

УДК 616.72-002.775-053.9+618.173:575+612.015.6

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.8 EDN: IVGPHC

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА© Игнатенко Г.А.¹, Резниченко Н.А.², Федуличев П.Н.², Майлян Э.А.¹¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Россия, 283003, Донецк, пр. Ильича, 16²Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7*Резюме*

Цель. Изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена рецептора витамина D (VDR) у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

Методика. Было обследовано 483 женщины постменопаузального возраста. Возраст обследованных женщин составил 61,7±0,40 лет, а длительность постменопаузы – 13,1±0,39 лет. У 157 пациентов был установлен диагноз остеоартрита коленных суставов. Остальные 326 условно здоровые женщины составили контрольную группу. Молекулярно-генетические исследования включали определение генетических полиморфизмов rs1544410 (BsmI) и rs10735810 (FokI) гена VDR.

Результаты. Установлено, что распределение генотипов полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p>0,05$). Анализ частоты встречаемости генотипов AA, AG и GG полиморфизма rs1544410 показал неравномерность их распределения среди двух выделенных групп женщин – здоровых и больных остеоартритом ($p=0,008$). Частота регистрации генотипа GG полиморфизма rs1544410 была значительно выше при остеоартрите, чем среди здоровых женщин (OR=1,82; 95% CI: 1,24-2,68; $p=0,003$). В группе больных остеоартритом существенно чаще выявлялся аллель G вышеуказанного полиморфизма (OR=1,46; 95% CI: 1,10-1,94). Генетический полиморфизм rs10735810 гена VDR не показал ассоциацию с развитием остеоартрита у женщин ($p>0,05$).

Заключение. Таким образом, установлена ассоциация генетического полиморфизма rs1544410 гена VDR с остеоартритом у женщин постменопаузального возраста. Полученные результаты могут быть использованы при определении риска развития остеоартрита коленных суставов у женщин и назначении персонализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, остеоартрит, полиморфизмы, ген рецептора витамина D

POLYMORPHIC VARIANTS OF THE VITAMIN D RECEPTOR GENE IN OSTEOARTHRITIS IN POSTMENOPAUSAL WOMENIgnatenko G.A.¹, Reznichenko N.A.², Fedulichev P.N.², Maylyan E.A.¹¹M. Gorky Donetsk National Medical University, 16, Ilyicha Avenue, 283003, Donetsk, Russia²Institute «Medical Academy named after S.I.Georgievsky» of Vernadsky CFU, 5/7, Lenin Boulevard, 295051, Simferopol, Russia*Abstract*

Objective. The aim of the work was to study the associations of genotypes and alleles of rs1544410 and rs10735810 vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in postmenopausal women with knee osteoarthritis.

Methods. A total of 483 postmenopausal women were examined. The age of the examined women was 61.7±0.40 years and the duration of postmenopause was 13.1±0.39 years. A total of 157 patients were diagnosed with knee osteoarthritis. The remaining 326 conditionally healthy women made up the control group. Molecular genetic studies included the determination of rs1544410 and rs10735810 VDR gene polymorphisms.

Results. It was found that the genotypes distribution of rs1544410 and rs10735810 polymorphisms corresponded to the Hardy-Weinberg law ($p > 0,05$). The occurrence frequency analysis of AA, AG and GG genotypes of the rs1544410 polymorphism showed the uneven genotypes distribution between the two selected groups - healthy women and the patients with osteoarthritis ($p = 0,008$). The frequency of the rs1544410 polymorphism GG genotype registration was significantly higher in patients with osteoarthritis than among healthy women ($OR = 1.82$; 95% CI: 1.24-2.68; $p = 0,003$). In the group of the patients with osteoarthritis the G allele of the above polymorphism was detected significantly more often ($OR = 1.46$; 95% CI: 1.10-1.94). Genetic rs10735810 VDR gene polymorphism showed no association with the development of osteoarthritis in women ($p > 0,05$).

Conclusion. Thus, an association of the genetic rs1544410 VDR gene polymorphism with osteoarthritis has been established in postmenopausal women. The obtained results can be used in determining the risk of osteoarthritis developing in women and in prescribing personalized therapeutic and preventive measures.

Keywords: women, postmenopause, osteoarthritis, polymorphisms, vitamin D receptor gene

Введение

Остеартрит (ОА) является полифакторным прогрессирующим заболеванием суставов, основными проявлениями которого являются боль, отек, скованность и нарушение функции суставов. Морфологически ОА характеризуется поражением всех компонентов сустава – хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [1].

Заболевание чрезвычайно распространено. Эпидемиологические исследования в различных регионах России свидетельствуют о том, что ОА страдают около 15 млн россиян, а в пенсионном возрасте распространенность патологии достигает 33,2%. Перечень факторов риска заболевания достаточно широкий. К ним относятся старший возраст, женский пол, повышенный индекс массы тела, ожирение, высокий рост, травмы суставов, слабость мышц, дисплазия суставов и т.д. [1, 2].

Известно, что ОА имеет наследственно-обусловленный характер, а генетический фактор является одним из важнейших немодифицируемых факторов риска данного заболевания. В последние годы уделяется особое внимание изучению генетических основ данной патологии. Результаты таких исследований позволят на основании знаний этиопатогенеза, в том числе его генетической составляющей, разработать эффективные методы прогнозирования и профилактики ОА.

Одним из генов кандидатов ОА является ген рецептора витамина D (*VDR*). К настоящему времени имеются публикации, посвященные изучению ассоциаций генетических полиморфизмов вышеуказанного гена с развитием ОА. Однако полученные результаты носят противоречивый характер [4, 6, 7, 8, 9] и не позволяют сделать достаточно обоснованные выводы. Следует отметить, что в России внимание к изучению роли полиморфизмов гена *VDR* при ОА уделяется крайне недостаточно.

Цель работы – изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизмов rs1544410 (283 A>G, BsmI) и rs10735810 (2 A>G, FokI) гена *VDR* у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

Методика

В работе использовался биологический материал от 483 женщины постменопаузального возраста. Забор периферической крови утром натощак производился после получения от каждой женщины письменного добровольного информированного согласия. Из работы исключались женщины с посттравматическим ОА, а также лица, имеющие патологию эндокринной и иммунной систем, метаболические расстройства, онкологические и гематологические заболевания, хронические воспалительные заболевания. Возраст обследованных женщин составил $61,7 \pm 0,40$ лет, а длительность постменопаузы – $13,1 \pm 0,39$ лет.

Диагноз ОА коленных суставов был установлен у 157 пациентов. Они составили основную группу. В контрольную группу вошли остальные условно здоровые 326 женщин. Две выделенные группы были сопоставимы по возрасту. Всем женщинам производили молекулярно-генетические исследования, включавшие детекцию двух генетических полиморфизмов гена *VDR* (rs1544410 и

rs10735810), для чего использовали соответствующие наборы реактивов и оборудования производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ).

Распределение полиморфных вариантов гена *VDR* закону оценивали на соответствие закону Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Сравнительную оценку частоты генетических маркеров в группах выполняли с помощью χ^2 . Степень ассоциации генотипа и аллелей с остеоартритом рассчитывали по величине отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительного интервала (95% CI). Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ распределения изученных генетических маркеров среди обследованных женщин постменопаузального возраста показал, что генотипы AA, AG и GG полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* были зарегистрированы соответственно в 64 (13,3%), 233 (48,2%) и 186 (38,5%) случаях (табл. 1). Частота аллеля G составила 0,626, а аллеля A – 0,374. Распределение генотипов вышеуказанного полиморфизма среди женщин соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p = 0,50$). Не отличались от ожидаемых величин и частоты генетических маркеров второго полиморфизма гена *VDR* – rs10735810 ($p = 0,892$). Частоты аллелей A и G полиморфизма rs10735810 составили 0,501 и 0,499 соответственно. Гомозиготными по аллелю A (AA) были 122 женщины (25,3%), по аллелю G (GG) – 121 женщина (25,0%), а гетерозиготными (AG) – 240 обследованных лиц (49,7%).

Таблица 1. Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизмов rs1544410 (BsmI) и rs10735810 (FokI) гена *VDR* у обследованных женщин постменопаузального возраста (n=483)

Полиморфизмы гена <i>VDR</i>	Генотипы	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		P
		Количество	%	Количество	%	
rs1544410 (BsmI)	AA	64	13,3	67,4	14,0	0,50
	AG	233	48,2	226,1	46,8	
	GG	186	38,5	189,5	39,2	
rs10735810 (FokI)	AA	122	25,3	121,3	25,1	0,89
	AG	240	49,7	241,5	50,0	
	GG	121	25,0	120,2	24,9	

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* среди женщин постменопаузального возраста в контрольной группе и среди больных остеоартритом представлено в табл. 2. Анализ частоты встречаемости генотипов AA, AG и GG полиморфизма rs1544410 показал неравномерность их распределения среди двух выделенных групп женщин – здоровых (контрольная группа) и больных ОА (основная группа) ($p=0,008$). Причем данная неравномерность была обусловлена различиями в частоте встречаемости в группах женщин генотипа GG. Частота регистрация генотипа GG полиморфизма rs1544410 была значительно выше при ОА, чем среди здоровых женщин (OR=1,82; 95% CI: 1,24-2,68; $p=0,003$).

Таблица 2. Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов

Генотипы и аллели	Контрольная группа (n = 326)		Основная группа (n = 157)		P	P между группами
	n	%	n	%		
AA (n = 64)	46	14,1	18	11,5	0,008	0,510
AG (n = 233)	170	52,1	63	40,1		0,017
GG (n = 186)	110	33,8	76	48,4		0,003
A (n = 361)	262	40,2	99	31,5	0,011	0,011
G (n = 605)	390	59,8	215	68,5		0,011

Частота аллелей A и G полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* также была не одинаковой в двух сравниваемых группах женщин постменопаузального возраста ($p=0,011$). В основной группе

существенно реже выявлялся аллель А (OR=0,69; 95% CI: 0,52-0,91). А аллель G показал положительную ассоциацию с патологией коленных суставов (OR=1,46; 95% CI: 1,10-1,94).

Результаты молекулярно-генетических исследований женщин на полиморфизм rs10735810 (FokI) гена *VDR* представлены в таблице 3. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий в частоте регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs10735810 гена *VDR* в группах больных остеоартритом и условно здоровых женщин ($p>0,05$).

Таблица 3. Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs10735810 (FokI) гена *VDR* у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов

Генотипы и аллели	Контрольная группа (n = 326)		Основная группа (n = 157)		P	P между группами
	n	%	n	%		
AA (n = 122)	84	25,8	38	24,2	0,578	0,797
AG (n = 240)	165	50,6	75	47,8		0,626
GG (n = 121)	77	23,6	44	28,0		0,350
A (n = 484)	333	51,1	151	48,1	0,424	0,424
G (n = 482)	319	48,9	163	51,9		0,424

Обсуждение результатов исследования

По состоянию на 2019 г. в мире остеоартритом страдало 528 миллионов человек. Необходимо отметить, что ОА является основной причиной инвалидности и социально-экономических потерь, которые оцениваются в диапазоне до 0,5% валового внутреннего продукта государств. В частности, расходы в США, связанные с ОА, достигают почти 200 миллиардов долларов в год. При ОА в патологический процесс могут вовлекаться различные суставы, но наиболее актуальным является поражение коленных суставов. Так, в Российской Федерации, среди всех случаев ОА поражение коленных суставов встречается у 92% пациентов, тазобедренных – у 42%, суставов кистей – у 38%.

Следует отметить, что в настоящее время не существует эффективных специфических методов лечения ОА. Как правило, терапевтические мероприятия, препятствующие прогрессированию заболевания (хондропротекторы, противовоспалительные препараты и т.д.), сочетаются с обезболиванием симптомов за счет обезболивания. По мере прогрессирования заболевания пациенту предлагается эндопротезирование. При этом необходимо учитывать, что частота неудовлетворительных исходов тотального эндопротезирования коленного сустава достигает 17-25%, а ревизионные вмешательства в течение первых 2-5 лет после первичного эндопротезирования необходимы в 60–80% случаев.

Крайне тревожные показатели заболеваемости остеоартритом и высокой частоты инвалидизации больных с ОА свидетельствуют о необходимости разработки современных способов предупреждения заболевания, своевременной диагностики и эффективных методов лечения. Особенно важной задачей современной медицины является проведение исследований, направленных на создание инновационных подходов в профилактике ОА, основанных на глубоком понимании этиопатогенеза заболевания. Необходимо отметить, что для проведения эффективной первичной профилактики важными являются методы прогноза, позволяющие формировать группы риска по ОА еще до возникновения патологии.

При разработке критериев для оценки предрасположенности к ОА необходимо учитывать, что вышеуказанное заболевание является мультифакторной патологией. К факторам риска заболевания суставов относят возраст, женский пол, повышенную массу тела, метаболические и гормональные нарушения, заболевания костной системы и др. Однозначно, существенную роль в этиопатогенезе отводят и генетическим факторам. По оценкам различных авторов генетическая составляющая этиопатогенеза остеоартрита колеблется в пределах 37-68%.

Выполненные нами молекулярно-генетические исследования позволили установить наличие ассоциации полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* с развитием ОА у женщин в постменопаузальный период. Роли другого полиморфизма вышеуказанного гена (rs10735810, FokI) в развитии остеоартрита выявлено не было.

Ген рецептора витамина D является одним из генов-кандидатов ОА. Ген детерминирует соответствующие рецепторы в клетках, которые опосредуют биологическую функцию

гормональной формы витамина D (1,25(OH)2D). В структуре гена *VDR* выявлен ряд однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе и полиморфизм *BsmI* (rs1544410). Предполагается, что мутации гена *VDR* могут влиять на структурно-функциональные особенности и/или количественные характеристики рецептора. А нарушение функции рецептора, в свою очередь, может обуславливать недостаточность биологических эффектов витамина D на клетки мишени, к которым относятся также клетки костной и хрящевой ткани. Причем угнетение эффектов витамина может быть даже при достаточном уровне его поступления и адекватном его содержании в организме.

Полученные результаты согласуются с результатами других исследований. Так, в работе М. Mukhtar и соавт. (2019) было установлено, что полиморфизмы гена *VDR*, в том числе полиморфизм rs1544410 имеет связь с началом остеоартрита как на аллельном, так и на генотипном уровне ($p < 0,01$). М. Singh и соавт. (2021) также при обследовании 279 пациентов подтвердили роль полиморфизма rs1544410 при остеоартрите коленного сустава. В недавно выполненном мета-анализе была подтверждена ассоциация полиморфизма rs1544410 с восприимчивостью к ОА позвоночника [8]. Однако эта ассоциация не была стабильной в различных этнических группах. Подтверждением этому являются результаты другого мета-анализа, в котором не было обнаружено значимой связи полиморфизма rs1544410 гена *VDR* с развитием ОА в азиатской популяции. Наряду с этим А.В. Тюрин и соавт. (2016) при обследовании российских женщин обнаружили, что для носителей аллеля G и генотипа GG локуса rs1544410 гена *VDR* существенно увеличивается риск развития полиостеоартрита.

Необходимо отметить, что на основании имеющихся к настоящему времени результатов исследований М.В. Стогов и Е.Н. Овчинников (2016) для диагностики и оценки прогноза развития ОА обоснованно уже сейчас рекомендуют использовать тесты на полиморфные варианты гена *VDR*. Полученные нами результаты также свидетельствуют о том, что тест на полиморфизм rs1544410 гена *VDR* может быть важным и многообещающим биомаркером развития ОА. Использование его совместно с другими показателями может позволить заблаговременно выявлять лиц с высокой предрасположенностью к заболеванию суставов и рекомендовать им соответствующие профилактические мероприятия.

Заключение

При сравнительной оценке результатов молекулярно-генетического обследования 157 женщин постменопаузального возраста, имеющих ОА, и 326 условно здоровых женщин аналогичного возраста установлено неравномерное распределение среди них генотипов полиморфизма rs1544410 гена *VDR* ($p = 0,008$). Частота регистрации генотипа GG полиморфизма rs1544410 значительно выше при ОА, чем среди здоровых женщин (OR=1,82; 95% CI: 1,24-2,68; $p = 0,003$). Полиморфизм rs10735810 гена *VDR* не имеет ассоциацию с ОА ($p > 0,05$).

Полученные результаты исследований свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований этиопатогенеза остеоартрита, комплексной оценки вклада различных факторов в предрасположенность к развитию заболевания суставов. Знание роли модифицируемых и немодифицируемых факторов остеоартрита, в том числе генетических, открывает перспективы для развития персонализированного подхода – математическому прогнозированию степени предрасположенности к заболеванию у конкретного индивидуума задолго до манифестации заболевания, что даст возможность заблаговременно активно использовать потенциально защитные средства и подходы, ведущие к предупреждению или замедлению дегенеративно-дистрофического поражения суставов.

Литература (references)

1. Зборовская И.А., Мозговая Е.Э., Бедина С.А. и др. Остеоартроз – современный взгляд на лечение // Лекарственный вестник. – 2019. – №4. – С. 7-15. [Zborovskaja I.A., Mozgovaja E.E., Bedina S.A. i dr. *Lekarstvennyj vestnik*. Medicinal herald. – 2019. – N4. – P. 7-15. (in Russian)]
2. Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 2021. – №1. – С. 112-120. [Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. *Genij ortopedii*. Orthopedic Genius. – 2021. – N1. – P. 112-120. (in Russian)]

3. Стогов М.В., Овчинников Е.Н. Лабораторные тесты в доклинической диагностике остеоартроза. Аналитический обзор // Гений Ортопедии. – 2016. – №1. – С. 96-103. [Stogov M.V., Ovchinnikov E.N. *Genij Ortopedii*. Orthopedic Genius. – 2016. – N1. – P. 96-103. (in Russian)]
4. Тюрин А.В., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Н.Н. и др. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (VDR) с остеоартритом и дисплазией соединительной ткани // Медицинская генетика. – 2014. – №9. – С. 18-27. [Tjurin A.V., Husainova R.I., Husnutdinova N.N. i dr. *Medicinskaja genetika*. Medical genetics. – 2014. – N9. – P. 18-27. (in Russian)]
5. Тюрин А.В., Хусаинова Р.И., Шаповалова Д.А. и др. Комплексное клинико-генетическое исследование остеоартроза // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – №2. – С. 103. [Tjurin A.V., Husainova R.I., Shapovalova D.A. i dr. *Osteoporoz i osteopatii*. Osteoporosis and osteopathy. – 2016. – N2. – P. 103. (in Russian)]
6. González-Huerta N.C., Borgonio-Cuadra V.M., Morales-Hernández E. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility for primary osteoarthritis of the knee in a Latin American population // *Advances in rheumatology*. – 2018. – V.58, N1. – P. 6.
7. Hassan M.H., Elsadek A.A.M., Mahmoud M.A. et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Knee Osteoarthritis: Possible Correlations with TNF- α , Macrophage Migration Inhibitory Factor, and 25-Hydroxycholecalciferol Status // *Biochemical Genetics*. – 2022. – V.60, N2. – P. 611-628.
8. Li H.M., Liu Y., Zhang R.J. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: a meta-analysis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2021. – V.60, N2. – P. 538-548.
9. Mukhtar M., Sheikh N., Suqaina S.K. et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism: An Important Predictor of Arthritis Development // *BioMed Research International*. – 2019. – V.18. – P. 8326246.
10. Singh M., Valecha S., Khinda R. et al. Multifactorial Landscape Parses to Reveal a Predictive Model for Knee Osteoarthritis // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – V.18, N11. – P. 5933.

Информация об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической и внутренней медицины ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России. E-mail: prop-vnutr-medicina@dnmu.ru

Резниченко Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России. E-mail: professorreznichenko@mail.ru

Федуличев Павел Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России. E-mail: p.fedulichev@gmail.com.

Майлян Эдуард Аветнакович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России. E-mail: eduardmailyan095@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.02.2024

Принята к печати 15.03.2024