MEDLINE

databases (in English) and Google Scholar (in both Russian and English) using the following search queries: "osteoarthritis GDF5", "rs143383 osteoarthritis", "rs143384 osteoarthritis", "GDF-5 остеоартрит", "rs143383 остеоартрит", and "rs143384 остеоартрит". A total of 45 papers containing data on the aforementioned polymorphisms were considered for review, of which 37 publications were selected, including 28 for rs143383 and 9 for rs143384. The obtained data were structured into tables to provide a comprehensive assessment of the influence of these polymorphisms, taking into account ethnic aspects, effector alleles, and inheritance models. It was shown that the T allele of rs143383 is associated with reduced transcriptional activity of the GDF5 gene and is more frequently associated with knee osteoarthritis, less frequently with osteoarthritis of the hip and hand joints, and, in some studies, with the radiographic severity of the disease. The C allele is considered protective; overall, rs143383 has the most convincing evidence base. The rs143384 polymorphism is characterized by greater population variability and the ability to modulate the effects of other genes. It is associated with clinical manifestations of osteoarthritis, mainly knee osteoarthritis, as well as with disease severity; gene–environment interactions with obesity have also been identified. GDF5 is one of the key genes determining the growth and development of the musculoskeletal system. Its polymorphisms rs143383 and rs143384 are among the most extensively studied genetic markers of susceptibility to osteoarthritis. Rs143383 has the highest level of evidence as a marker of susceptibility to osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, gene, polymorphism, single nucleotide polymorphism, growth differentiation factor 5, GDF-5, rs143383, rs143384.

Введение

Болезни костно-мышечной системы занимают лидирующие позиции по распространённости в России, заболеваемости и по вкладу во временную нетрудоспособность и инвалидизацию трудоспособного населения. Остеоартрит (ОА) является самым частым представителем данной группы, формируя значительное медико-социальное бремя за счет хронического болевого синдрома и финансовых потерь для государства. В 2021 году, по данным международного регистра, среди случаев инвалидизации ОА составил 2,3% от всех причин, что составило около 21,3 млн человек в мире [1].

В России также наблюдается рост заболеваемости ОА: если в 2011 году статистика демонстрировала 32,2 на 1000 населения, то в 2016 году – уже 35,7 случая, а за 20 лет число больных ОА увеличилось на 260% [2]. В результате эпидемиологического анализа на примере Оренбургской области было выявлено, что ОА занимает 2 место после остеохондроза позвоночника в структуре ревматологической патологии, составляя почти четверть от всех диагнозов (22,7%), причем реальная распространённость значительно превышает таковую, полученную по обращаемости [3]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Современные представления рассматривают ОА как гетерогенное и полигенное заболевание, возникающее в результате взаимодействия механических, метаболических, возрастных, воспалительных и наследственных факторов. Классические близнецовые исследования показали, что вклад генетического фактора составляет 39–65% для рентгенологического ОА кистей и коленных суставов у женщин, около 60% - для тазобедренного сустава и до 70% - для позвоночника [4]. По данным современных генетических обзоров и полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), для ОА уже описано более 100 связанных полиморфных вариантов, которые в совокупности объясняют значимую часть наследуемости заболевания [5; 6].

Одним из наиболее изученных генов-кандидатов является GDF-5 (growth differentiation factor 5, фактор дифференцировки и роста 5), кодирующий белок, который является членом суперсемейства сигнальных молекул и участвует в хондрогенезе, формировании синовиальных суставов, поддержании структуры связок и сухожилий, а также в поддержании гомеостаза хрящевой ткани во взрослом организме [7; 8]. Снижение экспрессии GDF-5 рассматривают как один из вероятных механизмов повышенной восприимчивости к ОА.

Аллели однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов унифицированы относительно референсной сборки генома GRCh38 (Genome Reference Consortium Human Build 38, 2013) и прямой геномной цепи (+). Ген GDF-5 расположен на обратной цепи (-). Технической точкой отсчёта считается референсный аллель - нуклеотид, указанный в выбранной референсной сборке генома человека в конкретной позиции и имеющий идентификационный номер. Референсный аллель не обязательно является самым распространенным, «нормальным», древним или защитным. Альтернативный аллель - любой другой нуклеотид, обнаруживаемый в той же позиции вместо референсного, он также не обязательно является патологическим, клиническое значение для каждого конкретного полиморфизма определяется в соответствующих научных исследованиях.

При анализе влияния того или иного полиморфизма важнейшей задачей представляется понять, какой аллель является эффекторным, то есть ассоциированным с изменением какого-либо количественного или качественного признака. В частном случае, когда признаком является заболевание или предрасположенность к нему, его называют аллелем риска. Эффекторный аллель определяется не по биологической функции, а по направлению ассоциации в статистической модели, один и тот же SNP может иметь разные эффекторные аллели в разных работах в зависимости от того, какой аллель выбран как референсный и какую цепь ДНК используют.

Ключевыми SNP-полиморфизмами гена GDF-5 являются rs143383 и rs143384, расположенные в 5'-нетранслируемой области (5'UTR). Установлено, что полиморфизм rs143384 имеет выраженный регуляторный потенциал, он находится в эволюционно консервативном участке ДНК и ассоциирован с уровнем экспрессии 21 гена [6]. Значимость полиморфизма Rs143383 также была подтверждена во многих исследованиях, он ассоциировался с ОА коленного и, в меньшей степени, тазобедренного сустава у азиатской и европейской популяции, коррелировал с уровнем боли и стадией заболевания [9; 10]. Отдельные работы даже предлагали данный полиморфизм в качестве маркера рентгенологического прогрессирования ОА [11; 12]. Тем не менее исследования представляют противоречивые данные о том, какой аллель гена следует считать «патологическим» и ассоциированным с поражением суставов и какой именно эффект оказывают эти мутации, так

что структурирование данных о наиболее важных SNP полиморфизмах гена GDF-5 представляет значительный интерес.

Цель исследования: провести аналитический обзор научных работ, посвященных влиянию SNP-полиморфизмов rs143383 и rs143384 гена GDF-5 на риск развития, клинические проявления и фенотипические особенности ОА.

Материал и методы исследования

Был произведен поиск научных статей за 20 лет в базах данных PubMed/MEDLINE на английском языке и Google Scholar на русском и английском языках. Были представлены следующие поисковые запросы: «osteoarthritis GDF5», «rs143383 osteoarthritis», «rs143384 osteoarthritis», «GDF-5 остеоартрит», «rs143383 остеоартрит», «rs143384 остеоартрит». Главным критерием включения было наличие и доступ к данным о распространенности указанных выше SNP-полиморфизмов при ОА или их влиянии на особенности данного суставного заболевания. К рассмотрению было принято 45 работ, содержащих как оригинальные клиничко-генетические исследования, так и экспериментальные работы, патенты на изобретения, метаанализы. Критериями исключения были препринты (n=2), дубликаты (n=1) и работы, не содержащие релевантную информацию или без возможности ее извлечения (n=5). Итого для проведения анализа было отобрано 38 публикаций, из них 28 для rs143383 и 9 для rs143384. Оценка качества исследований заключалась в идентификации статистически значимых различий между группами по исследуемым параметрам. В связи с разнородностью данных в публикациях (разные выборки пациентов и критерии ОА, разные методы исследования) метаанализ не представлялся возможным, но полученные данные были структурированы с формированием таблиц, содержащих информацию об особенностях каждого из полиморфизмов при ОА, в хронологическом порядке. Это позволило комплексно оценить состояние изучаемого вопроса, с учетом этнически разных популяций, предлагаемых эффекторных аллелей и моделей наследования.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ литературы показал, что и rs143383, и rs143384 многократно упоминаются в исследованиях как полиморфизмы, способные реально изменять уровень экспрессии GDF-5. Однако степень доказанности их вклада различается: для rs143383 связь с ОА наиболее последовательна и подтверждена (табл. 1); для rs143384 взаимосвязь более переменчива (табл. 2).

Вариант rs143383 является наиболее изученным SNP-полиморфизмом гена GDF-5 в контексте ОА. Для него референсным аллелем является аллель G, альтернативным - A на прямой цепи (+). Поскольку ген GDF-5 локализован на обратной цепи (-), геномным аллелям G/A соответствуют аллели C/T в транскриптной ориентации, поэтому в статьях,

ориентированных на последовательность гена или транскрипта, аллели чаще обозначаются как С>Т. Встречаются обозначения С/Т или +104Т/С. Большинство исследований демонстрирует, что аллель Т в транскриптной ориентации, или аллель А в прямой ориентации цепи ДНК, связан со снижением экспрессии GDF-5 и повышенной предрасположенностью к ОА; а то время как аллель С (аллель G в прямой ориентации) рассматривается как защитный.

Клиническая значимость rs143383 была показана в работе Y. Miyamoto и соавт., где связь варианта с ОА была выявлена в японских и затем реплицирована в китайских выборках; одновременно была показана пониженная транскрипционная активность аллеля риска [13]. Активно изучали rs143383 на европейских выборках, где риск развития ОА в большинстве случаев ассоциировался с Т-аллелем. В то же время некоторые исследования не выявляли достоверные различия частот полиморфизмов между группами пациентов с ОА и без него [14; 15].

Экспериментальные исследования показали, что rs143383 является cis-регуляторным вариантом: аллель Т приводит к снижению транскрипции GDF-5, а аллельный дисбаланс экспрессии обнаруживается не только в хряще, но и в других тканях синовиального сустава: синовиальной оболочке, мениске, жировом теле и связках [16; 17]. Именно наличие не только статистической ассоциации, но и прямого функционального механизма объясняет, почему этот полиморфизм рассматривают как один из наиболее достоверных генетических маркеров ОА.

На уровне популяционных исследований rs143383 наиболее убедительно связан прежде всего с ОА коленного сустава, некоторые работы выявляют ассоциации с суставами кисти; ассоциации с тазобедренным суставом представляются неубедительными. Метаанализы 2014, 2020, 2021 и 2023 гг. последовательно подтверждали, что С-аллель и генотип СС обладают защитным действием, тогда как аллель Т и генотип Т/Т увеличивают риск ОА. В отношении клинических особенностей ОА данные о влиянии данного полиморфизма на боль и тяжесть заболевания единичны и требуют дальнейших научных поисков.

Таблица 1

SNP-полиморфизм Rs143383 гена GDF-5 при остеоартрите

№	rsID	Эффектор- ный аллель	Модель насле- дования	Характеристика выборки	Выявленные особенности ОА	Литера- тура
1.	Rs143383	Т, цепь (-). Аллель С - условно защитный	Аллельная; при унифи- кации - аддитивная по числу копий Т	Японцы, китайцы, 1716 пациентов с ОА и 1844 пациента контроля	Ассоциация с ОА тазобедренного сустава в популяции Японии, с ОА коленного сустава у японцев и китайцев этнической группы Хань	[13]
2.	Rs143383	Т, цепь (-)	Доминантная ТТ + ТС	2487 пациентов и 2018 контрольных	Т-аллель ассоциирован с ОА у азиатов и европейцев.	[18]

			против СС. Аллельная: Т против С	лиц из Великобритании и Испании	Наличие Т-аллеля сопровождается снижением экспрессии GDF-5 до 27%	
3.	Rs143383	Т, цепь (-)	Аллельная - Т против С; доминантная - ТТ+ТС против С	Метаанализ более чем 11 000 человек, европейские и азиатские когорты	Положительная ассоциация с ОА в европейских и азиатских популяциях в аллельной и доминантной моделях.	[19]
4.	Rs143383	Не установлен. Т анализиров ался как предполагае мый аллель риска	Генотипическ ая/кодоминан тная модель - сравнение ТТ, ТС и СС; аллельная модель Т против С	519 участников (251 пациент с идиопатическим ОА коленного сустава и 268 пациентов контрольной группы), греческая популяция	Не было обнаружено значимых различий в частотах генотипов или аллелей между пациентами с ОА и контрольной группой. Не было обнаружено гендерных различий	[14]
5.	Rs143383	Т - аллель риска; С - защитный аллель. Цепь (-)	Генотипическ ая, гомозиготная /кодоминантн ая модель, основной контраст СС против ТТ	6365 мужчин и женщин с ОА кистей, коленных и тазобедренных суставов 2 рентгенологической стадии и выше	У женщин с гомозиготным аллелем С риск развития ОА кистей рук был на 37% ниже, риск развития ОА коленного сустава - на 28% ниже. Взаимосвязей с ОА тазобедренного сустава, минеральной плотностью костей обнаружено не было. У мужчин ассоциаций не выявлено	[20]
6.	Rs143383	Т (мажор- ный), цепь (-)	Аллельная - Т против С	999 пациентов с ОА коленного сустава, 843 - с ОА тазобедренного сустава и 1166 – контроль. Когорта пациентов Великобритании, европеоидной этнической группы	Мажорный аллель связан с повышенным риском развития ОА коленного сустава	[21]
7.	Rs143383	Т, цепь (-)	Аддитивная модель, оценка риска на каждую дополнительн ую копию Т	Метаанализ, европейские когорты - 6861 пациент с ОА, 10103 контрольных; азиатские когорты - 718 пациентов с ОА и 1844 контрольных	17%-ное увеличение риска коленного ОА; геномно значимая ассоциация	[9]
8.	Rs143383	Эффекторн ый аллель не установлен	Аллельная модель Т против С	2462 человека старше 50 лет, из них 725 человек с рентгенологическим ОА коленного сустава. Корейская популяция	Значимых различий в частоте генотипов между пациентами и здоровыми контрольными лицами не наблюдалось	[15]
9.	Rs143383	Т, цепь (-)	Аддитивная модель	3474 пациента с ОА коленного сустава	Ассоциирован с рентгенологической стадией тибиофemorального ОА коленного сустава	[11]
10.	Rs143383	Аллель С и генотип СС, протективн ые, Т - рисковый	Аллельная, кодоминантн ая, доминантная и рецессивная модели	Метаанализ 20 исследований на 23 995 участниках	Аллель Т связан со снижением транскрипционной активности GDF-5, увеличивает риск развития ОА коленного сустава. Ассоциация более выражена в	[22]

		аллель, цепь (-)			азиатских популяциях. Не выявлены гендерные различия	
11.	Rs143383	Аллель С, генотип СС эффекторные	Многофакторная генотипическая модель. Однофакторная доминантная или рецессивная модель в статье не установлена	333 женщины (92 с ОА и недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ), 66 – с ОА, 64 – с НДСТ, 111 – контроль). Русская, татарская, башкирская национальности	Обнаружение генотипа С/С является частью модели диагностики ОА коленных суставов и генерализованного ОА	[23]
12.	Rs143383	Т, цепь (-)	Аддитивная. Дозозависимое увеличение вероятности развития ОА при увеличении числа Т-аллелей	10-летнее наблюдение за пациентами со средним возрастом 40,6 ± 7,9 года, которые страдали от неострых болей в коленном суставе (36 человек с рентгенологическим ОА и 88 без него)	Наличие Т-аллеля связано с развитием ОА в относительно молодой исследуемой популяции через 10 лет после появления жалоб на неострые боли в коленном суставе	[24]
13.	Rs143383	Функциональное клеточное исследование. Т-аллель приведен как патогенетическое обоснование эксперимента	Статистическая модель наследования не применялась	В культуру мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга 7 здоровых доноров и 21 пациента с ОА, вводили экзогенный белок гена GDF-5	Белок гена GDF5 с исследуемым полиморфизмом вызывал значительные изменения в экспрессии генов у здоровых доноров и у пациентов с ОА. Мезенхимальные стволовые клетки при ОА реагируют предсказуемым «анаболическим» образом, что может обеспечить путь модуляции генетического дефицита, опосредованного rs143383	[25]
14.	Rs143383	С, цепь (-). Слабый эффекторный сигнал	Генотипическая/кодоминантная модель ТТ–ТС–СС без значимой ассоциации	95 пациентов с идиопатическим ОА и 77 человек контрольной группы в популяции населения Восточной Турции	Частота аллеля С оказалась выше в группе ОА, чем в контроле, слабая корреляция частоты аллелей данного SNP между группой ОА и контроля	[26]
15.	Rs143383	Т, цепь (-). В таблицах GWAS аллель Т обозначен как A1, а С - как A2	Аддитивная модель	Метаанализ на основании GWAS-исследований, 3898 пациентов с рентгенологическим ОА коленного сустава и 3168 лиц группы контроля, население Северной Америки	Из ряда исследуемых полиморфизмов ни один не достиг общегеномной значимости. Выявлены номинально значимые ассоциации с исследуемым полиморфизмом, что подтверждает ранее опубликованные данные в целом	[27]
16.	Rs143383	С-аллель и СС-генотип показали защитный эффект, цепь (-), следовательно,	Аллельная, гомозиготная, гетерозиготная, доминантная и рецессивная модели	Метаанализ 14 исследований, посвященных корреляции между исследуемым полиморфизмом и ОА различных локализаций	Полиморфизм отрицательно коррелировал с предрасположенностью к ОА коленного сустава и кистей рук при генетических сравнениях СС против ТТ, СС + ТС против ТТ, СС против ТТ + ТС, С против Т, ТС против	[28]

		эффекторный аллель – Т			ТТ, а также ТС против ТТ, СС против ТТ + ТС, С против Т. Полиморфизм снижал риск развития ОА тазобедренного сустава в азиатской группе	
17.	Rs143383	Эффекторный аллель не установлен для восприимчивости к ОА. Для тяжести ОА эффекторный генотип ТТ, цепь (-)	Генотипическая, или кодоминантная, модель ТТ–СТ–СС	50 пациентов с первичным ОА коленного сустава и 50 здоровых контрольных субъектов. Популяция Египта	Выявлена связь между генотипом ТТ и рентгенологической стадией ОА. Средний балл по шкале WOMAC был значительно выше у пациентов с генотипом ТТ. Не было обнаружено различий частот аллелей среди пациентов с ОА и контролем	[29]
18.	Rs143383	Эффекторный аллель Т, эффекторный генотип ТТ, цепь (-)	Генотипическая / кодоминантная модель, основной контраст СС против ТТ	Исследование «случай-контроль» с участием 500 пациентов с ОА коленного сустава и 500 контрольных лиц. Популяция Индии	Обнаружен значительно сниженный уровень экспрессии мРНК и белков гена GDF-5 в лимфоцитах периферической крови пациентов с ОА. Частота генотипа ТТ оказалась значительно выше в группе с ОА	[30]
19.	Rs143383	Эффекторный аллель Т, эффекторный генотип ТТ, цепь (-)	Рецессивная модель (СС+ТС против ТТ)	Пациенты с ОА (n=94) и пациенты без жалоб со стороны суставов (n=279). Турецкая популяция	Генотип ТТ связан с более высоким риском развития ОА	[31]
20.	Rs143383	Аллель С и генотип СС – протективные, эффекторный аллель Т, цепь (-)	Аллельная, гомозиготная, гетерозиготная, доминантная и рецессивная модели	Метаанализ 17 исследований типа «случай-контроль» с 7424 ОА и 11 310 с контрольными участниками	Достоверно связан с рентгенологическим ОА коленного сустава у европеоидных, азиатских этнических групп	[12]
21.	Rs143383	Эффекторный аллель Т, эффекторный генотип ТТ, цепь (-)	Рецессивная модель ТТ против ТС + СС	145 пациентов с ОА коленного сустава и 145 контрольных лиц. Популяция Северной Мексики	Генотип ТТ повышает восприимчивость к ОА коленного сустава в соответствии с рецессивной моделью наследования	[32]
22.	Rs143383	Эффекторный аллель для восприимчивости к ОА не установлен. Для клинической тяжести ОА - аллель Т, цепь (-)	Генотипическая, кодоминантная модель ТТ, СТ и СС	47 пациентов с первичным ОА коленного сустава и 40 контрольных субъектов. Популяция Египта	Индекс WOMAC и оценка по шкале НАQ были значительно выше у пациентов с генотипом ТТ. Выявлена связь между различными генотипами и рентгенологической стадией. Не обнаружено различий между пациентами с ОА и контролем	[33]
23.	Rs143383	Направлен эффект противоречиво: исходные частоты указывают на аллель С, текстовое	Аллельная: Т против С; кодоминантная гомозиготная: ТТ против СС; кодоминантная гетеро-	288 пациентов с ОА коленного сустава и 397 добровольцев контроля. Популяция Китая этнической народности Хань	Генотип ТТ повышает риск развития ОА коленного сустава. Лабораторные воспалительные биомаркеры не имели ассоциаций	[34]

		заклучение на Т, цепь (-)	зиготная: ТС против СС; доминантная: ТТ+ТС против СС; рецессивная: ТТ против ТС+СС			
24.	Rs143383	Эффекторный аллель Т, эффекторный генотип ТТ, цепь (-).	Генотипическая, кодоминантная модель	100 пациентов с ОА кистей и коленей, 100 здоровых лиц. Популяция курдов, Иран	Частота аллеля ТТ была значительно выше в группе пациентов с ОА по сравнению с контрольной группой	[35]
25.	Rs143383	Аллель С и генотип СС имели защитное направление эффекта. Эффекторный аллель риска – Т, цепь (-)	Аллельная модель С против Т; рецессивная по С модель СС против СТ+ТТ; гомозиготная модель СС против ТТ	Метаанализ 15 исследований, посвященных корреляции между исследуемым полиморфизмом и возникновением ОА коленного сустава	При аллельной модели, рецессивной модели и гомозиготной модели полиморфизм снижал риск развития ОА у представителей европеоидной расы, азиатов и африканцев. Защитный эффект генотипа С (или СС) в азиатской группе был менее выражен	[36]
26.	Rs143383	Т, цепь (-)	Аллельная, кодоминантная гомозиготная, кодоминантная гетерозиготная, доминантная и рецессивная модели	Метаанализ 18 исследований, 12060 пациентов с ОА и 18401 - контрольная группа	Наличие связи с ОА, особенно для европеоидной расы. Был выявлен как у мужчин, так и у женщин. Ассоциирован с ОА коленного, тазобедренного и суставов кисти. Статистическая значимость отдельных моделей зависела от локализации остеоартрита, пола и этнической группы	[37]
27.	Rs143383	Эффекторный аллель не установлен. Аллель Т называют «дикий», аллель С - полиморфный	Генотипическая, кодоминантная модель	100 пациентов с гонартрозом, и 100 добровольцев с болью в колене без рентген признаков ОА. Турецкая выборка	Нет различий в распределении аллелей между группами. Полиморфный аллель встречался в обеих группах с большей частотой. Не выявлены гендерные различия. Возможная «полезность» в качестве раннего диагностического маркера	[38]
28.	Rs143383	Эффекторный аллель Т, эффекторный генотип ТТ, цепь (-)	Аллельная и генотипическая, кодоминантная	72 пациента с ОА коленного сустава, 72 пациента контроля. Популяция Польши.	У носителей аллеля Т и генотипа Т/Т частота идиопатического ОА коленного сустава значительно выше. Генотип С/С этого полиморфизма может оказывать «защитное» действие на суставной хрящ	[39]

Примечание: для данного полиморфизма референсным является аллель G на прямой цепи (+) или аллель C на обратной (-); альтернативным аллелем является A на прямой цепи (+) или аллель T в транскриптной ориентации.

SNP-полиморфизм rs143384 расположен в той же 5'-регуляторной области гена GDF-5, что и rs143383 и, по-видимому, влияет на экспрессию гена как напрямую, так и через взаимодействие с соседними регуляторными элементами. Для него референсным аллелем является аллель G, альтернативным – A, в литературе анализируется преимущественно этот

двухаллельный вариант, хотя зарегистрированы и редкие альтернативные варианты G>C и G>T. В последних источниках литературы он чаще записывается как G>A, в части более старых работ используется запись по другой цепи ДНК. В большинстве исследований именно аллель A рассматривается как предрасполагающий к ОА, однако выявляемые ассоциации могут зависеть от фенотипа, популяции и индекса массы тела, поэтому его корректнее называть эффекторным, а не безусловно «рисковым» аллелем.

Таблица 2

SNP-полиморфизм Rs143384 гена GDF-5 при остеоартрите

№	rsID	Эффектор-ный аллель	Модель наследования	Характеристика выборки	Выявленные особенности ОА	Литература
1.	Rs143384	A, цепь (+)	Аддитивная GWAS-модель	77 052 пациента с ОА (коленного, тазобедренного суставов и др.) и 378 169 пациентов контроля	Аллельный вариант A имеет рисковое значение в развитии гонартроза	[40]
2.	Rs143384	A, цепь (+)	Аддитивная GWAS-модель	Крупный мультипопуляционный GWAS-метаанализ, 826 690 человек, из них 177 517 с ОА. Смешанные выборки из Европы и Азии	Ассоциирован с повышенным риском развития ОА любой локализации. Подтверждена высокая значимость локуса GDF-5 в генетике ОА	[41]
3.	Rs143384	A, цепь (+) - аллель риска хронической послеоперационной боли	Аллельная, аддитивная, доминантная и рецессивная	1048 пациентов с хронической послеоперационной болью и 2062 хирургических пациента без боли. Китай, популяция Хань	Достоверно связан с повышенной восприимчивостью к хронической послеоперационной боли в подгруппе в возрасте ≤ 61 года, с ИМТ ≤ 26, риск для носителей аллеля A увеличен в 1,35 раза	[42]
4.	Rs143384	A, цепь (+)	Собственная модель наследования отсутствует; обзор и in silico-анализ	Метаанализ 15 GWAS-исследований ОА коленного сустава. Преимущественно европейская популяция	Является одним из двух GWAS-значимых для ОА полиморфных локусов, реплицирован на полногеномном уровне значимости	[6]
5.	Rs143384	Генотип GG, цепь (+), в комбинации с GG rs11177 GNL3	Двухлокусная эпистатическая модель	Популяция населения русской национальности, Центральное Черноземье России	При выявлении комбинации генотипов G/G rs143384 гена GDF5 и G/G rs11177 гена GNL3 прогнозируют высокий риск развития ОА коленного сустава у женщин	[43]
6.	Rs143384	Аллель G, цепь (+), направление эффекта зависит от ожирения	При ожирении - рецессивная; без ожирения - аллельная, аддитивная и доминантная	1100 человек, из них ИМТ ≥ 30 (255 пациентов с ОА коленных суставов и 167 - контроль) и ИМТ < 30 (245 пациентов с ОА коленных суставов и 433 - контроль). Центральный регион России	Продemonстрировано генно-средовое взаимодействие rs143384 с ожирением: аллель G снижает риск развития ОА коленного сустава у лиц с ожирением и повышает риск заболевания у лиц без ожирения	[44]

7.	Rs143384	Генотип GG, цепь (+), в комбинации с rs3771501 GG и rs2820436 CC	Трёхлокусная эпистатическая модель	Популяция населения русской национальности, Центральное Черноземье России	При выявлении комбинации генотипов G/G rs143384 гена GDF5, G/G rs3771501 гена TGFA и C/C rs2820436 гена LYPLAL1 прогнозируют высокий риск развития ОА коленного сустава у мужчин	[45]
8.	Rs143384	A, цепь (+)	Доминантная по A, хотя авторы называют её кодоминантной	224 пациента с ОА коленного сустава, Популяция Бразилии	A-аллель связан с большей тяжестью ОА коленного сустава и более низким ростом у женщин	[46]
9.	Rs143384	A, цепь (+) - ранее установленный аллель риска, проверяемый экспериментально	Функциональное сравнение аллелей и локальная эпистатическая модель	Экспериментальная работа in vivo/in vitro	SNP сам по себе не менял экспрессию GDF-5 и фенотип ОА у мышей; важны локальные эпистатические взаимодействия	[47]

Примечание: для данного полиморфизма референсным аллелем является аллель G на прямой цепи (+) или аллель C на обратной (-); альтернативным аллелем является A на прямой цепи (+) или аллель T в транскриптной ориентации.

Особый интерес к rs143384 возник после крупных исследований по изучению взаимосвязи между полиморфизмом и клиническими особенностями ОА, в частности болевым синдромом [42]. Исследование Новакова В. с соавт. (2024) выявило принципиально важное генно-средовое взаимодействие с учётом ожирения [44]. Наиболее свежие клинические данные получены в бразильской когорте J. A. Pegini и соавт. (2025), где частота A-аллеля возрастала по мере увеличения рентгенологической тяжести заболевания [46]. Новейшая экспериментальная работа C. R. Covey и соавт. (2025) [47] показала, что моделирование rs143384 само по себе не воспроизводило изменения экспрессии GDF-5 или признаков ОА у мышей; патологический эффект проявлялся лишь в сочетании с другими локальными регуляторными вариантами. Вероятно, rs143384 в большей степени выступает как модификатор фенотипа, чем как самостоятельный генетический фактор риска ОА.

Таким образом, проведенное исследование позволило обобщить и систематизировать данные о SNP-полиморфизмах rs143383 и rs143384 гена GDF-5 при ОА, однако, ввиду разнородности представленной в научных статьях информации, данное исследование имеет ряд ограничений: этническая стратификация, малые выборки, публикационное смещение, различия фенотипов ОА, неодинаковые критерии диагностики, отсутствие клинической валидации SNP-тестов.

Заключение

Согласно современным источникам литературы, GDF-5 является одним из ключевых генов, определяющих рост и развитие опорно-двигательного аппарата, а его полиморфизмы представляются наиболее доказанными генетическими факторами риска развития остеоартрита.

SNP rs143383 наиболее исследован в европейских и восточноазиатских выборках, он достоверно чаще встречается у пациентов с ОА по сравнению с контрольными здоровыми добровольцами. Данный полиморфизм связан со снижением транскрипционной активности и уменьшением экспрессии GDF-5 в тканях сустава. Он чаще ассоциирован с ОА коленного сустава, реже - тазобедренного, суставов кисти, в отдельных исследованиях – с рентгенологической тяжестью заболевания. В качестве аллеля риска чаще упоминают Т, аллель С рассматривают как протективный. Rs143383 обладает наиболее высоким уровнем доказательности как маркер восприимчивости к ОА.

SNP rs143384 более популяционно зависим с аллелем риска А, который может быть мажорным или минорным в разных исследованиях, в зависимости от выборки пациентов. Среди возможных механизмов рассматривают изменение связывания транскрипционных факторов, модуляцию эффектов других генов, вероятны генно-средовые взаимодействия (например, с ожирением). Данный полиморфизм более ассоциирован с клиническими проявлениями ОА, главным образом коленного сустава, а именно болью, тяжестью гонартроза.

Список литературы

1. Ferrari A. J., Santomauro D. F., Aali A., Abate Y. H., Abbafati C., Abbastabar H. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet. 2024. Vol. 403. № 10440. P. 2133–2161. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00757-8/fulltext#page-body-id](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00757-8/fulltext#page-body-id) (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8.
2. Кабалык М. А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 4. С. 416–422. URL: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2585> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-416-422. EDN: XYBWCL.
3. Бегун Д. Н., Борщук Е. Л., Бегун Т. В. Заболеваемость ревматическими болезнями: монография. Курск: Университетская книга, 2017. С. 114–122. EDN: YPMSQJ.

4. Spector T. D., MacGregor A. J. Risk factors for osteoarthritis: genetics // *Osteoarthritis Cartilage*. 2004. Vol. 12. Suppl. A. P. S39–S44. URL: [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(03\)00253-X/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(03)00253-X/fulltext) (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1016/j.joca.2003.09.005.
5. Aubourg G., Rice S. J., Bruce-Wootton P., Loughlin J. Genetics of osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2022. Vol. 30. № 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 20.06.2026). DOI: 10.1016/j.joca.2021.03.002. EDN: AEOBML.
6. Новаков В. Б., Новакова О. Н., Чурносков М. И. Полногеномные исследования остеоартроза коленного сустава: обзор литературы // *Травматология и ортопедия России*. 2021. Т. 27. № 4. С. 131–144. URL: <https://journal.rniito.org/jour/article/view/1580> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-1580. EDN: TNLABX.
7. Sun K., Guo J., Yao X., Guo Z., Guo F. Growth differentiation factor 5 in cartilage and osteoarthritis: a possible therapeutic candidate // *Cell Prolif.* 2021. Vol. 54. № 3. Art. e12998. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7941218/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1111/cpr.12998.
8. Лебедев А. Ю., Трубникова Е. В., Белоус А. С., Сорока В. В., Агапов М. Н. Гены-предикторы остеоартроза крупных суставов, роль в патогенезе, перспективы использования таргетной терапии // *Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 6-2. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32209> (дата обращения: 05.06.2026). DOI: 10.17513/spno.32209. EDN: SLZRSQ.
9. Valdes A. M., Evangelou E., Kerkhof H. J. M., Tamm A., Doherty S. A., Kisand K., Kerna I., Uitterlinden A., Hofman A., Rivadeneira F., Cooper C., Dennison E. M., Zhang W., Muir K. R., Ioannidis J. P. A., Wheeler M., Maciewicz R. A., van Meurs J. B. J., Arden N. K., Spector T. D., Doherty M. The GDF5 rs143383 polymorphism is associated with osteoarthritis of the knee with genome-wide statistical significance // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 5. P. 873–875. URL: <https://ard.bmj.com/content/70/5/873.short> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1136/ard.2010.134155.
10. Reynard L. N., Loughlin J. Genetics and epigenetics of osteoarthritis // *Maturitas*. 2012. Vol. 71. № 3. P. 200–204. URL: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(11\)00411-7/abstract](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(11)00411-7/abstract) (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.12.001.
11. Valdes A. M., Doherty S., Muir K. R., Zhang W., Maciewicz R. A., Wheeler M., Arden N., Cooper C., Doherty M. Genetic contribution to radiographic severity in osteoarthritis of the knee // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. № 9. P. 1537–1540. URL: <https://ard.bmj.com/content/71/9/1537> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201382.

12. Aghili K., Sobhan M. R., Mehdinezhad-Yazdi M., Jafari M., Miresmaeili S. M., Rastegar S., Mazaheri M., Neamatzadeh H. Association of GDF-5 rs143383 polymorphism with radiographic defined knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // J. Orthop. 2018. Vol. 15. № 4. P. 945–951. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6128174/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1016/j.jor.2018.08.033.
13. Miyamoto Y., Mabuchi A., Shi D., Kubo T., Takatori Y., Saito S., Fujioka M., Sudo A., Uchida A., Yamamoto S., Ozaki K., Takigawa M., Tanaka T., Nakamura Y., Jiang Q., Ikegawa S. A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis // Nat. Genet. 2007. Vol. 39. № 4. P. 529–533. URL: <https://www.nature.com/articles/ng2005> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1038/2005.
14. Tsezou A., Satra M., Oikonomou P., Bargiotas K., Malizos K. N. The growth differentiation factor 5 (GDF5) core promoter polymorphism is not associated with knee osteoarthritis in the Greek population // J. Orthop. Res. 2008. Vol. 26. № 1. P. 136–140. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17676627/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1002/jor.20464.
15. Shin M. H., Lee S. J., Kee S. J., Song S. K., Kweon S. S., Park D. J. et al. Genetic association analysis of GDF5 and ADAM12 for knee osteoarthritis // Joint Bone Spine. 2012. Vol. 79. № 5. P. 488–491. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284607/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.10.016.
16. Reynard L. N., Bui C., Canty-Laird E. G., Young D. A., Loughlin J. Expression of the osteoarthritis-associated gene GDF5 is modulated epigenetically by DNA methylation // Hum. Mol. Genet. 2011. Vol. 20. № 17. P. 3450–3460. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642387/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1093/hmg/ddr253.
17. Syddall C. M., Reynard L. N., Young D. A., Loughlin J. The identification of trans-acting factors that regulate the expression of GDF5 via the osteoarthritis susceptibility SNP rs143383 // PLoS Genet. 2013. Vol. 9. № 8. Art. e1003557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23825960/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1371/journal.pgen.1003557.
18. Southam L., Rodriguez-Lopez J., Wilkins J. M., Pombo-Suarez M., Snelling S., Gomez-Reino J. J., Chapman K., Gonzalez A., Loughlin J. An SNP in the 5'-UTR of GDF5 is associated with osteoarthritis susceptibility in Europeans and with in vivo differences in allelic expression in articular cartilage // Hum. Mol. Genet. 2007. Vol. 16. № 18. P. 2226–2232. URL: <https://academic.oup.com/hmg/article-abstract/16/18/2226/713753?login=false> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1093/hmg/ddm174.
19. Chapman K., Takahashi A., Meulenbelt I., Watson C., Rodriguez-Lopez J., Egli R., Tsezou A., Malizos K. N., Kloppenburg M., Shi D., Southam L., van der Breggen R., Donn R., Qin J.,

- Doherty M., Slagboom P. E., Wallis G., Kamatani N., Jiang Q., Gonzalez A., Loughlin J., Ikegawa S. A meta-analysis of European and Asian cohorts reveals a global role of a functional SNP in the 5' UTR of GDF5 with osteoarthritis susceptibility // *Hum. Mol. Genet.* 2008. Vol. 17. № 10. P. 1497–1504. URL: <https://academic.oup.com/hmg/article-abstract/17/10/1497/594910?redirectedFrom=fulltext> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1093/hmg/ddn038.
20. Vaes R. B., Rivadeneira F., Kerkhof J. M., Hofman A., Pols H. A., Uitterlinden A. G., van Meurs J. B. Genetic variation in the GDF5 region is associated with osteoarthritis, height, hip axis length and fracture risk: the Rotterdam study // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 11. P. 1754–1760. URL: <https://ard.bmj.com/content/68/11/1754> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1136/ard.2008.099655.
21. Valdes A. M., Spector T. D., Doherty S., Wheeler M., Hart D. J., Doherty M. Association of the DVWA and GDF5 polymorphisms with osteoarthritis in UK populations // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 12. P. 1916–1920. URL: <https://ard.bmj.com/content/68/12/1916> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1136/ard.2008.102236.
22. Pan F., Tian J., Winzenberg T., Ding C., Jones G. Association between GDF5 rs143383 polymorphism and knee osteoarthritis: an updated meta-analysis based on 23,995 subjects // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2014. Vol. 15. Art. 404. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2474-15-404> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1186/1471-2474-15-404.
23. Хусаинова Р. И., Тюрин А. В., Шаповалова Д. А., Хуснутдинова Э. К. Генетические маркеры остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Генетика.* 2017. Т. 53. № 7. С. 816–826. DOI: 10.7868/S0016675817060078. EDN: YUDVPV.
24. Huetink K., van der Voort P., Bloem J. L., Nelissen R. G., Meulenbelt I. Genetic Contribution to the development of radiographic knee osteoarthritis in a population presenting with nonacute knee symptoms a decade earlier. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2016. Vol. 28. Is. 9. P. 57-63. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4854216/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.4137/CMAMD.S30657.
25. Ratnayake M., Tselepi M., Bloxham R., Ploëger F., Reynard L. N., Loughlin J. A consistent and potentially exploitable response during chondrogenesis of mesenchymal stem cells from osteoarthritis patients to the protein encoded by the susceptibility gene GDF5 // *PLoS ONE.* 2017. Vol. 12. Is. 5: e0176523. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5421763/pdf/pone.0176523.pdf> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1371/journal.pone.0176523.

26. Tülüce Y., Yildirim I. H., Özkol H., Edi Z. L., Delen V. Is GDF5 gene promoter polymorphism +104T/C associated with osteoarthritis in the Eastern of Turkey population? *Cell Mol Biol* (Noisy-le-grand). 2017. Vol. 30. № 63. Is. 8. P. 64-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886316/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.14715/cmb/2017.63.8.14.
27. Yau M. S., Yerges-Armstrong L. M., Liu Y., Lewis C. E., Duggan D. J., Renner J. B., Torner J., Felson D. T., McCulloch C. E., Kwoh C. K., Nevitt M. C., Hochberg M. C., Mitchell B. D., Jordan J. M., Jackson R. D. Genome-wide association study of radiographic knee osteoarthritis in north american Caucasians // *Arthritis Rheumatol*. 2017. Vol. 69. Is. 2. P. 343-351. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5274579/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1002/art.39932.
28. Yin Y., Wang Y. Association of BMP-14 rs143383 polymorphism with its susceptibility to osteoarthritis: A meta-analysis and systematic review according to PRISMA guideline // *Medicine* (Baltimore). 2017. Vol. 96. Is. 42:e7447. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5662343/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1097/MD.00000000000007447.
29. Abd Elazeem M. I., Abdelaleem E. A., Mohamed R. A. Genetic influence of growth and differentiation factor 5 gene polymorphism (+104T/C) on the development of knee osteoarthritis and its association with disease severity // *Eur. J. Rheumatol*. 2017. Vol. 4. № 2. P. 98–103. URL: <https://eurjrheumatol.org/index.php/pub/article/view/170> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.5152/eurjrheum.2017.160093.
30. Mishra A., Srivastava R. N., Awasthi S., Parmar D., Mishra P. Expression of genes and their polymorphism influences the risk of knee osteoarthritis // *J. Nucleic Acids*. 2017. Vol. 2017. Art. 3138254. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5654253/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1155/2017/3138254.
31. Ozcan S. S., Korkmaz M., Balbaloglu O., Percin F., Yilmaz N., Erdogan Y. Polymorphisms in the growth differentiation factor 5 (GDF5) gene in knee osteoarthritis // *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2017. Vol. 27. № 10. P. 602–605. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29056119/> (дата обращения 20.06.2026). PMID: 29056119.
32. García-Alvarado F., Rosales-González M., Arellano-Pérez-Vertti D., Espino-Silva P., Meza-Velazquez M., Ruiz-Flores P. Association between the SNP rs143383 +104T/C in the GDF5 gene and the risk of knee osteoarthritis in a population from northern Mexico: a case-control study // *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2018. Vol. 22. № 8. P. 503–506. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1089/gtmb.2018.0142> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1089/gtmb.2018.0142.

33. Mohasseb D. M. F., Saba E. K. A., Saad N. L. M., Dimas A., Sarofeem H. Genetic association between growth differentiation factor 5 single nucleotide polymorphism and primary knee osteoarthritis in a group of Egyptian patients: a pilot study // *Mediterr. J. Rheumatol.* 2019. Vol. 30. № 2. P. 114–122. URL: https://mjrheum.org/en_US/june-2019/showreferences792/nv/newsid792/179/showfulltext792/1 (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.31138/mjr.30.2.114.
34. Zhang S., Wang J., Ji H., Jia H., Guan D. Interaction between GDF5 gene polymorphisms and environment factors increased the risk of knee osteoarthritis: a case-control study // *Biosci. Rep.* 2019. Vol. 39. № 2. Art. BSR20182423. URL: <https://portlandpress.com/bioscirep/article/39/2/BSR20182423/110938/Interaction-between-GDF5-gene-polymorphisms-and> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1042/BSR20182423.
35. Moghimi N., Nasser S., Ghafouri F., Jalili A. Frequency of growth differentiation factor 5 rs143383 and asporin D-repeat polymorphisms in patients with hand and knee osteoarthritis in Kurdistan province, Iran // *Int. J. Rheum. Dis.* 2021. Vol. 24. № 5. P. 694–700. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33861510/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1111/1756-185X.14097.
36. Jia B., Jiang Y., Xu Y., Wang Y., Li T. Correlation between growth differentiation factor 5 (rs143383) gene polymorphism and knee osteoarthritis: an updated systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021. Vol. 19. Is. 16 (1). P. 146. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7893760/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1186/s13018-021-02269-w.
37. Wang Y. P., Di W. J., Yang S., Qin S. L., Xu Y. F., Han P. F., Hou K. D. The association of growth differentiation factor 5 rs143383 gene polymorphism with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // *J. Orthop. Surg. Res.* 2023. Vol. 18. Is. 1. Art. 763. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37817264/> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1186/s13018-023-04245-y.
38. Gundogdu K., Dodurga Y., Gungor H. R., Gundogdu G., Akkaya S. A cross-sectional study on the assessment of COLL11A1, VEGF, and GDF5 gene polymorphisms in Turkish patients with primary knee osteoarthritis // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2025. Vol. 26. Is. 1. Art. 153. URL: <https://europepmc.org/article/med/39953483> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1186/s12891-025-08396-3.
39. Richter M., Sokołowicz P., Trzeciak T. The appearance of idiopathic knee osteoarthritis (OA) is affected by the genotypes of the GDF5 polymorphism (rs143383) - a clinical study // *Rheumatol. Forum.* 2025. Vol. 11. № 2–4. P. 39–45. URL: <https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Agcd%3A3%3A7273283/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Acra>

wler-

gcd&id=ebsco%3Aagcd%3A193273290&crl=c&jrnl=27203921&link_origin=scholar.google.ru

(дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.5603/rf.105100.

40. Tachmazidou I., Hatzikotoulas K., Southam L. et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data // *Nat. Genet.* 2019. Vol. 51. № 2. P. 230–236. URL: <https://www.nature.com/articles/s41588-018-0327-1> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1038/s41588-018-0327-1.

41. Boer C. G., Hatzikotoulas K., Southam L., Stefansdottir L., Zhang Y., de Almeida R. C., Wu T. T., Zheng J., Hartley A., Teder-Laving M. et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations // *Cell.* 2021. Vol. 184. № 18. P. 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 20.06.2026). DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.038.

42. 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 // *J. Orthop. Surg. Res.* 2021. Vol. 16. № 1. Art. 420. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13018-021-02549-5> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1186/s13018-021-02549-5.

43. Патент № 2796897 Российская Федерация, МПК G01N 33/58, C12Q 1/6806, C12Q 1/6827, C12Q 1/686, C12Q 1/6876, C12Q 1/6883. Способ прогнозирования риска развития остеоартроза коленного сустава у женщин на основе молекулярно-генетического тестирования: № 2023106402: заявл. 17.03.2023: опубл. 29.05.2023 / Новакова О. Н., Новаков В. Б., Пономаренко И. В., Чурносков М. И. // ФИПС: электрон. справочник патентов России. [Электронный ресурс]. URL: <https://rcis.bsuedu.ru/upload/iblock/b3d/ca373hi356jm5ie2uszo1upste3g7ox5/2796897.pdf> (дата обращения 20.06.2026).

44. Novakov V., Novakova O., Churnosova M. et al. Polymorphism rs143384 GDF5 reduces the risk of knee osteoarthritis development in obese individuals and increases the disease risk in non-obese population // *Arthroplasty.* 2024. Vol. 6. № 1. Art. 12. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s42836-023-00229-9> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1186/s42836-023-00229-9.

45. Патент № 2816024 Российская Федерация, МПК G01N 33/582, C12Q 1/6806, C12Q 1/6827, C12Q 1/686, C12Q 1/6876, C12Q 1/6883. Способ прогнозирования риска развития остеоартроза коленного сустава у мужчин: № 2023106636: заявл. 21.03.2023: опубл. 25.03.2024 / Новакова О. Н., Новаков В. Б., Пономаренко И. В., Чурносков М. И. // ФИПС : электрон. справочник патентов России. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fips.ru/cdfi/fips.dll/ru?docid=2816024&ty=29> (дата обращения 20.06.2026).

46. Perini J. A., Pedrinha I. S. M., Lopes L. R., Maia P. A. V., Cardoso J. V., de Sousa E. B. The GDF5 rs143384 polymorphism is associated with the severity of knee osteoarthritis and shorter stature in female Brazilian patients: a cross-sectional study // *Genes (Basel)*. 2025. Vol. 16. № 12. Art. 1520. URL: <https://www.mdpi.com/2073-4425/16/12/1520> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.3390/genes16121520.
47. Coveney C. R., Maridas D., Chen H., Muthuirulan P., Liu Z., Jagoda E. et al. Complex regulatory interactions at GDF5 shape joint morphology and osteoarthritis disease risk // *Arthritis Rheumatol.* 2025. Vol. 77. № 11. P. 1488–1502. URL: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.43231> (дата обращения 20.06.2026). DOI: 10.1002/art.43231.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.