

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №2

2019



УДК 616.72-018.3-002-07:612.018

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

© Кабалык М.А., Невзорова В.А.

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2

Резюме

Цель. Провести анализ полиморфных вариантов генов оксидативного стресса (EPAS1, GPX4) и их роли в развитии сердечно-сосудистой коморбидности и остеоартрита (ОА)

Методика. В исследование включены 140 пациентов с ОА в возрасте Me 63,1 (Q25-55,4; Q75-76,8]. Среди них было 112 женщин (80%). В качестве группы контроля в исследование были включены 90 больных без ОА в Me 59,4 (Q25-51,1; Q75-72,8], среди которых женщин было 60 человек (70%). Абсолютный сердечно-сосудистый риск определяли по шкале SCORE. Выраженность боли определяли по визуальной (цифровой) аналоговой шкале боли (ВАШ). Физическую дисфункцию оценивали по шкале WOMAC. Генетический материал получали из лейкоцитов периферической крови с помощью выделения ДНК. Однонуклеотидный полиморфизм генов EPAS1 (rs1867785), GPX4 (rs713041) исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Группа больных ОА статистически значимо не отличается по распределению частот аллелей полиморфного локуса G/A гена EPAS1 от группы сравнения. Однако генотип GG статистически значимо чаще встречался у лиц без ОА. Группа больных ОА статистически значимо отличается по распределению частот аллелей полиморфного локуса C/T гена GPX4 от группы сравнения. Установлено, что присутствие аллеля C гена GPX4 является фактором риска ОА. Частоты гетерозиготных генотипов C/T гена GPX4 значимо различались у пациентов с разным кардиоваскулярным риском. Так, у больных с высоким риском статистически значимо более часто встречался CC генотип. Генотип TT гена GPX4, напротив, достоверно чаще встречался у больных с умеренным риском ССЗ. Присутствие аллеля C гена GPX4 является фактором высокого сердечно-сосудистого риска у больных ОА.

Заключение. Присутствие аллеля C и генотипа TT гена GPX4 (rs713041) является фактором риска ОА и высокого сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: остеоартрит, остеоартроз, сердечно-сосудистый риск, боль, SCORE, оксидативный стресс

POLYMORPHISMS OF GENES FOR OXIDATIVE STRESS IN OSTEOARTHRITIS WITH CARDIOVASCULAR COMORBIDITY

Kabalyk M.A., Nevzorova V.A.

Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Ave., 690002, Vladivostok, Russia

Abstract

Objective. The aim of the study was to analyze polymorphic variants of oxidative stress genes (EPAS1, GPX4) and their role in the development of cardiovascular comorbidity and osteoarthritis (OA).

Methods. The study included 140 patients with OA aged Me 63.1 (Q25-55.4; Q75-76.8). Among them, there were 112 women (80%). As a control group, 90 patients without OA were included in the study group. Me 59.4 (Q25-51.1; Q75-72.8], among which there were 60 women (70%). Absolute cardiovascular risk was determined using the SCORE scale. Pain intensity was determined using a visual (digital) analog pain scale (VAS). Physical dysfunction was assessed using the WOMAC scale. Genetic material was obtained from peripheral blood leukocytes using DNA extraction. Single nucleotide polymorphism genes EPAS1 (rs1867785), GPX4 (rs713041) were investigated using real-time polymerase chain reaction.

Results. The group of patients with OA is not statistically significantly different in the frequency distribution of alleles of the polymorphic G/A locus of the EPAS1 gene from the comparison group. However, the GG genotype was statistically significantly more common in individuals without OA. The

group of patients with OA is statistically significantly different in the frequency distribution of the alleles of the polymorphic C718T locus of the GPX4 gene from the comparison group. The presence of the C GPX4 gene allele has been found to be a risk factor for OA. The frequencies of heterozygous C718T genotypes of the GPX4 gene differed significantly in patients with different cardiovascular risk. Thus, in patients with high risk, the SS genotype was statistically significantly more frequent. The TT genotype of the GPX4 gene, by contrast, was significantly more common in patients with a moderate risk of CVD. The presence of the C allele GPX4 gene is a high cardiovascular risk factor in patients with OA.

Conclusion. The presence of the C allele and the TT genotype of the GPX4 gene (rs713041) is a risk factor for OA and high cardiovascular risk.

Keywords: osteoarthritis, osteoarthrosis, cardiovascular risk, pain, SCORE, oxidative stress

Введение

Остеоартрит (остеоартроз, ОА) является широко распространённым дегенеративно-воспалительным заболеванием синовиальных суставов, в основе которого лежит клеточный стресс и неадаптивные регенеративные процессы в тканях синовиальных суставов [2]. Имеются веские доказательства того, что в основе патогенеза ОА лежит оксидативный стресс, запускающий местный каскад активации факторов транскрипции матриксных металлопротеиназ, провоспалительных цитокинов [14]. В частности, показано, что у больных ОА активация индуцированного оксидативным стрессом ингибитора роста 1 (OSGIN-1) ассоциирована со структурной прогрессией остеоартрита [3]. Большая роль в активации оксидативного стресса отводится индуцируемому гипоксией фактору-2 альфа (HIF2 α), который является активатором ядерного фактора транскрипции кВ (NF-kB) – участника тканевого ремоделирования при ОА [11]. Активация HIF2 α приводит к тканевой экспрессии интерлейкина 1, оксида азота, дезинтегрин и матриксных металлопротеиназ [14].

Ингибитором оксидативного стресса выступает система глутатионпероксидаз. Снижение активности ферментов антиокислительной защиты приводит к усилению индукции оксидативных факторов, тканевому повреждению и апоптозу хондроцитов [5]. Нарушение тканевой регуляции оксидативных процессов способно приводить к развитию и прогрессированию ОА [6].

Последние годы ведётся активная дискуссия о кардиоваскулярных факторах развития ОА. В частности показано, что артериальная гипертензия, гиперлипидемия принимают и системное сосудистое ремоделирование принимают непосредственное участие в неадаптивном ремоделировании тканей суставов при ОА [1]. В связи с этим выдвинуто предположение о способности факторов сердечно-сосудистой коморбидности активировать оксидативный стресс [3]. Однако остаётся открытым вопрос о генетической гетерогенности и взаимосвязях кардиоваскулярных триггеров при ОА.

Цель исследования – провести анализ полиморфных вариантов генов оксидативного стресса (EPAS1, GPX4) и их роли в развитии сердечно-сосудистой коморбидности и остеоартрита.

Методика

В исследование включены 140 пациентов с ОА в возрасте Me 63,1 (Q25-55,4; Q75-76,8]. Среди них было 112 женщин (80%). В качестве группы контроля в исследование были включены 90 больных без ОА в Me 59,4 (Q25-51,1; Q75-72,8], среди которых женщин было 60 человек (70%). Группа больных ОА и группа сравнения были сопоставимы по полу и возрасту.

Диагноз ОА соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1991 г. Абсолютный сердечно-сосудистый риск определяли по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Поскольку все пациенты с ОА, включённые в исследование, имели более чем 5% суммарный сердечно-сосудистый риск, градацию проводили следующим образом: 6-10% соответствовало высокому риску, 11% и более – очень высокому риску. Больных, принесших в прошлом инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, транзиторную ишемическую атаку, имеющих сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца относили к категории очень высокого риска сердечно-сосудистых событий.

В рамках исследования оценивали выраженность клинических проявлений ОА. Выраженность боли определяли по визуальной (цифровой) аналоговой шкале боли (ВАШ). По этому показателю разделяли на 2 группы: умеренная боль 1-5 см из 10, выраженная – 6-10 см из 10. Физическую дисфункцию оценивали по шкале WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities

Osteoarthritis Index). По этому параметру больных разделяли на 2 подгруппы: умеренная дисфункция при сумме баллов от 1 до 120, выраженная 121 и выше.

Все пациенты проживают в Приморском крае и являются этнически русскими. Исследование было одобрено междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Все пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Генетический материал получали из лейкоцитов периферической крови с помощью выделения ДНК колоночным методом с использованием реактивов «К-Сорб» («Синтол», Россия) в соответствии с инструкцией изготовителя. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism) генов EPAS1 (rs1867785), GPX4 (rs713041) исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием интеркалирующего красителя и примеров («Синтол», Россия) согласно инструкции изготовителя. Реакцию ПЦР-РВ проводили с использованием термоциклера (амплификатора) PikoReal 96 («Thermo Scientific», Финляндия).

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической программы Statistica v.6.0. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Достоверность различий в распределении частот аллелей, генотипов и фенотипов между группами определяли по критерию χ^2 с коррекцией Йетса. В случае попарного сравнения выборок по частоте одного признака использовали точный Фишера. При статистическом анализе результатов определяли частоту встречаемости генотипов, отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ95%). Вычисление ОШ проводили по методу Вульфа-Холдейна.

Результаты исследования

Проанализированы полиморфизмы генов оксидативного стресса (EPAS1, GPX4) у больных с ОА и группе сравнения (табл. 1). По локусам G/A гена EPAS1 (rs1867785), C718T гена GPX4 (rs713041) отклонения от равновесия Харди–Вайнберга в изученных группах больных и здоровых индивидов обнаружено не было.

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов EPAS1, GPX4 у больных остеоартритом и в группе сравнения

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов n (%)		ОШ (95% ДИ)	p (χ^2)
	остеоартрит (n=140)	Группа сравнения (n=90)		
EPAS1 G/A				
GG	58 (41,2)	51 (56,7)*	0,54 (0,32-0,92)	0,02 (5,10)
GA	63 (45,0)	29 (32,2)	1,72 (0,99-2,99)	0,05 (3,72)
AA	19 (13,7)	10 (11,1)	1,26 (0,55-2,84)	0,58 (0,30)
G	179 (63,9)	131 (72,8)	0,92 (0,63-1,35)	0,67 (0,18)
A	101 (36,1)	68 (27,2)	1,09 (0,74-1,59)	0,67 (0,18)
GPX4 C718T				
CC	52 (37,1)	26 (28,8)	1,11 (0,65-1,91)	0,25 (1,32)
CT	68 (48,6)	41 (45,6)	1,23 (0,69-2,20)	0,76 (0,09)
TT	20 (14,3)	23 (25,6)*	0,45 (0,18-1,11)	0,03 (4,58)
C	172 (61,4)	93 (51,7)*	1,39 (1,04-1,98)	0,03 (4,26)
T	108 (38,6)	87 (48,3)*	0,78 (0,50-1,19)	0,03 (4,26)

Примечание: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$

Показано, что группа больных ОА статистически значимо не отличается по распределению частот аллелей полиморфного локуса G/A гена EPAS1 (rs1867785) от группы сравнения ($p > 0,05$). Это обусловлено одинаковой частотой аллелей G (63,9% против 72,8%, $\chi^2=0,18$, $p=0,67$) и A (36,1% против 27,2%, $\chi^2=0,18$, $p=0,67$). Однако генотип GG статистически значимо чаще встречался у лиц без ОА ($\chi^2=5,10$, $p=0,02$; ОШ=0,54, 95%ДИ 0,32-0,92).

Группа больных ОА статистически значимо отличается по распределению частот аллелей полиморфного локуса C718T гена GPX4 (rs713041) от группы сравнения ($\chi^2=4,26$, $p=0,03$). Это обусловлено высокой частотой гомозиготного генотипа TT в группе сравнения (14,3% против 25,6%, $\chi^2=4,58$, $p=0,03$). Таким образом, установлено, что присутствие аллеля C гена GPX4 (rs713041) является фактором риска ОА (ОШ=1,39 95%ДИ 1,04-1,98).

Анализ частот генотипов и полиморфизмов изучаемых генов у больных остеоартритом в зависимости от уровня боли (табл. 2) показал, что группы больных в зависимости от боли статистически значимо не отличаются по распределению частот генотипов полиморфного локуса G/A гена EPAS1 (rs1867785), что обусловлено одинаковой частотой аллеля G (57,7% против 68,6%, $\chi^2=3,47$, $p=0,06$) и A (42,3% против 31,4%, $\chi^2=3,47$, $p=0,06$).

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов EPAS1, GPX4 у больных остеоартритом в зависимости от уровня боли

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов n (%)		ОШ (95%ДИ)	p (χ^2)
	Умеренная боль (n=78)	Сильная боль (n=62)		
EPAS1 G/A				
GG	25 (32,0)	29 (46,7)	0,54 (0,27-1,07)	0,08 (3,16)
GA	40 (51,3)	27 (43,5)	1,36 (0,69-2,67)	0,36 (0,83)
AA	13 (16,7)	6 (9,8)	1,87 (0,67-5,23)	0,23 (1,44)
G	90 (57,7)	85 (68,6)	0,63 (0,38-1,03)	0,06 (3,47)
A	66 (42,3)	39 (31,4)	1,59 (0,97-2,62)	0,06 (3,47)
GPX4 C718T				
CC	27 (34,6)	25 (40,3)	0,78 (0,39-1,56)	0,49 (0,48)
CT	40 (51,3)	28 (45,2)	1,28 (0,65-2,49)	0,47 (0,52)
TT	11 (14,1)	9 (14,5)	0,97(0,37-2,50)	0,94 (0,00)
C	94 (60,3)	78 (62,9)	0,89 (0,55-1,45)	0,65 (0,20)
T	62 (39,7)	46 (37,1)	1,12 (0,68-1,82)	0,65 (0,20)

Распределение частот генотипов полиморфного локуса C718T гена GPX4 (rs713041) в группах больных в зависимости от уровня боли так же не имело статистически значимых различий, что было обусловлено одинаковой частотой аллеля C (60,3% против 62,9%, $\chi^2=0,20$, $p=0,65$) и T (39,7% против 37,1%, $\chi^2=0,20$, $p=0,65$).

Рассмотрено распределение полиморфизмов генов костного метаболизма у больных с разным уровнем функционального дефицита, измеренного по WOMAC (табл. 3). Установлено, что группа пациентов с выраженной дисфункцией суставов статистически значимо отличается по распределению частот аллелей полиморфного локуса G/A гена EPAS1 (rs1867785) от группы сравнения ($\chi^2=9,43$, $p=0,003$). Это обусловлено высокой частотой гомозиготного генотипа GG в группе больных с умеренным функциональным дефицитом (43,9% против 25,9%, $\chi^2=9,89$, $p=0,002$) и достоверно более высокой частотой гетерозиготного генотипа GA в группе больных с выраженным функциональным дефицитом (36,6% против 55,2%, $\chi^2=4,14$, $p=0,04$). Таким образом, присутствие аллеля A гена EPAS1 (rs1867785) является фактором риска развития выраженной дисфункции суставов при ОА (ОШ=0,46, 95%ДИ 0,28-0,76).

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов EPAS1, GPX4 у больных остеоартритом в зависимости от уровня функционального дефицита

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов n (%)		ОШ (95%ДИ)	p (χ^2)
	Умеренная дисфункция (n=82)	Выраженная дисфункция (n=58)		
EPAS1 G/A				
GG	43 (43,9)	15 (25,9)*	3,16 (1,52-6,56)	0,002 (9,89)
GA	31 (36,6)	32 (55,2)*	0,49 (0,25-0,97)	0,04 (4,14)
AA	8 (9,8)	11 (18,9)	0,46 (0,17-1,23)	0,12 (2,46)
G	117 (71,3)	62 (53,5)*	2,17 (1,31-3,57)	0,003 (9,43)
A	47 (28,7)	54 (46,5)*	0,46 (0,28-0,76)	0,003 (9,43)
GPX4 C718T				
CC	30 (36,6)	22 (37,9)	0,94 (0,47-1,89)	0,87 (0,03)
CT	39 (47,6)	29 (50,0)	1,18 (0,59-2,36)	0,78 (0,08)
TT	13 (15,8)	7 (12,1)	1,37(0,51-3,68)	0,53 (0,39)
C	99 (60,4)	73 (62,9)	0,89 (0,55-1,46)	0,66 (0,19)
T	65 (39,6)	43 (37,1)	1,11 (0,68-1,82)	0,66 (0,19)

Примечание: * – различия статистически значимы при $p<0,05$

Частота генотипов полиморфного локуса С718Т гена GPX4 (rs713041) у больных ОА в зависимости от уровня функциональной недостаточности не имело статистически значимых различий, что было обусловлено одинаковой частотой аллеля С (60,4% против 62,9%, $\chi^2=0,19$, $p=0,66$) и Т (39,6% против 37,1%, $\chi^2=0,19$, $p=0,66$).

Анализ частот генотипов и полиморфизмов генов оксидативного стресса у больных ОА в зависимости от сердечно-сосудистого риска (табл. 4) показал, что группы больных в зависимости от его уровня статистически значимо не отличаются по распределению частот генотипов полиморфного локуса G/A гена EPAS1 (rs1867785), что обусловлено одинаковой частотой аллеля G (59,7% против 67,4%, $\chi^2=0,18$, $p=1,76$) и A (40,3% против 32,6%, $\chi^2=1,76$, $p=0,18$).

Частоты гетерозиготных генотипов С718Т гена GPX4 (rs713041) значимо различались у пациентов с разным кардиоваскулярным риском. Так, у больных с высоким риском статистически значимо более часто встречался СС генотип (29,7% против 46,9%, $\chi^2=4,41$, $p=0,03$). Генотип ТТ гена GPX4, напротив, достоверно чаще встречался у больных с умеренным риском ССЗ (20,3% против 6,2%, $\chi^2=6,00$, $p=0,01$). Присутствие аллеля С гена GPX4 (rs713041) является фактором высокого сердечно-сосудистого риска у больных ОА (соответственно: ОШ=0,51, 95%ДИ 0,31-0,83).

Таблица 4. Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов EPAS1, GPX4 у больных остеоартритом в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов n (%)		ОШ (95%ДИ)	p (χ^2)
	Средний риск (n=74)	Высокий риск (n=66)		
EPAS1 G/A				
GG	24 (32,4)	30 (45,4)	0,58 (0,29-1,14)	0,11 (2,49)
GA	38 (51,3)	29 (43,9)	1,35 (0,69-2,62)	0,48 (0,50)
AA	12 (16,3)	7 (10,7)	1,63 (0,60-4,43)	0,94 (0,33)
G	86 (59,7)	89 (67,4)	0,72 (0,44-1,17)	0,18 (1,76)
A	58 (40,3)	43 (32,6)	1,39 (0,85-2,29)	0,18 (1,76)
GPX4 C718T				
СС	22 (29,7)	31 (46,9)*	0,48 (0,24-0,96)	0,03 (4,41)
СТ	37 (50,0)	31 (46,9)	1,13 (0,58-2,19)	0,72 (0,13)
ТТ	15 (20,3)	4 (6,2)*	3,94 (1,24-12,56)	0,01 (6,00)
С	81 (62,4)	93 (70,4)*	0,51 (0,31-0,83)	0,007 (7,33)
Т	67 (37,6)	39 (29,6)*	1,97 (1,20-3,23)	0,007 (7,33)

Примечание: * – различия статистически значимы при $p<0,05$

Обсуждение результатов исследования

Анализ полиморфизмов генов оксидативного стресса (EPAS1 (rs1867785), С718Т гена GPX4 (rs713041)) позволил установить, что наличие аллеля А и гетерозиготного генотипа GA гена EPAS1 (rs1867785) является фактором риска развития выраженной дисфункции суставов. Это связано с тем, что ген EPAS1 кодирует индуцируемый гипоксией фактор-2 альфа (HIF2 α), который принимает активизируется при гипоксии и отвечает за регуляцию транскрипции генов участвующих в регуляции оксидативного стресса [4, 13]. Кроме того, HIF2 α непосредственно активирует ключевой патогенетический сигнальный каскад NF- κ B и связан с энохондральной оссификацией [11]. Известно, что HIF2 α экспрессируется в суставном хряще при ОА и вызывает деградацию хряща путём активации сериновых протеиназ, дезинтегрин, ADAMTS, синтазы оксида азота [14]. Ryu J.H. и соавт. (2012) показали, что высокий уровень HIF2 α активирует Fas-опосредованный апоптоз хондроцитов при остеоартрите [12]. Кроме того, было показано, что IL-1 β способствует экспрессии EPAS1 в хондроцитах, способствуя развитию ОА [12]. Таким образом, наличие полиморфного варианта GA и аллеля А гена EPAS1 способствует нарушению в системе регуляции клеточного ответа на оксидативный стресс, способствует тем самым активации фактора транскрипции NF- κ B, деградации суставного хряща и субхондральной кости под действием цитокинов и металлопротеиназ, что в конечном итоге приводит к развитию дисфункции суставов.

Установлено также, что присутствие аллеля С и генотипа ТТ гена GPX4 (rs713041) является фактором риска ОА и высокого сердечно-сосудистого риска. Глутатионпероксидаза 4 (GPx4) является представителем семейства ферментов ответственных за защиту организма от окислительного стресса. GPx4 имеет большое значение в метаболизме окисленных липидов, экспрессируется практически во всех клетках млекопитающих, является внеклеточным ферментом кишечника [8]. Аллель С гена GPX4 (rs713041) связана с низкой активностью данного фермента [7]. Дефицит или низкая активность фермента GPx4 приводит к развитию ферроптоза –

запрограммированной окислительной некротической гибели клеток, характерной особенностью которого является железо-зависимое перекисное окисление липидов [5]. Отечественными учёными было показано, что полиморфизм C718T в 3'-нетранслируемой области гена GPX4 является генетическим маркером высокого сердечно-сосудистого риска у больных АГ [9]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами. С другой стороны, впервые получены данные о роли аллеля С и генотипа ТТ гена GPX4 (rs713041) в развитии ОА.

Выводы

1. Присутствие аллеля С и генотипа ТТ гена GPX4 (rs713041) является фактором риска ОА и высокого сердечно-сосудистого риска.
2. Наличие аллеля А и гетерозиготного генотипа GA гена EPAS1 (rs1867785) является фактором риска развития выраженной дисфункции суставов.

Литература (references)

1. Кабалык М.А. Взаимосвязи сосудистого ремоделирования и структурного прогрессирования остеоартрита // Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.17, №1. – С. 99-105. [Kabalyk M.A. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2017. – V.17, N1. – P. 99-105 (In Russian)]
2. Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011-2016 гг. Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.56, №4. Р. 416-422. [Kabalyk M.A. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. Scientific and practical rheumatology. – 2017. – V.56, N4. – P. 416-422. (In Russian)]
3. Кабалык М.А. Молекулярные взаимосвязи сосудистого ремоделирования у больных остеоартритом с артериальной гипертензией // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т.10, №5. – С. 29-35. [Kabalyk M.A. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. Bulletin of the modern clinical medicine. – 2017. – V.10, N5. – P. 29-35. (In Russian)]
4. Bondareva E.A., Bleer A.N., Godina E.Z. Association between G/A - Polymorphism of EPAS1 gene and the maximal level of oxygen consumption in Russian athletes // *Fiziolgia Cheloveka*. – 2016. – V.42, N3. – P. 120-124.
5. Dixon S.J., Stockwell B.R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death // *Nature Chemical Biology*. – 2014. – V.10, N1. – P. 9-17.
6. Kabalyk M.A. Age-Related Aspects of the Involvement of Heat Shock Proteins in the Pathogenesis of Osteoarthritis // *Advances in Gerontology*. – 2017. – V.7, N4. – P. 276-280.
7. Méplan C., Dragsted L.O., Ravn-Haren G. et al. Association between polymorphisms in glutathione peroxidase and selenoprotein P genes, glutathione peroxidase activity, HRT use and breast cancer risk // *PLoS One*. – 2013. – V.8, N9. – P. e73316.
8. Muller F.L., Lustgarten M.S., Jang Y. et al. Trends in oxidative aging theories // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2007. – V.43, N4. – P. 477-503.
9. Polonikov A.V., Vialykh E.K., Churnosov M.I. et al. The C718T polymorphism in the 3'-untranslated region of glutathione peroxidase-4 gene is a predictor of cerebral stroke in patients with essential hypertension // *Hypertension Research*. – 2012. – V.35, N5. – P. 507-512.
10. Ryu J.H., Shin Y., Huh Y.H. et al. Hypoxia-inducible factor-2 α regulates Fas-mediated chondrocyte apoptosis during osteoarthritic cartilage destruction // *Cell Death & Differentiation*. – 2012. – V.19, N3. – P. 440-450.
11. Saito T., Kawaguchi H. HIF-2 α as a possible therapeutic target of osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2010. – V.18, N12. – P. 1552-1556.
12. Sheu S.Y., Ho S.R., Sun J.S. et al. Arthropod steroid hormone (20-Hydroxyecdysone) suppresses IL-1 β -induced catabolic gene expression in cartilage // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2015. – V.15. – P. 1.
13. Xu X.H., Huang X.W., Qun L. et al. Two functional loci in the promoter of EPAS1 gene involved in high-altitude adaptation of Tibetans // *Scientific Reports*. – 2014. – V.4. – P. 7465.
14. Yang S., Kim J., Ryu J.H. et al. Hypoxia-inducible factor-2 α is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction // *Nature Medicine*. – 2010. – V.16, N6. – P. 687-693.

Информация об авторах

Кабалык Максим Александрович – кандидат медицинских наук, доцент института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. E-mail: maxi_maxim@mail.ru

Невзорова Вера Афанасьевна – профессор, доктор медицинских наук, директор института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. E-mail: smu.tgmu@gmail.com