

*На правах рукописи*



**Федуличев Павел Николаевич**

**Генетические и молекулярные аспекты патогенеза остеоартрита коленных  
суставов у женщин постменопаузального возраста**

3.3.3. Патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Донецк – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России), ДНР, г. Донецк

**Научный консультант:**

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  
**Игнатенко Григорий Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

**Елисеева Людмила Николаевна**

доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой

**Минасов Тимур Булатович**

доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии и ортопедии, профессор кафедры

**Ларцев Юрий Васильевич**

доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А. Ф. Краснова, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Дагестанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» декабря 2025 года в 11-00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.04 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. e-mail: ds21.2.400.04.ph@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и на сайте организации [www.dnmu.ru](http://www.dnmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ года

Учёный секретарь

диссертационного совета 21.2.400.04  
кандидат медицинских наук, доцент

Фабер Анна Ивановна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Остеоартрит (ОА, остеоартроз, гонартрит, гонартроз) представляет собой дегенеративное заболевание суставов, возникающее в результате прогрессирующего повреждения суставного хряща и, впоследствии, субхондральной кости и окружающих синовиальных структур (Hunter D. J., Bierma-Zeinstra S., 2019; Ma L. et al., 2022).

ОА является наиболее распространённым диагностируемым типом артрита. Заболеваемость ОА растёт по мере увеличения продолжительности жизни и нарастания частоты ожирения. Наличием симптоматического ОА характеризуется около 9,6% мужчин и 18,0% женщин после 60 лет (World Health Organization, 2024). Среди лиц старше 70 лет распространённость ОА коленного сустава достигает уже 40%. Заболевание чаще встречается у женщин (Hsu H., Siwies R. M., 2024), а его исходом является инвалидизация пациента (Sen R., Hurley J. A., 2024). В Российской Федерации доля ОА коленных суставов составляет 92% среди всех случаев остеоартроза.

Этиология первичного ОА включает как эндогенные, так и экзогенные факторы, а также локальные изменения в области суставов (Стрижаков Л.А., 2020). При этом ни один фактор риска в отдельности не становится определяющим в возникновении или прогрессировании патологического процесса. Возраст является наиболее сильным фактором риска и, как полагают, связан со снижением способности сустава противостоять биомеханическим повреждениям, а также с наличием саркопении и нарушением ремоделирования костной ткани. Женский пол как один из важных факторов риска в развитии ОА связан с гендерными различиями в расположении суставов, прочности связок, плотности костной ткани и т.д. (Wu J. H., 2021).

Менопауза, в частности, связана с повышенным риском развития заболевания у женщин и предполагает роль дефицита эстрогенов в развитии ОА и повышении чувствительности к боли. Локальные факторы, включая неправильное расположение суставов или врождённые деформации, могут приводить к биомеханическим повреждениям, повышая восприимчивость к развитию ОА. Экзогенные факторы также играют важную роль в развитии заболевания. К ним относят дефицит витамина D, занятия, требующие повторяющихся движений, ожирение, метаболический синдром, курение, травмы и др. (Aboulenain S., Saber A.Y., 2021).

За последние два десятилетия генетические исследования выявили достаточно большое количество локусов риска, связанных с ОА. На данный момент идентифицированы более 220 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), имеющих ассоциации с остеоартритом (Boer C. G., 2021). При этом несмотря на впечатляющий объём данных о генах-кандидатах ОА, на сегодняшний день текущая доля наследуемости, обусловленная известными локусами риска ОА, составляет лишь чуть более 20% (Tachmazidou I., 2019). Это означает, что ещё предстоит выявить большое количество неизвестных пока локусов. Следует отметить, что величины эффектов аллелей, связанных с риском ОА, невелики.

Подавляющее большинство отношений шансов для этих аллелей составляют  $<1,5$  (Aubourg G., 2022). Кроме того, отсутствуют общие локусы с выраженным эффектом, наблюдаемые, например, между генами лейкоцитарных антигенов (HLA) и аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит. При этом среди генов-кандидатов ОА определённую роль отводят группе генов, кодирующих иммунные или воспалительные факторы – toll-like рецептор 4 (*TLR4*), активатор рецептора лиганда ядерного фактора каппа- $\beta$  (*TNFSF11*), интерлейкин-6 (*IL-6*) и др.

Важно подчеркнуть, что результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о существенной роли иммунной системы в патогенезе ОА. В процессе заболевания отмечается увеличение синтеза цитокинов клетками хрящевой ткани, синовиальной оболочки, инфрапателлярной жировой подушечки. Указанные факторы активируют широкий спектр сигнальных путей в хондроцитах, высвобождают различные медиаторы воспаления, ускоряют дедифференцировку хондроцитов и усиливают их фиброз. Доказано, что у пациентов с ОА коленных суставов уровни интерлейкинов (ИЛ) - 7, -12, -10, -13, интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) в синовиальной жидкости связаны с болью в колене и прогрессированием заболевания (Nees T. A., 2019). Считается, что наиболее важными провоспалительными цитокинами, способствующими развитию гонартроза, являются фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 (Koyama T., 2021).

Отдельно необходимо отметить роль в патогенезе остеоартроза витамина D. 1,25(ОН) $2D_3$  непосредственно влияет на гомеостаз тканей сустава, поскольку хондроциты, остеобласты, остециты и остеокласты экспрессируют рецептор витамина D – VDR. Кроме того, на патогенез заболевания витамин D может влиять опосредованно через регуляцию воспаления и иммунного ответа. Доказано влияние холекальциферола на функцию макрофагов в хрящевой ткани, которое заключается в фенотипическом переключении провоспалительных макрофагов M1 на противовоспалительные M2, в ингибировании продукции провоспалительных цитокинов моноцитами (Martens P. J., 2020). Есть данные об ассоциации между дефицитом витамина D и высокой вероятностью заболевания и прогрессирования ОА коленных суставов, причём приём препаратов витамина D может замедлять прогрессирование ОА у пациентов с его дефицитом (Antony B., Ding C., 2017).

Таким образом, новые данные о роли генетических, иммунных, молекулярных маркеров при ОА имеют важную научную ценность и открывают новые перспективные направления для исследований. Наряду с этим появляется возможность и практического использования последних достижений при разработке и внедрении новых подходов в терапии и профилактике гонартроза.

#### **Степень разработанности темы исследования**

Следует отметить, что представленные различными исследователями выводы зачастую демонстрируют рассогласование получаемых результатов о значении триггерных факторов в патогенезе ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе. Так, имеются противоречивые данные о влиянии грудного вскармливания, физической активности на возникновение и прогрессирование ОА

коленных суставов. Молекулярно-генетические исследования также не всегда характеризуются согласованными результатами. Всё это не позволяет сделать обоснованные и однозначные выводы о роли отдельных полиморфизмов в развитии заболевания. Результаты большинства исследований, посвящённых изучению влияния витамина D на клинические проявления ОА, подтверждают положительные эффекты витамина. Однако выводы ряда исследований также носят противоречивый характер.

Несмотря на пристальное внимание к вопросам патогенеза остеоартрита, данные комплексной оценки системного воспаления, цитокиновых сетей и клинических характеристик гонартроза, представлены немногочисленными работами. И в них, следует указать, есть противоречивые результаты при исследовании сывороточных уровней ключевых факторов воспаления и костного обмена. Есть лишь единичные работы по изучению системной продукции у женщин в постменопаузе висфатина, широко экспрессируемого во многих тканях, в том числе в костно-мышечной системе (мышцах, костях, синовиальной оболочке и хрящах), который участвует в таких ключевых для патогенеза ОА процессах, как регуляция системного воспаления, участие в гомеостазе хрящевой и костной ткани. Отсутствуют данные об ассоциации степени тяжести ОА, интенсивности системного воспаления, висфатина с сывороточными показателями витамина D.

Не изучены особенности антропометрических данных, цитокинового статуса, висфатина и витамина D у женщин с гонартрозом, имеющих полиморфные варианты различных генов. Не проводилась комплексная оценка генетических и анамнестических факторов как предикторов гонартроза у женщин в возрасте старше 50 лет. И не рассматривалась на основании вышеуказанных показателей возможность создания математической модели, программы для расчёта риска развития заболевания коленных суставов.

Практически не освещена тема использования в комплексной терапии ОА коленных суставов препаратов витамина D. Всего лишь в немногочисленных работах изучена роль препарата витамина D в лечении женщин с гонартрозом и при этом получены противоречивые сведения о влиянии насыщающей витамином D терапии на интенсивность болевых ощущений и скорость прогрессирования заболевания.

Всё вышесказанное свидетельствует о научной и практической значимости научно-исследовательской работы, предполагающей комплексное изучение различных этиопатогенетических факторов (в т.ч. генетических и иммунных) при ОА коленных суставов и оценку эффективности применения препаратов холекальциферола в терапии данных пациентов. Результаты исследования дадут возможность получить новые сведения о патогенезе остеоартрита коленных суставов, разработать математическую модель прогнозирования риска развития заболевания и алгоритм ведения пациентов, использование которых в практическом здравоохранении позволят для каждой женщины индивидуально определить риск развития гонартроза, а также увеличить эффективность лечения пациенток с уже имеющимся заболеванием.

**Цель исследования:** изучить роль генетических и триггерных анамнестических факторов, цитокинового статуса, висфатина и витамина D в патогенезе ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности анамнеза у женщин постменопаузального возраста с гонартрозом.

2. Исследовать ассоциации между ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста и генетическими полиморфизмами генов различных патогенетических групп (*ESR1*, *CYP19A1*, *COL1A1*, *VDR*, *LRP5*, *IL-6*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*).

3. Разработать математическую модель для прогноза риска развития ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста исходя из комплекса клинико-анамнестических и генетических факторов.

4. Определить особенности цитокинового статуса (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , RANKL, OPG), а также сывороточных уровней висфатина и витамина D у женщин постменопаузального возраста с гонартрозом.

5. Выявить характер взаимосвязи между основными клиническими показателями, уровнями цитокинов, висфатина и витамина D у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов.

6. Исследовать ассоциации генетических полиморфизмов генов, имеющих связи с развитием ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе, с особенностями системной продукции цитокинов, висфатина и обеспеченностью витамином D.

7. Определить саногенетические эффекты холекальциферола при проведении эндопротезирования коленных суставов у женщин постменопаузального возраста с гонартрозом.

**Объект исследования:** патогенез ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе.

**Предмет исследования:** клинико-анамнестические и генетические факторы; математическая модель прогноза риска развития ОА коленных суставов; показатели цитокинов, висфатина, витамина D; саногенетические эффекты витамина D.

**Научная новизна**

Исходя из современных возможностей впервые выполнен комплексный анализ этиопатогенетических (клинико-анамнестических, генетических, иммунологических и т.д.) факторов при гонартрозе у женщин в постменопаузе, что позволило получить новые данные о патогенезе заболевания. Впервые выполнен анализ роли в развитии ОА коленных суставов комплекса полиморфизмов генов различных патогенетических групп, в том числе генов, кодирующих иммунные факторы (*IL-6*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*).

Впервые определены особенности цитокинового статуса (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , RANKL, OPG), а также сывороточное содержание витамина D и висфатина у женщин в постменопаузе с ОА коленных суставов. Впервые определён патогенетический статус при гонартрит у женщин с различными полиморфными вариантами генов *VDR*, *IL-6*, *TNFSF11*. Впервые

исследованы ассоциации тяжести течения заболевания с сывороточным содержанием витамина D, висфатина, показателями про- и противовоспалительных цитокинов. Впервые разработана математическая модель для расчёта риска развития ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе. Впервые выполнена оценка саногенетической эффективности холекальциферола в комплексной терапии гонартроза.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты работы дополняют наши знания о патогенезе ОА коленных суставов, об эффектах лечения женщин с гонартрозом с использованием холекальциферола, о влиянии витамина D на патогенетические механизмы заболевания (изменение иммунных факторов, висфатина). Разработанная математическая модель для расчёта риска развития ОА коленных суставов в постменопаузе характеризуется простотой, удобством в практическом использовании, отличается достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности, даёт возможность формировать группы риска по заболеванию с целью назначения женщинам своевременных профилактических мероприятий. Кроме того, сделанные выводы дают клиническую и патогенетическую аргументацию целесообразности включения в комплекс терапии при гонартрите препарата витамина D.

Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Керченская больница №1 имени Н. И. Пирогова», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Феодосийский медицинский центр», Государственное бюджетное учреждение Донецкой Народной Республики «Республиканская клиническая больница имени М. И. Калинина», Учебно-научно-лечебный комплекс (университетская клиника) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России).

### **Личный вклад соискателя**

Диссертация представляет собой самостоятельный научный труд соискателя. Автор сформулировал идею и провёл тщательное изучение литературы. Исходя из результатов анализа современного состояния проблемы по данным научной литературы, обосновал актуальность и необходимость проведения исследования, сформулировал его цель и задачи, определил дизайн исследования.

Соискатель выполнил отбор женщин в исследование с учётом критериев включения и исключения, организовал проведение исследований, назначил терапию и провёл клиническое наблюдение за пациентами в ходе лечения.

Автор проанализировал результаты исследования, написал все главы диссертации, сформулировал основные её положения, выводы и практические рекомендации, оформил автореферат.

Диссертант самостоятельно занимался подготовкой материалов для публикаций и докладов, в процессе написания диссертации не использовал идеи и разработки соавторов. Существенная роль диссертанта в совместных публикациях подтверждена соавторами.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в соответствии с планом и является фрагментом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России «Изучить роль иммунных факторов в патогенезе заболеваний у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста» (2024-2027 гг., шифр УН 24.01.01) и комплексной научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» «Индивидуализация лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом» (срок выполнения 2021-2024 гг., номер государственной регистрации УН 21.01.14), в которых соискатель являлся исполнителем.

В процессе проведения исследования были использованы клинические методы – для выявления у женщин симптомов ОА коленных суставов и наблюдения за ними в динамике терапии; лабораторно-диагностические – для определения генетических полиморфизмов, цитокинов, кальцидиола, висфатина; статистические – для обработки полученных данных.

На первом этапе было обследовано 525 женщин в постменопаузе. У 169 из них был установлен диагноз ОА коленных суставов. В качестве контроля служили результаты лабораторного обследования 356 женщин аналогичного возраста без патологии коленных суставов. У участников исследования были определены клиничко-anamнестические и генетические характеристики, особенности цитокинового статуса, уровни висфатина и витамина D.

На втором этапе была выполнена оценка эффектов холекальциферола на патогенетические и основные клинические характеристики пациентов после эндопротезирования коленного сустава. Для этого было обследовано 1127 женщин с гонартрозом.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Вероятность развития гонартроза у женщин в постменопаузе зависит от сочетания комплекса факторов: конституции (вес, ИМТ), семейно-полового анамнеза (время начала половой жизни, продолжительность кормления грудью и др.), особенностей образа жизни (частота и длительность нахождения на солнце, частота занятий физкультурой, пребывания на свежем воздухе) и генетических особенностей (генетические полиморфизмы генов *CYP19A1*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR*).

2. Понимание комплексной роли клиничко-anamнестических и генетических факторов в развитии гонартроза позволяет на основании логистической регрессии создать математическую модель для формирования групп риска по развитию

гонартроза с целью своевременного осуществления им профилактических мероприятий.

3. Для женщин в постменопаузе, имеющих ОА коленных суставов, характерно повышение системной продукции ряда провоспалительных цитокинов и висфатина на фоне снижения насыщенности организма витамином D.

4. Содержание висфатина характеризуется прямыми, а витамина D – обратными ассоциациями с выраженностью клинических проявлений ОА коленных суставов – рентгенографической стадией ОА по Kellgren-Lawrence и классом функциональной недостаточности сустава.

5. Выявленные нарушения цитокинового баланса (увеличение продукции ИЛ-1 $\beta$ , RANKL, висфатина и др.) у обладателей генетических предикторов гонартроза (генотип GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*, генотип GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* и др.) могут быть одними из механизмов патогенеза ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе.

6. Включение препарата витамина D в комплекс лечения женщин с ОА коленного сустава после тотального эндопротезирования обуславливает улучшение результатов оперативного лечения, что проявляется более выраженным снижением симптомов заболевания, более высокими показателями амплитуды движений в оперированном суставе, а также ингибированием системного воспаления.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология: п. 2. «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний».

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов диссертационного исследования обусловлена достаточными объёмом и репрезентативностью клинико-лабораторного материала, корректным подходом к формированию изучаемых выборок, применением современных научных принципов, средств и методов исследований, использованием адекватных методов математического анализа. Положения, представленные в работе, основываются на полученных результатах и соответствуют материалу в публикациях.

Материалы диссертации были представлены на VI Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (г. Донецк, 2022); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2023); IV конгрессе «ОРТОБИОЛОГИЯ 2023. Patient cases – от теории к практике» (г. Москва, 2023); V конгрессе «ОРТОБИОЛОГИЯ 2024. Консенсусы в клинической практике» (г. Москва, 2024); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2024); Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге»

(г. Санкт-Петербург, 2024); VIII Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (г. Донецк, 2024).

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на заседании Комитета по биоэтике при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (22.03.2025, протокол № 2), на расширенном заседании кафедры патологической физиологии имени профессора Н. Н. Транквилитати ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (23.04.2025 года, протокол № 17).

### **Публикации по теме диссертации**

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 25 научных работах. Из них 13 статей опубликовано в журналах, включённых в список ведущих рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационная работа изложена на русском языке на 298 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы. Работа иллюстрирована 70 таблицами на 28 страницах и 37 рисунками на 20 страницах. Список использованной литературы содержит 370 научных источников, из них 16 – изложены кириллицей, 344 – латиницей и занимает 43 страницы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Дизайн исследования – проспективное когортное исследование; исследование «случай-контроль».

Критерии включения в исследование: женский пол, постменопауза, ОА коленных суставов, письменное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: мужской пол, травмы и другие заболевания суставов, заболевания эндокринной и иммунной систем, ревматическая, психическая, онкологическая и гематологическая патология, острые или хронические воспалительные заболевания.

Достижение цели и решение поставленных задач реализовывали в два этапа. Всего обследовали 1652 женщины.

На первом этапе в исследование отобрали 525 женщин постменопаузального возраста. Из них 169 женщин имели ОА коленных суставов (основная группа). Остальные 356 женщин составили контрольную группу. Женщины основной и контрольной групп не отличались друг от друга по возрасту (61 [56; 68] год и 62 [56; 68] года соответственно;  $p=0,980$ ) и длительности постменопаузы (12 [6;19] лет и 13,5 [7; 20] лет соответственно;  $p=0,331$ ). На первом этапе провели сравнительный анализ двух групп женщин по данным анамнеза, остеоденситометрии, результатам молекулярно-генетических и иммунологических исследований.

На втором этапе исследования выполнили оценку саногенетических и

клинических эффектов использования витамина D в комплексной терапии женщин с гонартрозом после эндопротезирования коленных суставов. Для этого обследовали 1127 пациентов женского пола в постменопаузе, имеющих ОА коленных суставов. Эндопротезирование наиболее поражённого коленного сустава выполняли с использованием протезов производства фирмы «Zimmer» (США).

Участникам группы сравнения (n=514) проводили эндопротезирование коленного сустава со стандартным медикаментозным сопровождением и медицинской реабилитацией. У 613 женщин основной группы предоперационный период (в течение 3-х месяцев), операция и восстановительный период после неё (в течение 6-ти месяцев) проходили на фоне приёма препарата холекальциферола. Представители группы сравнения и основной группы не отличались возрастом (67 [62; 71] лет и 66 [61; 70] лет соответственно;  $p=0,114$ ), клиническими характеристиками, уровнями цитокинов, висфатина и витамина D.

После лечения женщины обеих групп прошли повторное обследование, которое включало определение цитокинового статуса, висфатина, 25(OH)D, а также гониометрию прооперированного сустава и анкетирование с помощью шкалы оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена.

Для выполнения молекулярно-генетических исследований использовали наборы реагентов и оборудование производства «ДНК-Технология» (РФ). Исследовались генетические полиморфизмы генов *VDR*, *TNFRSF11B*, *TNFSF11*, *IL-6*, *CYP19A1*, *ESR1*, *COL1A1*, *LRP5*.

С помощью иммуноферментного анализа определяли сывороточные концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , остеопротегерина (OPG), лиганда активатора рецептора ядерного фактора  $\kappa$ B (RANKL), висфатина, 25(OH)D. Для этого использовали иммуноферментные наборы реагентов производства «Вектор-Бест» (РФ), «Cusabio Biotech» (США), «eBiosciences» (США), «Biomedica Medizinprodukte» (Австрия), «DRG Instruments GmbH» (Германия).

Остеоденситометрию выполняли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA).

Женщины проходили анкетирование с помощью шкалы оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена. Данная шкала состоит из 11 вопросов, которые позволяют оценить состояние пациента по трём разделам: боль и дискомфорт (1–5-й вопросы), максимальная дистанция передвижения (6–7-й вопросы) и повседневная активность (8–11-й вопросы). Степень тяжести каждого симптома шкалы оценивали в баллах.

Кроме того, для выяснения роли конституциональных характеристик и данных анамнеза в качестве возможных триггерных факторов развития гонартроза исследование включало оценку возраста, роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), длительности постменопаузального периода, изучение возраста менархе и наступления менопаузы, особенностей менструального цикла, половой жизни, возраста вступления в брак, количества беременностей, числа детей и длительности кормления грудью, количества аборт, длительности использования противозачаточных средств в репродуктивный период, уровня

физической активности, частоты и продолжительности инсоляции, пищевого рациона, наличие вредных привычек.

Холекальциферол в форме препарата «Аквадетрим®» («Акрихин», РФ) назначали по насыщающим схемам в зависимости от исходных значений 25(OH)D (Пигарова Е.А., 2016).

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакеты программ «MedStat» и «MedCalc®Statistical». Применяли непараметрические методы. Рассчитывали медиану (Me), нижний (25%, Q1) и верхний (75%, Q3) квартили. Для оценки связей между изученными показателями использовали ранговую корреляцию Спирмена (rs).

Для сравнения двух независимых выборок применялся тест Манна-Уитни, а двух связанных – t-критерий Вилкоксона. Для множественного сравнения независимых групп использовали ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса.

Доля признака в группе отображалась как абсолютным значением, так и в виде процента. Сравнение частоты признака между группами проводили посредством расчёта углового преобразования Фишера с поправкой Йейтса и критерия  $\chi^2$  (анализ таблиц сопряжённости). Для оценки роли генетических маркеров с заболеванием рассчитывали величину отношения шансов (OR) с учётом 95% доверительного интервала (95% CI). Определение соответствия распределения генотипов изученных полиморфизмов закону Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия  $\chi^2$ .

Разработка модели прогнозирования развития у женщин ОА проводилась с использованием метода бинарной логистической регрессии. Для расчёта вероятности возникновения заболевания использовали формулу:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}), \text{ где} \quad (1)$$

$P$  – вероятность возникновения интересующего события в процентах;

$e$  – основание натуральных логарифмов 2,71...;

$Z$  – стандартное уравнение регрессии.

В случае значения  $P$  менее 50% предполагается, что заболевание не наступит. В случае же величины  $P$ , превышающей 50,0%, предполагается развитие ОА.

Достоверными считали результаты при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

Выполненные исследования показали, что выделенные на первом этапе две группы женщин значимо не отличались на момент обследования по показателям возраста ( $p=0,980$ ), роста ( $p=0,792$ ), длительности постменопаузального периода ( $p=0,331$ ), но по сравнению с лицами контрольной группы имели существенно повышенные показатели (Рисунок 1) веса тела (78,0 [69,8; 88,3] кг против 70,0 [62,0; 80,0] кг;  $p < 0,0001$ ), а также ИМТ (30,1 [26,5; 33,3] против 27,1 [23,9; 30,5];  $p < 0,0001$ ).

Анализ изученных клинико-anamnestических данных показал, что для пациентов с ОА коленных суставов была характерна в репродуктивном периоде меньшая средняя суточная продолжительность нахождения на солнце в летние месяцы (Рисунок 2). Женщины контрольной группы в течение летнего дня в

среднем подвергались воздействию солнечных лучей 1 [0; 3] час, в то время как пациенты с гонарtritом принимали солнечные ванны в среднем в течение 1 [0; 2] часа ( $p=0,012$ ). Наряду с этим женщины с гонартрозом в течение репродуктивного периода достоверно реже ( $p=0,012$ ) уделяли внимание упражнениям, направленным на сохранение и укрепление здоровья (показатели частоты занятий физкультурой в обеих группах составили 0 [0; 0] раз в неделю).

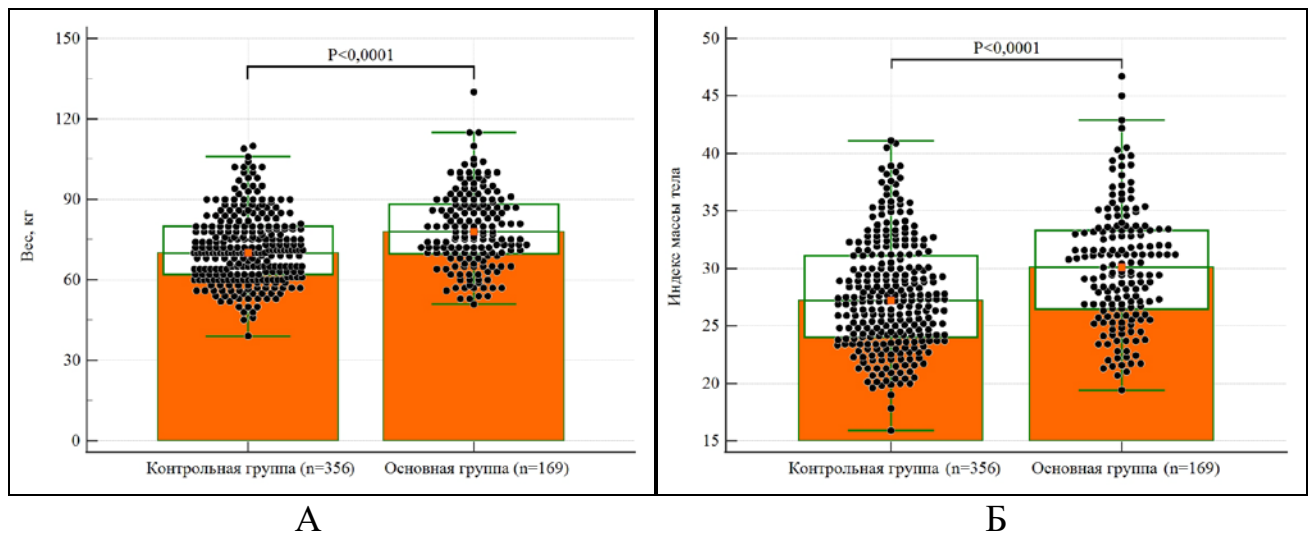


Рисунок 1 – Показатели массы тела (А) и ИМТ (Б) у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

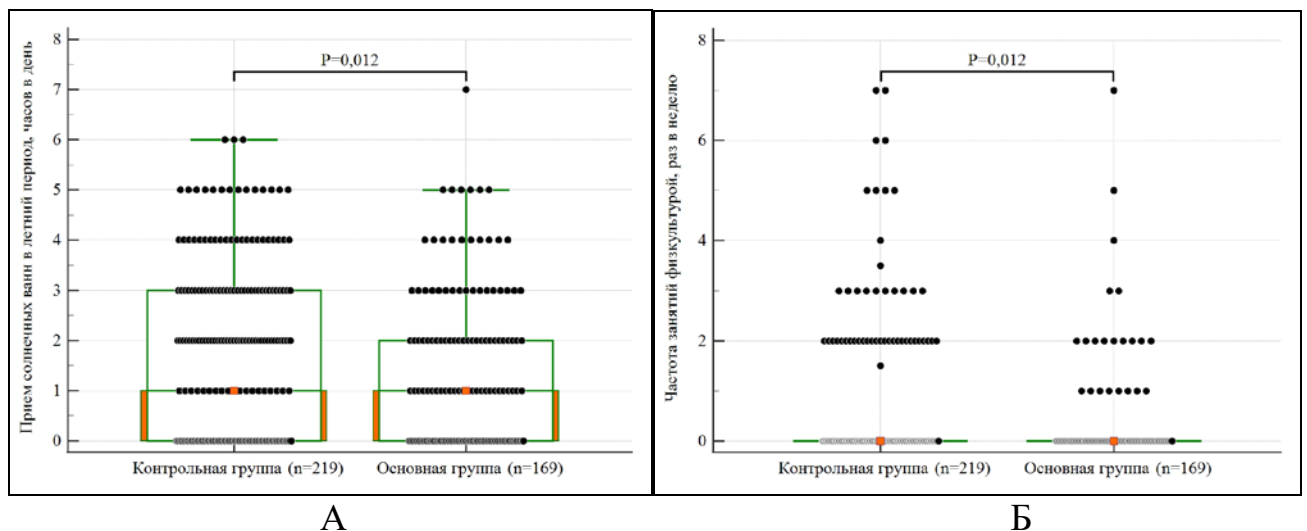


Рисунок 2 – Средняя продолжительность нахождения на солнце в течение летнего дня (А) и частота занятий физкультурой (Б) женщинами с ОА коленных суставов в течение репродуктивного периода

Кроме того, женщины постменопаузального возраста с ОА коленных суставов характеризовались (Рисунок 3) достоверно более ранним началом половой жизни (20 [19; 23] лет против 21 [20; 23] года в контрольной группе;  $p=0,023$ ) и более высокой частотой половых контактов в репродуктивном возрасте (8 [4; 11] раз в месяц против 6 [4; 10] в контроле;  $p=0,016$ ).

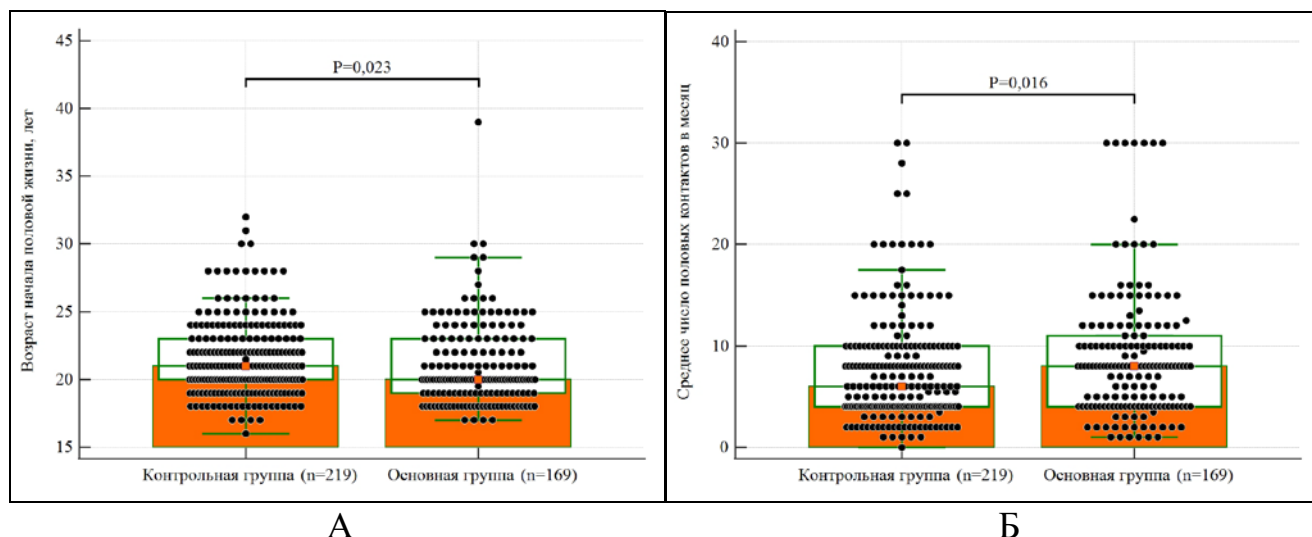


Рисунок 3 – Возраст начала половой жизни (А) и число половых контактов в течение репродуктивного периода (Б) у женщин с ОА коленных суставов

При этом средняя продолжительность кормления грудью одного ребёнка была достоверно ниже среди женщин с ОА, составив 3,0 [3,0; 9,0] месяцев (Рисунок 4). Аналогичный показатель у женщин контрольной группы составил 9,0 [3,0; 9,0] месяцев ( $p=0,027$ ). Также было установлено, что женщины с гонартритом характеризовались более длительным использованием средств гормональной контрацепции, описательная статистика показала результат в обеих группах – 0,0 [0,0; 0,0] лет ( $p=0,039$ ).

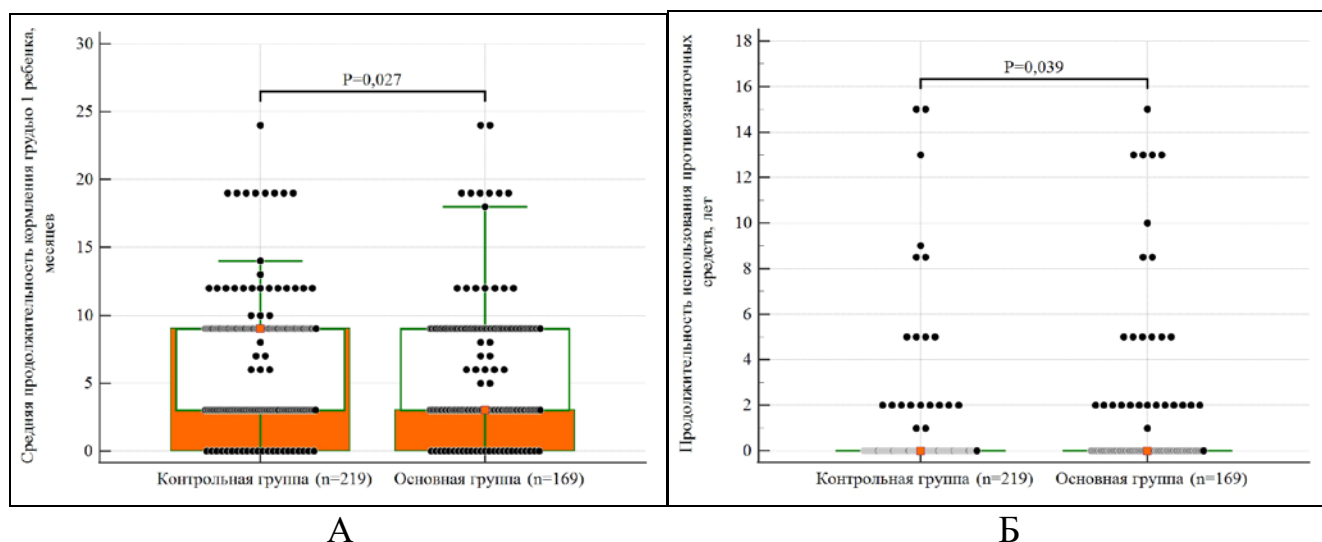


Рисунок 4 – Продолжительность кормления грудью 1 ребёнка (А) и длительность использования противозачаточных средств в течение репродуктивного периода (Б) у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Уже после наступления менопаузы женщины с ОА коленных суставов реже совершали прогулки на свежем воздухе длительностью более 30 минут (Рисунок 5). Частота указанного вида активного отдыха в основной и контрольной группах составила соответственно 1 [0; 4] раз в неделю и 3 [0; 6] раза в неделю ( $p=0,014$ ).

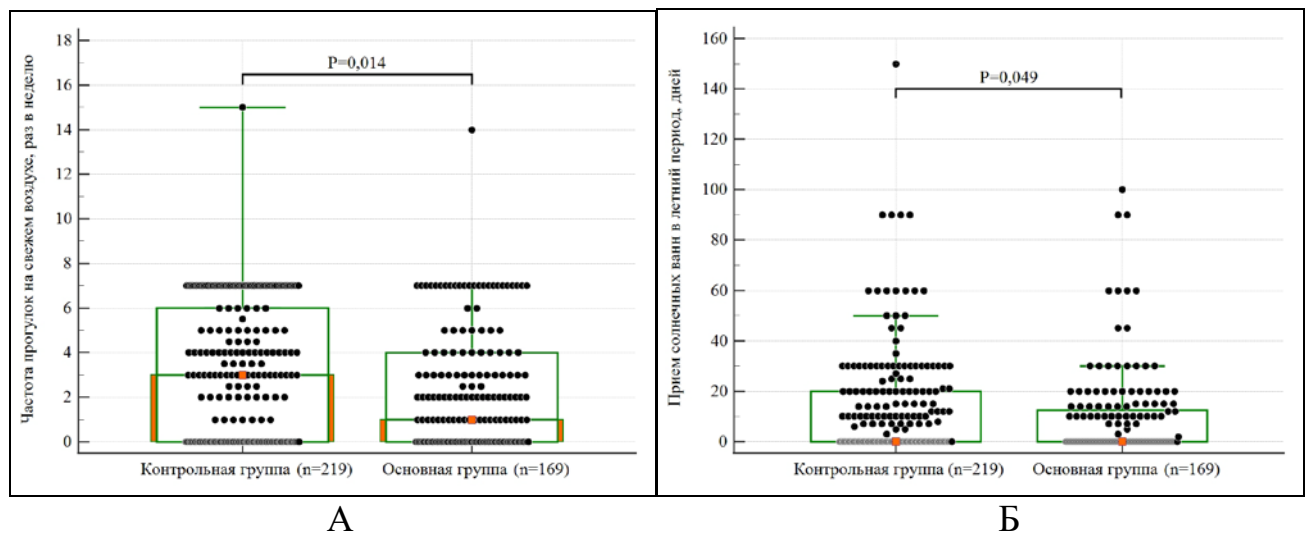


Рисунок 5 – Частота прогулок на свежем воздухе длительностью более 30 минут (А) и приём солнечных ванн в летние месяцы (Б) в постменопаузальном периоде у женщин с ОА коленных суставов

Также для пациентов с поражением коленных суставов было характерно меньшее количество дней пребывания на солнце в летний период (Рисунок 5). Женщины контрольной группы в течение каждого лета в среднем подвергались воздействию солнечных лучей 0,0 [0,0; 20,0] дней, в то время как пациенты с гонарtritом принимали солнечные ванны в среднем 0,0 [0,0; 12,5] дней ( $p=0,049$ ). Кроме того, в постменопаузе среди женщин с ОА коленных суставов был снижен по сравнению с контрольной группой удельный вес лиц, принимающих солнечные ванны в летнее время (44,4% и 58,0% соответственно;  $p=0,010$ ).

Необходимо отметить, что анализ результатов остеоденситометрии показал неравномерность частоты выявления ( $p<0,001$ ) различных состояний костной ткани (норма, остеопения, остеопороз) у женщин в двух анализируемых группах – контрольной и основной. Пациенты с ОА коленных суставов по сравнению с лицами контрольной группы значительно чаще имели нормальные показатели минеральной плотности костей – в 37,3% случаев против 20,2% ( $p<0,001$ ), т.е. реже характеризовались наличием остеопении или остеопороза (62,7% против 79,8%;  $p<0,001$ ).

Результаты молекулярно-генетических исследований прошли оценку на соответствие закону Харди-Вайнберга. Установлено, что распределение генотипов всех 16 изученных полиморфизмов соответствовало этому закону ( $p>0,05$ ).

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs2234693 гена *ESR1* существенно не отличалось у женщин с патологией суставов от показателей контрольной группы ( $p=0,261$  и  $p=0,453$  соответственно). Ни частотой генотипов, ни количественными характеристиками аллелей основная и контрольная группы не отличались друг от друга и по полиморфизму rs9340799 гена *ESR1* ( $p=0,433$  и  $p=0,267$  соответственно).

Аналогично генетическим маркерам гена *ESR1* не было выявлено особенностей в распределении также генотипов и аллелей гена *CYP19A1* по

полиморфизму rs936306 между группами здоровых и больных с гонартротом женщин ( $p=0,546$  и  $p=0,719$  соответственно).

По полиморфизму же rs2414096 гена *CYP19A1* (Таблица 1) было обнаружено увеличение в основной группе частоты встречаемости женщин с генотипом AA при сравнении с обладателями остальных генотипов (AA против AG+GG; OR=1,69; 95% CI: 1,10-2,60;  $p=0,022$ ).

Таблица 1 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs2414096 гена *CYP19A1* у женщин постменопаузального возраста с гонартротом

| Генотипы и аллели | Контрольная группа (n=326) |      | Основная группа (n=157) |      | P     |
|-------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------|
|                   | n                          | %    | n                       | %    |       |
| AA                | 69                         | 21,2 | 49                      | 31,2 | 0,053 |
| AG                | 164                        | 50,3 | 67                      | 42,7 |       |
| GG                | 93                         | 28,5 | 41                      | 26,1 |       |
| AA                | 69                         | 21,2 | 49                      | 31,2 | 0,022 |
| AG+GG             | 257                        | 78,8 | 108                     | 68,8 |       |
| A                 | 302                        | 46,3 | 165                     | 52,5 | 0,081 |
| G                 | 350                        | 53,7 | 149                     | 47,5 |       |

Однако, как оказалось, на выявленную связь полиморфизма rs2414096 гена *CYP19A1* с заболеванием имеет достоверное влияние масса тела женщин ( $p<0,05$ ).

Изучение частоты выявления полиморфных вариантов гена *IL-6* позволило установить неравномерное ( $p=0,043$ ) распределение генотипов полиморфизма rs1800795 в двух группах женщин (Таблица 2). Данное различие было обусловлено более частой регистрацией среди женщин с ОА коленных суставов генотипа GG вышеуказанного полиморфизма (OR=1,75; 95% CI: 1,12–2,72;  $p=0,021$ ). Необходимо отметить отсутствие влияния как массы тела, так и индекса массы тела женщин на выявленную ассоциацию этого генетического фактора с ОА ( $p>0,05$ ).

Таблица 2 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

| Генотип и аллель | Контрольная группа (n=326) |      | Основная группа (n=157) |      | P     |
|------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------|
|                  | n                          | %    | n                       | %    |       |
| CC               | 86                         | 26,4 | 39                      | 24,8 | 0,043 |
| GC               | 179                        | 54,9 | 73                      | 46,5 |       |
| GG               | 61                         | 18,7 | 45                      | 28,7 |       |
| C                | 351                        | 53,8 | 151                     | 48,1 | 0,109 |
| G                | 301                        | 46,2 | 163                     | 51,9 |       |

Результаты молекулярно-генетического тестирования женщин контрольной и основной групп на полиморфизмы rs1107946 и rs1800012 гена *COL1A1*

свидетельствуют об отсутствии ассоциаций генотипов и аллелей вышеуказанного полиморфизма у женщин с ОА коленных суставов ( $p>0,05$ ).

Распределение генотипов полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11* показало (Таблица 3), что пациенты с ОА коленных суставов реже имеют генотип ТТ вышеуказанного полиморфизма ( $p=0,049$ ), что было подтверждено сравнением частоты регистрации ТТ генотипа и генотипов СС и СТ вместе взятых (СС+СТ). Отношение шансов составило 0,59 (95% CI: 0,36-0,97). Однако было установлено, что в основной группе и в группе всех обследованных женщин как масса тела, так и ИМТ демонстрировали достоверное ( $p<0,05$ ) влияние на выявленную ассоциацию генетического фактора с ОА.

Таблица 3 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11* среди женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

| Генотип и аллель | Контрольная группа (n=326) |      | Основная группа (n=157) |      | P     |
|------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------|
|                  | n                          | %    | n                       | %    |       |
| СС               | 96                         | 29,5 | 43                      | 27,4 | 0,054 |
| СТ               | 151                        | 46,3 | 89                      | 56,7 |       |
| ТТ               | 79                         | 24,2 | 25                      | 15,9 |       |
| СС+СТ            | 247                        | 75,8 | 132                     | 84,1 | 0,049 |
| ТТ               | 79                         | 24,2 | 25                      | 15,9 |       |
| С                | 343                        | 52,6 | 175                     | 55,7 | 0,399 |
| Т                | 309                        | 47,4 | 139                     | 44,3 |       |

При анализе частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B* среди больных с ОА коленных суставов, в связи с небольшим количеством женщин, обладающих генотипом СС (в основной группе – 1, в контрольной группе – 2 женщины), они были объединены с носителями генотипа АС (Таблица 4). Полученные данные свидетельствуют о повышенной частоте у больных с патологией суставов генотипов АС или СС (OR=1,91; 95% CI: 1,10–3,32;  $p=0,030$ ) и аллеля С (OR=1,78; 95% CI: 1,06–2,99;  $p=0,040$ ). Важно отметить отсутствие влияния как массы тела, так и индекса массы тела женщин на выявленную ассоциацию генетического фактора с ОА ( $p>0,05$ ).

Таблица 4 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B* среди женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

| Генотип и аллель | Контрольная группа (n=326) |      | Основная группа (n=157) |      | P     |
|------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------|
|                  | n                          | %    | n                       | %    |       |
| АА               | 294                        | 90,2 | 130                     | 82,8 | 0,030 |
| АС+СС            | 32                         | 9,8  | 27                      | 17,2 |       |
| А                | 618                        | 94,8 | 286                     | 91,1 | 0,040 |
| С                | 34                         | 5,2  | 28                      | 8,9  |       |

Результаты обследования на полиморфизмы rs4355801 и rs3102735 гена *TNFRSF11B* показали отсутствие ассоциаций их генотипов и аллелей с ОА коленных суставов у женщин в постменопаузальном возрасте ( $p>0,05$ ).

Также не было обнаружено существенных различий и в частоте регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs10735810 гена *VDR* в группах больных ОА и условно здоровых женщин ( $p>0,05$ ).

Однако анализ частоты генотипов другого полиморфизма (rs1544410, BsmI) гена *VDR* показал неравномерность их распределения ( $p=0,008$ ) среди двух групп женщин (Таблица 5). И эта неравномерность была обусловлена различиями в частоте встречаемости генотипа GG, она была значительно выше при ОА, чем среди здоровых женщин (OR=1,82; 95% CI: 1,24-2,68;  $p=0,003$ ). Причём связь полиморфизма rs1544410 с заболеванием не проявилась среди женщин, имеющих остеопороз ( $p=0,361$ ), но подтвердилась у лиц с нормальной минеральной плотностью костной ткани ( $p=0,021$ ) и при остеопении ( $p=0,028$ ). Наличие ОА коленных суставов в двух последних группах сочеталось с повышенной регистрацией генотипа GG – в 53,7% ( $p=0,032$ ) и 46,8% ( $p=0,002$ ) случаев соответственно.

Таблица 5 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

| Генотип и аллель | Контрольная группа (n=326) |      | Основная группа (n=157) |      | P     |
|------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------|
|                  | n                          | %    | n                       | %    |       |
| AA               | 46                         | 14,1 | 18                      | 11,5 | 0,008 |
| AG               | 170                        | 52,1 | 63                      | 40,1 |       |
| GG               | 110                        | 33,8 | 76                      | 48,4 |       |
| A                | 262                        | 40,2 | 99                      | 31,5 | 0,011 |
| G                | 390                        | 59,8 | 215                     | 68,5 |       |

Положительную ассоциацию с патологией коленных суставов имела и аллель G полиморфизма rs1544410 (OR=1,46; 95% CI: 1,10-1,94;  $p=0,011$ ).

Необходимо отметить, что влияние веса и индекса массы тела на выявленные ассоциации полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* с заболеванием было исключено.

Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов rs4988321 и rs3736228 гена *LRP5* существенно не отличалось у женщин с ОА коленных суставов по сравнению с лицами контрольной группы ( $p>0,05$ ).

С целью разработки прогностической формулы для расчёта риска развития ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста был использован метод бинарной логистической регрессии. Зависимой переменной был диагноз гонартрита. Отсутствие и наличие патологии суставов указывалось соответственно цифрами «0» и «1». Все клинико-анамнестические данные и генетические факторы, которые могли бы влиять на риск возникновения гонартрита, были испытаны в качестве возможных независимых переменных.

Для анамнестических данных, информация о которых в опроснике представлена в виде ответа на вопрос типа «да/нет» (например, кормление грудью), за «1» принимался ответ «да». В случае наличия генетического предиктора заболевания, указывалось значение «1», а его отсутствие обозначалось значением «0».

С помощью последовательной пошаговой процедуры включения и исключения предикторов было отобрано 5 независимых переменных, при помощи которых была получена наилучшая формула для прогноза гонартрита у женщин в постменопаузе (Таблица 6).

Таблица 6 – Компоненты бинарной логистической регрессии для описания формулы риска гонартрита у женщин

| Показатели                                  | Коэффициенты | Среднеквадратические ошибки | P       |
|---------------------------------------------|--------------|-----------------------------|---------|
| Приём солнечных ванн в период постменопаузы | -0,645       | 0,249                       | 0,0097  |
| Индекс массы тела                           | 0,103        | 0,026                       | 0,0001  |
| rs1800795 ( <i>IL-6</i> )                   | 0,870        | 0,308                       | 0,0048  |
| rs9594738 ( <i>TNFSF11</i> )                | 0,825        | 0,302                       | 0,0062  |
| rs1544410 ( <i>VDR</i> )                    | 1,500        | 0,268                       | <0,0001 |
| Константа                                   | -4,085       | 25,483                      | <0,0001 |

Используя полученные данные, была составлена формула для расчёта значения Z:

$$Z = -0,645 \times (CBMP) + 0,103 \times (IMT) + 0,87 \times (rs1800795) + 0,825 \times (rs9594738) + 1,5 \times (rs1544410) - 4,085 \quad (2)$$

где CBMP – указание на систематический приём солнечных ванн в период постменопаузы, ИМТ – индекс массы тела, а rs1800795, rs9594738 и rs1544410 – количественное выражение генотипов соответствующих полиморфизмов. Ассоциированные с ОА коленных суставов генотипы GG полиморфизма rs1800795, CC или CT полиморфизма rs9594738, GG полиморфизма rs1544410 обозначались значением «1», а остальные генотипы – «0».

Чувствительность разработанной модели составила 75,1%, а специфичность – 61,8%. При этом общая доля правильно предсказываемых результатов составила 69,1%. Согласно результатам ROC-анализа, площадь под кривой (AUC) для модели составила 0,768 (95% CI: 0,720-0,812).

Наличие у женщин гонартрита сопровождалось повышением сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  (4,3 [1,8; 10,1] пг/мл против 2,6 [1,5; 4,1] пг/мл в контроле;  $p < 0,001$ ) и ИЛ-6 (5,2 [1,0; 14,5] пг/мл против 1,7 [0,1; 6,2] пг/мл в контроле;  $p < 0,001$ ), что представлено на рисунке 6.

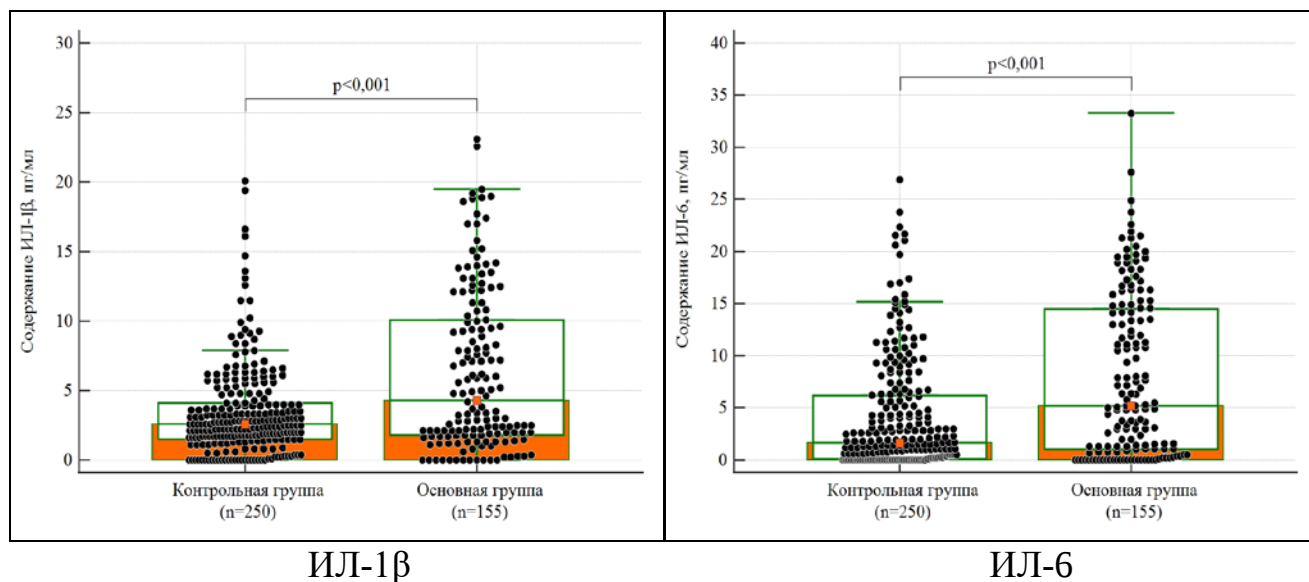


Рисунок 6 – Уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов, пг/мл

Были увеличены при ОА коленных суставов также сывороточные концентрации ИЛ-8 (11,0 [4,2; 21,3] пг/мл против 7,8 [4,6; 13,3] пг/мл в контроле;  $p=0,009$ ) и ИЛ-17А (4,1 [1,4; 8,1] пг/мл против 3,0 [0,5; 6,6] пг/мл в контроле;  $p=0,020$ ) (Рисунок 7).

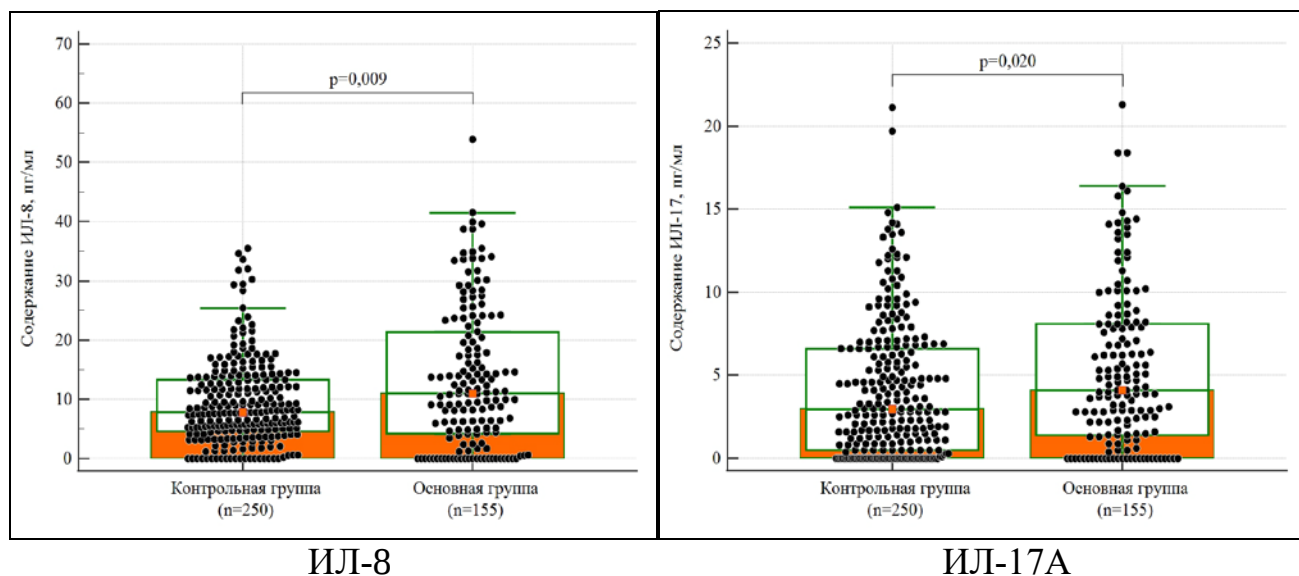


Рисунок 7 – Уровни ИЛ-8 и ИЛ-17А в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов, пг/мл

Вышеуказанные изменения цитокинового статуса сопровождались также существенным увеличением продукции при гонартрозе у женщин ФНО- $\alpha$  (7,5 [1,9; 16,3] пг/мл против 3,3 [0,7; 7,8] пг/мл в контроле;  $p<0,001$ ) и остеокластогенного цитокина RANKL (4,9 [2,5; 10,8] пг/мл против 3,7 [2,1; 6,6] пг/мл;  $p=0,001$ ) (Рисунок 8).

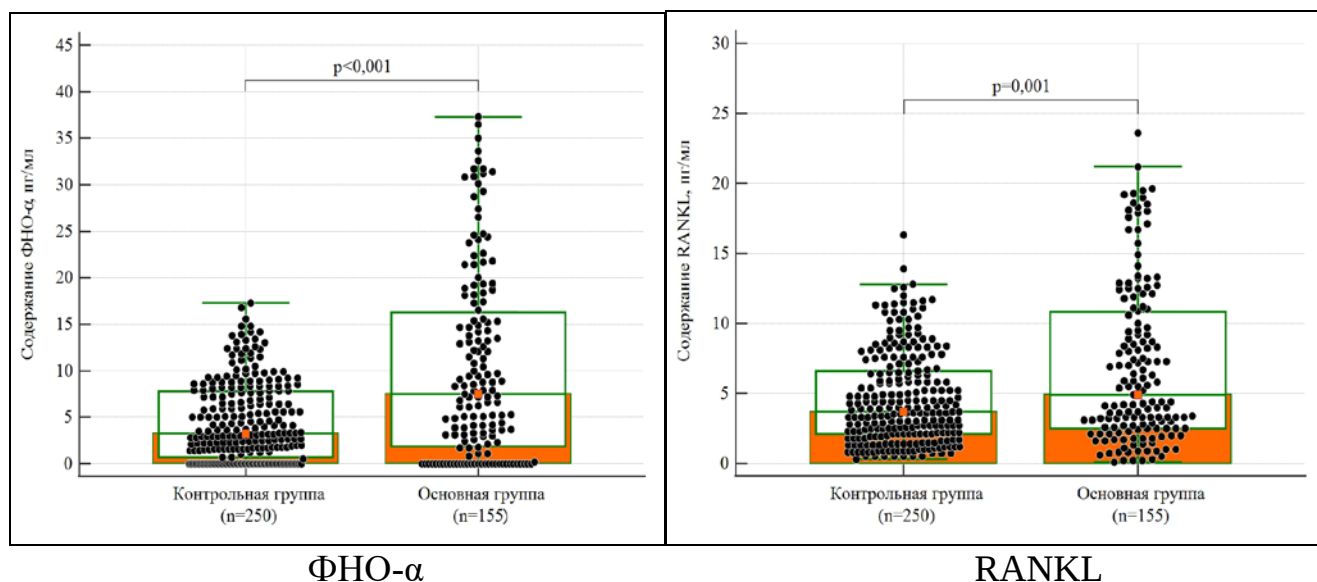


Рисунок 8 – Уровни ФНО-α и RANKL в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов, пг/мл

Достоверное повышение уровня RANKL ( $p=0,001$ ) в сочетании с практически неизменным сывороточным содержанием OPG ( $p>0,05$ ) обусловило снижение индекса OPG/RANKL у женщин, имеющих ОА коленных суставов (13,7 [7,0; 35,7] против 20,2 [11,3; 39,2];  $p=0,005$ ).

Следует отметить, что изменений продукции таких цитокинов, как ИЛ-4, ИЛ-10 и ИНФ-γ у женщин основной группы установлено не было ( $p>0,05$ ).

Наличие ОА коленных суставов характеризовалось достоверным ростом концентраций в сыворотке крови висфатина (19,6 [14,2; 25,5] нг/мл против 6,8 [4,6; 9,1] нг/мл в контроле;  $p<0,001$ ) на фоне сниженных уровней 25(ОН)D (18,36 [12,12; 24,79] нг/мл против 20,62 [14,10; 25,97] нг/мл в контроле;  $p=0,039$ ) (Рисунок 9).

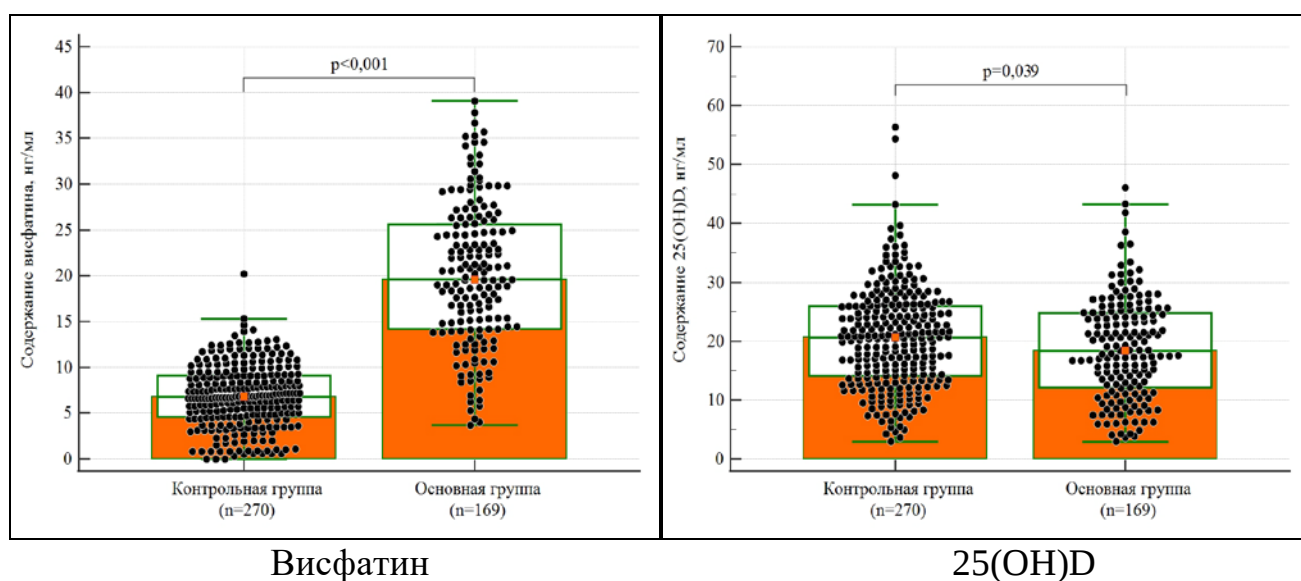


Рисунок 9 – Содержание висфатина и 25(ОН)D в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Корреляционный анализ изученных показателей выполнялся как в общей группе женщин, так и отдельно для лиц контрольной группы и пациентов с гонартритом.

В общей группе женщин установлено 27 корреляций. Из них 19 связей были характерны ( $p < 0,05$  –  $p < 0,001$ ) для цитокинов, в частности показателей ИЛ-1 $\beta$  с уровнями ИЛ-6 ( $rs=0,259$ ), ИЛ-8 ( $rs=0,150$ ), ИЛ-17А ( $rs=0,139$ ), ФНО- $\alpha$  ( $rs=0,145$ ) и RANKL ( $rs=0,154$ ); ИЛ-4 с концентрациями ИЛ-10 ( $rs=0,098$ ); ИЛ-6 со значениями ИЛ-8 ( $rs=0,164$ ), ИЛ-17А ( $rs=0,301$ ), ФНО- $\alpha$  ( $rs=0,271$ ) и RANKL ( $rs=0,151$ ); ИЛ-8 с содержанием ИЛ-17А ( $rs=0,152$ ), ФНО- $\alpha$  ( $rs=0,374$ ), RANKL ( $rs=0,135$ ) и OPG ( $rs=0,104$ ); ИЛ-17А с уровнями ФНО- $\alpha$  ( $rs=0,196$ ) и RANKL ( $rs=0,125$ ); ФНО- $\alpha$  с показателями RANKL ( $rs=0,176$ ).

Обращают внимания установленные в общей группе женщин положительные корреляции ( $p < 0,05$ ) висфатина с ИМТ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , RANKL и отрицательная связь между значениями висфатина и индексом OPG/RANKL (Таблица 7). При этом концентрации 25(ОН)D показали отрицательные корреляции с ИМТ и висфатином.

Таблица 7 – Достоверные ( $p < 0,05$ ) коэффициенты ранговой корреляции Спирмена уровней висфатина и 25(ОН)D с изученными показателями у женщин в общей группе

| Показатель | ИМТ    | ИЛ-1 $\beta$ | ИЛ-6  | ФНО- $\alpha$ | RANKL | Индекс OPG/RANKL | Висфатин |
|------------|--------|--------------|-------|---------------|-------|------------------|----------|
| Висфатин   | 0,191  | 0,176        | 0,209 | 0,198         | 0,166 | -0,098           | -        |
| 25(ОН)D    | -0,122 | -            | -     | -             | -     | -                | -0,132   |

В контрольной группе было обнаружено меньше корреляционных связей. 10 ассоциаций были зарегистрированы между цитокинами, а одна, отрицательная, между ИМТ и витамином D (Таблица 8).

Таблица 8 – Достоверные ( $p < 0,05$ ) коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между показателями у женщин контрольной группы

| Показатель    | ИЛ-6  | ФНО- $\alpha$ | OPG   | Индекс OPG/RANKL | 25(ОН)D |
|---------------|-------|---------------|-------|------------------|---------|
| ИМТ           | -     | -             | -     | -                | -0,138  |
| ИЛ-1 $\beta$  | 0,169 | -             | -     | -                | -       |
| ИЛ-8          | -     | 0,270         | 0,161 | -                | -       |
| ИЛ-17А        | 0,292 | 0,176         | -     | -                | -       |
| ФНО- $\alpha$ | 0,182 | -             | -     | -                | -       |
| RANKL         | -     | 0,151         | -     | -0,836           | -       |
| OPG           | 0,155 | -             | -     | 0,481            | -       |

Если в контрольной группе женщин было установлено 11 достоверных корреляционных связей между анализируемыми показателями (ИМТ, цитокины, висфатин и витамин D), то у женщин основной группы количество аналогичных ассоциаций составило 20.

В частности, для женщин с гонартрозом были характерны ( $p < 0,05$  –  $p < 0,001$ ) корреляции ИЛ-1 $\beta$  с ИЛ-6 ( $rs = 0,233$ ), ИЛ-8 ( $rs = 0,187$ ), ИЛ-17А ( $rs = 0,224$ ), ФНО- $\alpha$  ( $rs = 0,209$ ), RANKL ( $rs = 0,338$ ) и индексом OPG/RANKL ( $rs = -0,253$ ); ИЛ-8 с ИЛ-4 ( $rs = -0,179$ ) и ИЛ-6 ( $rs = 0,256$ ); ИЛ-17А с ИЛ-6 ( $rs = 0,284$ ) и ИЛ-8 ( $rs = 0,251$ ); ФНО- $\alpha$  с ИЛ-6 ( $rs = 0,258$ ) и ИЛ-8 ( $rs = 0,477$ ); RANKL с ИЛ-8 ( $rs = 0,240$ ) и ИЛ-17А ( $rs = 0,213$ ); индекса OPG/RANKL с ИЛ-8 ( $rs = -0,165$ ), ИЛ-17А ( $rs = -0,170$ ), RANKL ( $rs = -0,902$ ) и OPG ( $rs = 0,344$ ).

Наряду с ними ещё 7 корреляций с изученными показателями были свойственны двум клиническим характеристикам – рентгенографической стадии ОА по Kellgren-Lawrence и классу функциональной недостаточности (Таблица 9). Рентгенографическая стадия ОА характеризовалась положительными связями с ИМТ, ИЛ-17А, висфатином, а класс функциональной недостаточности – с ИМТ, висфатином ( $p < 0,05$ ). Для обоих клинических показателей была установлена отрицательная ассоциация с витамином D ( $p < 0,05$ ). Кроме того, значения 25(ОН)D имели обратную корреляцию с показателями ИЛ-4 и висфатина ( $p < 0,05$ ).

Таблица 9 – Достоверные ( $p < 0,05$ ) коэффициенты ранговой корреляции Спирмена основных клинических характеристик, уровней висфатина и 25(ОН)D с изученными показателями у женщин с ОА коленных суставов

| Показатель                                         | ИМТ   | ИЛ-17А | Висфатин | 25(ОН)D |
|----------------------------------------------------|-------|--------|----------|---------|
| Рентгенографическая стадия ОА по Kellgren-Lawrence | 0,157 | 0,176  | 0,196    | -0,217  |
| Класс функциональной недостаточности               | 0,850 | -      | 0,219    | -0,267  |
| ИЛ-4                                               | -     | -      | -        | -0,204  |
| Висфатин                                           | -     | -      | -        | -0,282  |

Анализ изученных показателей у женщин общей группы в зависимости от генетического полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* показал, что носители генотипа GG по сравнению с остальными лицами характеризовались повышением уровней ИЛ-6 (4,1 [0,9; 14,3] пг/мл против 1,9 [0,2; 6,8] пг/мл;  $p = 0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  (3,3 [1,9; 8,7] пг/мл против 2,7 [1,6; 5,9] пг/мл;  $p = 0,032$ ), ИЛ-17А (4,4 [1,4; 8,9] пг/мл против 3,0 [0,9; 6,3] пг/мл;  $p = 0,018$ ) и RANKL (4,8 [2,5; 9,5] пг/мл против 3,8 [2,1; 6,9] пг/мл;  $p = 0,020$ ) на фоне снижения содержания ИНФ- $\gamma$  (8,2 [3,6; 11,3] пг/мл против 9,6 [5,0; 13,0] пг/мл;  $p = 0,026$ ).

В контрольной группе женщины с генотипом GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* имели увеличение концентраций ИЛ-1 $\beta$  (2,9 [1,8; 7,6] пг/мл против 2,5 [1,5; 4,0] пг/мл у всех остальных;  $p = 0,038$ ) и тенденцию к увеличению уровней ИЛ-6 (2,6 [0,5; 8,4] пг/мл против 1,3 [0,0; 4,1] пг/мл у всех остальных;  $p = 0,050$ ).

В основной же группе установлено достоверное повышение у носителей генотипа GG полиморфизма rs1800795 в сравнении с обладателями генотипа CC содержания ИЛ-6 (10,6 [1,4; 18,7] пг/мл против 3,8 [0,2; 11,0] пг/мл;  $p < 0,05$ ) и ИЛ-17А (7,0 [2,1; 11,3] пг/мл против 2,6 [0,0; 5,5] пг/мл;  $p < 0,01$ ). При сравнении с обладателями генотипов CC и GC женщины с генотипом GG имели также более

высокие показатели RANKL (8,2 [3,1; 13,4] пг/мл против 4,2 [2,5; 9,1] пг/мл;  $p=0,026$ ).

Анализ изученных показателей в зависимости от полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11* показал снижение в общей группе содержания ИЛ-6 среди носителей генотипа ТТ, обладающего протективным эффектом в развитии ОА коленных суставов, по сравнению с обладателями гетерозиготного генотипа (1,4 [0,0; 3,5] пг/мл против 3,0 [0,8; 11,5] пг/мл;  $p<0,01$ ). Генотип ТТ также ассоциировался и с более низким уровнем висфатина в сыворотке крови, чем при генотипах СС или СТ (СС+СТ) – 8,5 [4,6; 12,9] нг/мл против 10,2 [6,5; 18,6] нг/мл ( $p=0,023$ ).

В контрольной группе ассоциаций полиморфизма rs9594738 с клиническими и лабораторными данными установлено не было.

Однако в основной группе носители генотипа ТТ полиморфизма rs9594738 характеризовались уровнем ИЛ-6 более низким как в сравнении с носителями полиморфизма СС, так и с носителями полиморфизма СТ (1,5 [0,2; 4,4] пг/мл против 10,5 [0,7; 16,6] пг/мл и 7,8 [1,4; 16,1] пг/мл соответственно;  $p<0,01$ ).

Кроме того, среди пациентов с ОА коленных суставов генотипа ТТ полиморфизма rs9594738 по сравнению с объединённой группой обладателей генотипов СС и СТ (СС+СТ) характеризовались достоверным снижением сывороточных уровней не только ИЛ-6 (1,5 [0,2; 4,4] пг/мл против 7,9 [1,3; 16,3] пг/мл;  $p<0,001$ ), но и ИЛ-4 (1,5 [0,7; 2,5] пг/мл против 2,8 [0,6; 4,4] пг/мл;  $p=0,044$ ), ИЛ-8 (6,6 [0,2; 13,4] пг/мл против 11,4 [4,8; 21,3] пг/мл;  $p=0,042$ ).

В общей группе женщин обладатели генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* в сравнении как с носителями генотипа AA, так и носителями генотипа AG характеризовались повышением уровня ИЛ-1 $\beta$  (3,3 [2,0; 9,3] пг/мл против 2,5 [1,4; 4,4] пг/мл и 2,6 [1,5; 6,0] пг/мл соответственно;  $p<0,01$ ), а также увеличением концентраций RANKL – соответственно 4,7 [2,7; 10,2] пг/мл против 3,2 [1,6; 7,0] пг/мл ( $p<0,05$ ) и 3,6 [2,0; 6,6] пг/мл ( $p<0,01$ ). Кроме того, носители генотипов AG и GG отличались более низкими показателями ИНФ- $\gamma$  в сравнении с обладателями генотипа AA (соответственно 8,8 [5,0; 12,1] пг/мл и 8,5 [3,2; 12,7] пг/мл против 11,1 [8,2; 14,9] пг/мл;  $p<0,01$ ). Также для женщин с генотипом GG было характерно снижение индекса OPG/RANKL в сравнении с обладателями генотипа AG (13,5 [6,8; 32,0] против 21,3 [12,3; 41,4];  $p<0,01$ ).

Анализ сывороточного содержания висфатина и кальцидиола в зависимости от генотипа полиморфизма rs1544410 в общей группе женщин показал наличие достоверного роста концентраций витамина D среди обладателей генотипа GG в сравнении с обследованными носителями генотипа AA (21,11 [15,55; 26,20] нг/мл против 16,89 [11,55; 21,57] нг/мл;  $p<0,01$ ).

В отличие от общей группы в контрольной группе обследованных лиц содержание цитокинов, висфатина и кальцидиола не зависело от полиморфизма rs1544410 ( $p>0,05$ ).

В основной группе носители генотипа GG, в сравнении с обладателями как генотипа AA, так и генотипа AG, характеризовались повышением содержания ИЛ-1 $\beta$  (соответственно 7,0 [2,5; 13,7] пг/мл против 2,4 [1,1; 4,7] пг/мл и 3,0 [1,3; 8,5] пг/мл;  $p<0,01$ ) на фоне снижения показателя ИЛ-10 (соответственно

2,8 [0,8; 4,4] пг/мл против 8,1 [5,5; 11,6] пг/мл и 9,4 [4,7; 13,5] пг/мл;  $p<0,05$ ) и индекса OPG/RANKL (соответственно 10,9 [5,7; 20,0] против 30,3 [9,0; 49,6] и 16,4 [8,7; 38,1];  $p<0,05$ ). Уровень RANKL у носителей генотипа GG превышал аналогичный показатель у обладателей генотипа AG (7,9 [3,0; 13,1] пг/мл против 4,0 [2,2; 8,1] пг/мл,  $p<0,05$ ). Показатели ИФН- $\gamma$  у носителей генотипа AA (11,6 [10,5; 19,5] пг/мл) были более высокими, чем при наличии генотипов AG (8,6 [2,7; 12,6] пг/мл;  $p<0,01$ ) и GG (5,6 [1,9; 12,9] пг/мл;  $p<0,01$ ).

При этом женщины, страдающие ОА коленных суставов и имеющие генотип GG полиморфизма rs1544410, по сравнению с остальными женщинами (AA+AG) характеризовались достоверным снижением содержания OPG (72,7 [42,2; 99,1] пг/мл против 90,2 [66,7; 110,1] пг/мл;  $p=0,034$ ). Кроме того, генотип GG ассоциировался с ростом сывороточного содержания кальцидиола (20,26 [15,45; 25,83] нг/мл) как в сравнении с генотипом AA (15,16 [9,13; 21,48] нг/мл;  $p<0,05$ ), так и генотипом AG (15,84 [8,47; 23,65] нг/мл;  $p<0,01$ ).

Эндопротезирование поражённого коленного сустава через 6 месяцев привело к значимому ( $p<0,001$ ) снижению частоты регистрации всех без исключения симптомов ОА по шкале Лекена как в группе сравнения, так и в основной группе (Таблица 10). При этом у женщин основной группы, которые принимали холекальциферол, было зарегистрировано статистически более выраженное снижение частоты возникновения трудностей при ходьбе по пересечённой местности в сравнении с женщинами, не принимавшими холекальциферол ( $p=0,035$ ).

Оценка тяжести течения ОА в динамике наблюдения показала (Таблица 11), что в результате эндопротезирования как в основной группе женщин, так и в группе сравнения было отмечено значимое снижение тяжести всех симптомов заболевания по отдельности, а также интегрального показателя шкалы Лекена ( $p<0,001$ ).

При этом необходимо отметить, что степень снижения тяжести отдельных симптомов была более выражена у женщин, принимавших препарат витамина D. По сравнению с группой сравнения у женщин основной группы после терапии были зарегистрированы достоверно более низкие показатели интенсивности боли при ходьбе ( $p=0,009$ ), ограничения дистанции при ходьбе ( $p=0,019$ ), субъективной оценки трудности при ходьбе по пересечённой местности ( $p=0,006$ ). Приём холекальциферола сочетался и с более низкими значениями интегрального показателя шкалы Лекена ( $p<0,001$ ). Кроме того, женщины, принимавшие препарат витамина D, характеризовались близкой к статистической значимости тенденцией к снижению балльной оценки ими трудности при подъёме на один лестничный пролёт ( $p=0,079$ ).

Анализом результатов гониометрии прооперированного коленного сустава установлено, что в группе женщин, принимавших холекальциферол, объём движений составлял 115 [109; 120] градусов, тогда как у женщин группы сравнения показатель был значительно меньше (111 [104; 117] градусов;  $p<0,001$ ) (Рисунок 10).

Таблица 10 – Частота симптомов по шкале оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена до и после эндопротезирования коленного сустава

| Симптом                                               | Группа сравнения      |      |                         |        | Основная группа       |      |                         |           |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|------|-------------------------|--------|-----------------------|------|-------------------------|-----------|
|                                                       | До лечения<br>(n=514) |      | Через 6 мес.<br>(n=486) |        | До лечения<br>(n=613) |      | Через 6 мес.<br>(n=592) |           |
|                                                       | Абс                   | %    | Абс                     | %      | Абс                   | %    | Абс                     | %         |
| 1. Боль или дискомфорт в течение ночи                 | 438                   | 85,2 | 127                     | 26,1 * | 528                   | 86,1 | 141                     | 23,8 *    |
| 2. Утренняя скованность или боль после подъёма        | 433                   | 84,2 | 116                     | 23,9 * | 521                   | 85,0 | 126                     | 21,3 *    |
| 3. Усиление боли в положении стоя в течение 30 минут  | 332                   | 64,6 | 120                     | 24,7 * | 417                   | 68,0 | 144                     | 24,3 *    |
| 4. Боль при ходьбе                                    | 452                   | 87,9 | 327                     | 67,3 * | 534                   | 87,1 | 368                     | 62,2 *    |
| 5. Боль в положении сидя после 2 часов                | 365                   | 71,0 | 126                     | 25,9 * | 462                   | 75,4 | 150                     | 25,3 *    |
| 6. Ограничение дистанции ходьбы                       | 486                   | 94,6 | 365                     | 75,1 * | 584                   | 95,3 | 417                     | 70,4 *    |
| 7. Потребность во вспомогательных средствах           | 458                   | 89,1 | 161                     | 33,1 * | 562                   | 91,7 | 189                     | 31,9 *    |
| 8. Трудности при подъёме на один лестничный пролёт    | 464                   | 90,3 | 348                     | 71,6 * | 550                   | 89,7 | 414                     | 69,9 *    |
| 9. Трудности при спуске на один лестничный пролёт     | 456                   | 88,7 | 258                     | 53,1 * | 533                   | 86,9 | 307                     | 51,9 *    |
| 10. Трудности при сидении на корточках или на коленях | 466                   | 90,7 | 358                     | 73,7 * | 563                   | 91,8 | 440                     | 74,3 *    |
| 11. Трудности при ходьбе по пересечённой местности    | 452                   | 87,9 | 361                     | 74,3 * | 551                   | 89,9 | 404                     | 68,2 *,** |

Примечание: \* –  $p < 0,001$  при сравнении частоты выявления симптомов в одной группе до и после лечения; \*\* -  $p = 0,035$  при сравнении частоты симптомов через 6 месяцев после лечения в группе сравнения и основной группе.

Таблица 11 – Тяжесть симптомов по шкале оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена до и после эндопротезирования коленного сустава, баллы

| Симптом                                               | Группа сравнения      |                         | Основная группа       |                         |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
|                                                       | До лечения<br>(n=514) | Через 6 мес.<br>(n=486) | До лечения<br>(n=613) | Через 6 мес.<br>(n=592) |
| 1. Боль или дискомфорт в течение ночи                 | 1 [1; 2]              | 0 [0; 1] *              | 2 [1; 2]              | 0 [0; 0] *              |
| 2. Утренняя скованность или боль после подъёма        | 2 [1; 2]              | 0 [0; 0] *              | 2 [1; 2]              | 0 [0; 0] *              |
| 3. Усиление боли в положении стоя в течение 30 минут  | 1 [0; 1]              | 0 [0; 0] *              | 1 [0; 1]              | 0 [0; 0] *              |
| 4. Боль при ходьбе                                    | 2 [1; 2]              | 1 [0; 1] *              | 2 [1; 2]              | 1 [0; 1] *,**           |
| 5. Боль в положении сидя после 2 часов                | 1 [0; 1]              | 0 [0; 1] *              | 1 [1; 1]              | 0 [0; 1]                |
| 6. Ограничение дистанции ходьбы                       | 4 [2; 5]              | 1 [1; 2] *              | 4 [2; 5]              | 1 [0; 2] *,**           |
| 7. Потребность во вспомогательных средствах           | 1 [1; 2]              | 0 [0; 1] *              | 1 [1; 2]              | 0 [0; 1] *              |
| 8. Трудности при подъёме на один лестничный пролёт    | 1 [0,5; 1,5]          | 0,5 [0; 1] *            | 1 [0,5; 1,5]          | 0,5 [0; 0,5] *          |
| 9. Трудности при спуске на один лестничный пролёт     | 1 [0,5; 1,5]          | 0,5 [0; 0,5] *          | 1,5 [0,5; 1,5]        | 0,5 [0; 0,5] *          |
| 10. Трудности при сидении на корточках или на коленях | 1,5 [1; 1,5]          | 0,5 [0; 1] *            | 1,5 [1; 1,5]          | 0,5 [0; 1] *            |
| 11. Трудности при ходьбе по пересечённой местности    | 1,5 [0,5; 1,5]        | 0,5 [0; 1] *            | 1,5 [0,5; 1,5]        | 0,5 [0; 1] *,**         |
| Интегральная оценка                                   | 15,5 [13,5; 17,5]     | 6 [4; 8] *              | 15 [13,5; 17,5]       | 5 [4; 7] *,**           |

Примечание: \* –  $p < 0,001$  при сравнении тяжести симптомов в одной группе до и после лечения; \*\* -  $p < 0,05$  при сравнении тяжести симптомов через 6 месяцев после лечения в группе сравнения и основной группе.

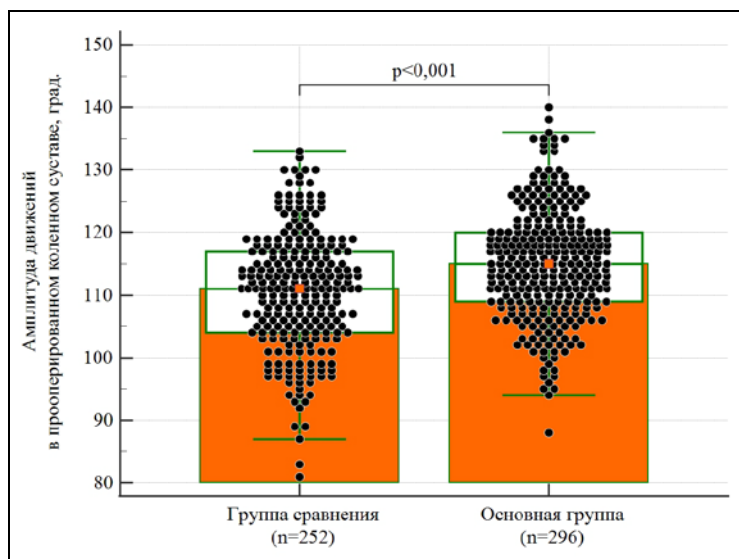


Рисунок 10 – Амплитуда движения в прооперированном коленном суставе у женщин постменопаузального возраста с ОА через 6 месяцев после эндопротезирования

Благоприятные клинические эффекты холекальциферола сочетались у женщин с ОА коленных суставов с изменениями и патогенетических факторов заболевания (уровни 25(ОН)D, цитокинов, висфатина).

Использование женщинами с ОА коленных суставов курса холекальциферола привело к росту концентраций 25(ОН)D в сыворотке крови (от 17,54 [13,59; 22,21] нг/мл до 34,78 [26,70; 42,82] нг/мл;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 11). Это обусловило у женщин в основной группе спустя 6 месяцев наблюдения показатели 25(ОН)D, существенно превышающие ( $p < 0,001$ ) результаты как лиц контрольной группы (20,62 [14,10; 25,97] нг/мл), так и пациентов группы сравнения (17,70 [11,36; 22,81] нг/мл).

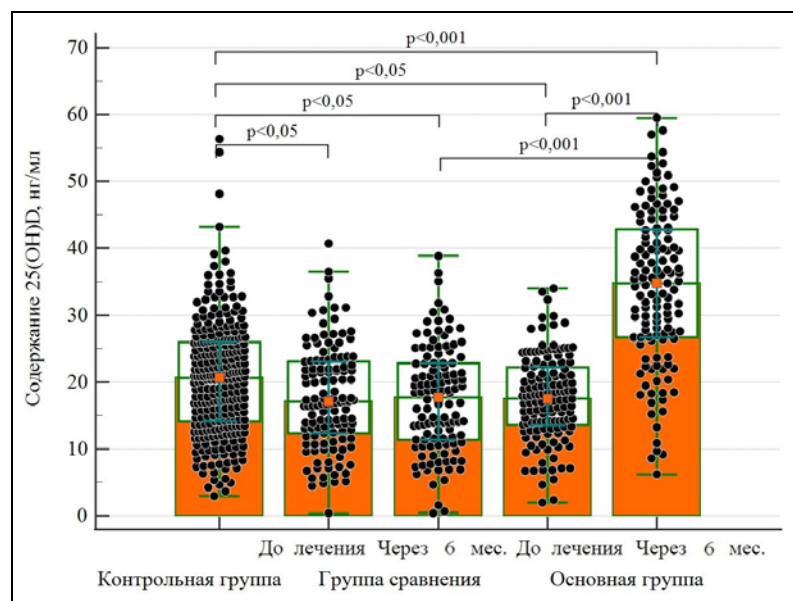


Рисунок 11 – Уровни 25(ОН)D в сыворотке крови женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования

В отличие от пациентов основной группы у представителей группы сравнения значения 25(OH)D в динамике наблюдения не изменялись (до лечения составили 17,08 [12,36; 23,06] нг/мл, а после – 17,70 [11,36; 22,81] нг/мл;  $p>0,05$ ) и оставались ниже ( $p<0,05$ ) контрольных значений (20,62 [14,10; 25,97] нг/мл).

В динамике наблюдения у женщин с гонартрозом было установлено одинаковое снижение концентраций ИЛ-1 $\beta$  в группе сравнения (от 13,4 [10,0; 18,1] пг/мл до 5,3 [3,2; 7,9] пг/мл;  $p<0,001$ ) и в основной группе (от 14,3 [9,3; 18,1] пг/мл до 5,1 [2,3; 7,5] пг/мл;  $p<0,001$ ). Несмотря на это значения цитокина и после лечения превышали контрольные показатели (2,6 [1,5; 4,1] пг/мл) как в группе сравнения ( $p<0,001$ ), так и в основной группе ( $p<0,01$ ).

В группе сравнения и основной группе была обнаружена ( $p<0,001$ ) также динамика снижения уровня ИЛ-6 (от 12,1 [8,4; 16,7] пг/мл до 6,5 [3,3; 9,1] пг/мл и от 11,7 [8,6; 16,7] пг/мл до 4,1 [1,2; 6,6] пг/мл соответственно) (Рисунок 12). Причём в основной группе различия с контрольной группой (1,7 [0,1; 6,2] пг/мл) по уровню ИЛ-6 были нивелированы, а в группе сравнения достигнутый результат всё-таки оставался выше показателя контроля ( $p<0,001$ ) и значений основной группы ( $p<0,05$ ).

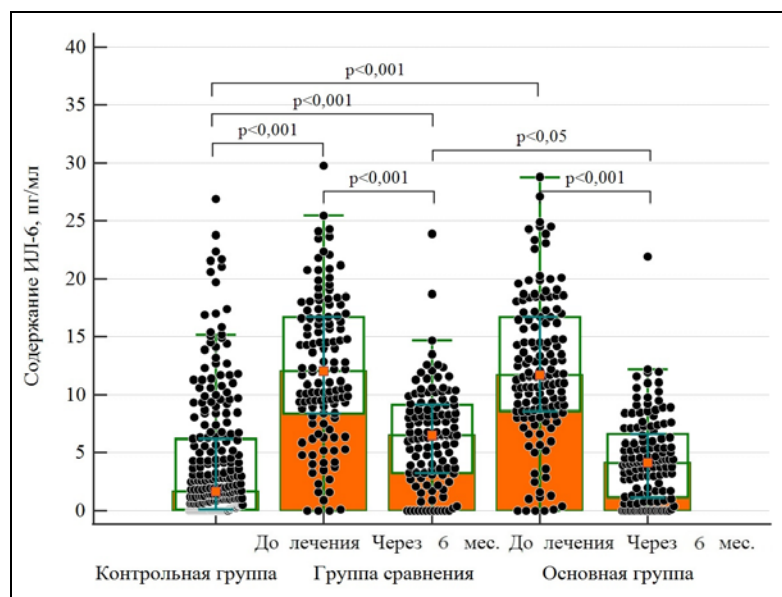


Рисунок 12 – Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования

Динамика снижения концентраций ИЛ-8 (Рисунок 13) в основной группе (от 17,7 [12,5; 23,3] пг/мл до 12,7 [7,8; 17,1] пг/мл;  $p<0,001$ ) обусловила через 6 месяцев после операции отсутствие ( $p>0,05$ ) отличий от контрольного показателя (7,8 [4,6; 13,3] пг/мл). В группе сравнения также уменьшалась продукция ИЛ-8 (от 17,1 [12,0; 22,0] пг/мл до 13,5 [9,2; 19,2] пг/мл;  $p<0,01$ ), однако и после лечения уровни цитокина оставались достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ).

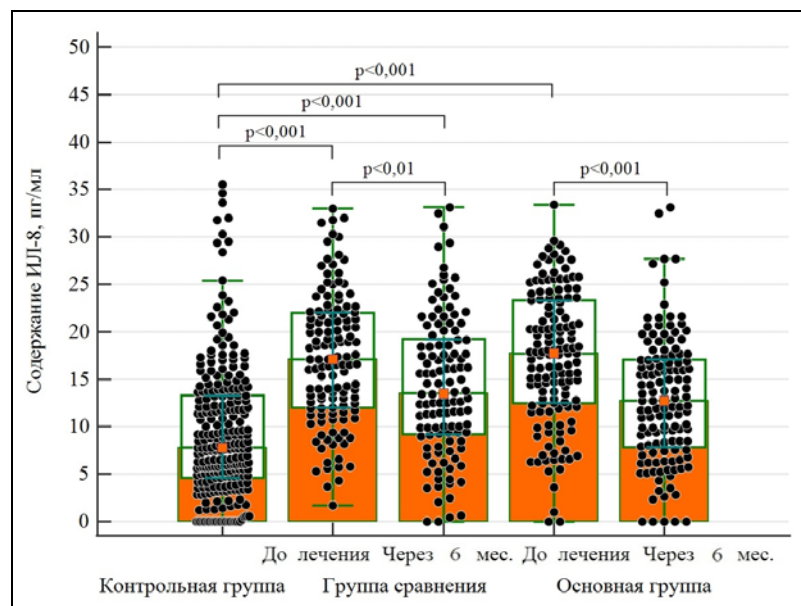


Рисунок 13 – Уровни ИЛ-8 у женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования

Лечение женщин с гонартрозом обуславливало одинаковое снижение ( $p<0,001$ ) сыровоточных уровней ИЛ-17А в группе сравнения (от 8,9 [4,5; 13,3] пг/мл до 6,0 [3,0; 7,9] пг/мл) и в основной группе (от 9,4 [4,7; 13,0] пг/мл до 5,7 [2,7; 7,9] пг/мл). Однако и после лечения в обеих группах концентрации ИЛ-17А превышали аналогичный показатель женщин без ОА (3,0 [0,5; 6,6] пг/мл) ( $p<0,05$ ).

Динамика же снижения продукции ФНО- $\alpha$  у женщин (Рисунок 14) была не одинаковой в группе сравнения (от 10,6 [6,2; 15,4] пг/мл до 8,1 [3,2; 11,0] пг/мл;  $p<0,001$ ) и основной группе (от 10,3 [6,1; 14,6] пг/мл до 4,4 [1,2; 8,6] пг/мл;  $p<0,001$ ). В основной группе произошла нормализация уровней цитокина спустя 6 месяцев лечения (4,4 [1,2; 8,6] пг/мл против 3,3 [0,7; 7,8] пг/мл в контроле;  $p>0,05$ ), а в группе сравнения продукция ФНО- $\alpha$  всё-таки оставалась повышенной ( $p<0,001$ ).

Снижение концентраций RANKL в сыровотке крови ( $p<0,001$ ) у женщин после эндопротезирования было свойственно и для группы сравнения (от 9,5 [5,9; 13,0] пг/мл до 7,2 [2,4; 10,0] пг/мл), и для основной группы (от 10,1 [6,3; 13,9] пг/мл до 6,2 [1,7; 9,6] пг/мл). Причём значения цитокина после лечения определялись на одном уровне ( $p>0,05$ ) и одинаково превышали контрольные показатели (3,7 [2,1; 6,6] пг/мл) ( $p<0,05$ ).

Уровни OPG существенно не изменялись в динамике лечения. До инициации лечения значения OPG в группе сравнения и основной группе составили соответственно 76,6 [59,2; 94,7] пг/мл и 76,1 [59,6; 92,3] пг/мл, а к концу 6-ти месячного наблюдения – соответственно 81,5 [63,1; 95,9] пг/мл и 86,7 [64,6; 96,8] пг/мл ( $p>0,05$ ). Эти показатели достоверно не различались между собой ( $p>0,05$ ) и не отличались от результатов у представителей контрольной группы – 76,5 [52,7; 104,0] пг/мл ( $p>0,05$ ).

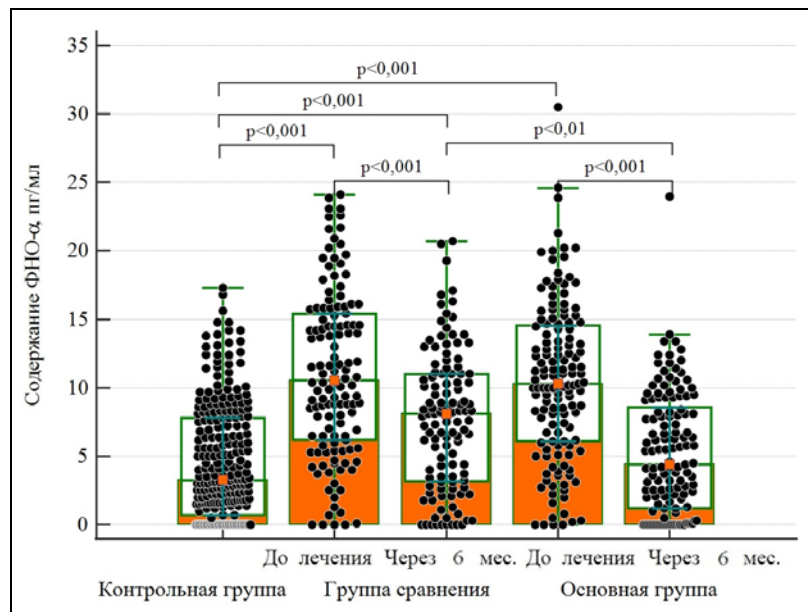


Рисунок 14 – Уровни ФНО-α в сыворотке крови женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования

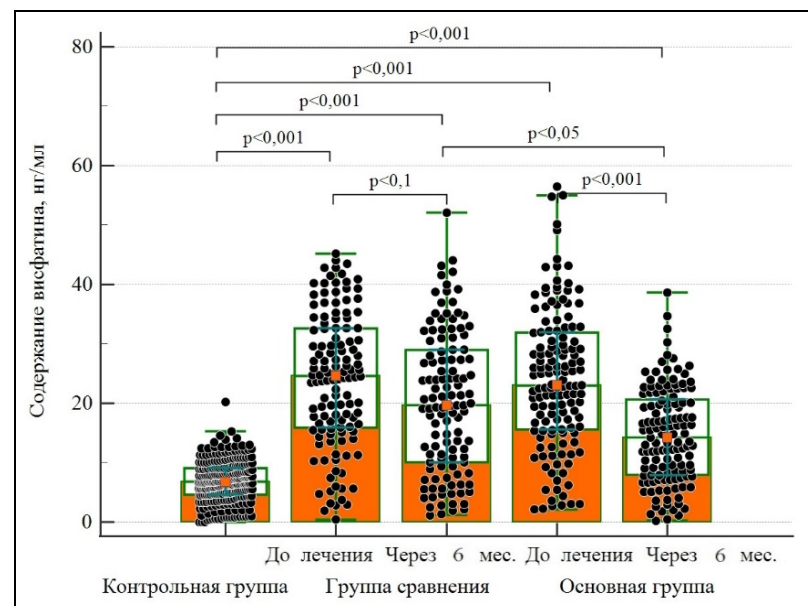


Рисунок 15 – Уровни висфатина у женщин с АО коленных суставов до и после лечения

В группе сравнения величина соотношения OPG/RANKL спустя 6 месяцев после операции была равна 12,8 [7,0; 31,0] против 7,7 [5,5; 11,5] на начало лечения ( $p<0,001$ ). В случае же приёма женщинами холекальциферола показатели индекса OPG/RANKL до и после операции составили соответственно 7,5 [5,0; 13,5] и 12,7 [8,3; 41,6] ( $p<0,001$ ). Причём изученный показатель в группе сравнения после лечения оставался более низким ( $p<0,05$ ), чем в контроле (20,2 [11,3; 39,2]), а в основной группе индекс OPG/RANKL через 6 месяцев лечения соответствовал показателю контрольной группы ( $p>0,05$ ).

Проведённое лечение у женщин с ОА коленных суставов обеспечило снижение уровня висфатина (Рисунок 15) в группе сравнения (от 24,6 [15,9; 32,6]

нг/мл до 19,7 [10,1; 29,0] нг/мл;  $p<0,01$ ) и основной группе (от 23,0 [15,6; 31,9] нг/мл до 14,3 [8,0; 20,6] нг/мл;  $p<0,001$ ). Несмотря на то, что после лечения в обеих группах значения висфатина оставались увеличенными по сравнению с контрольными данными (6,8 [4,6; 9,1] нг/мл), содержание его у женщин, принимавших холекальциферол, было значимо ниже аналогичного показателя женщин группы сравнения (14,3 [8,0; 20,6] нг/мл против 19,7 [10,1; 29,0] нг/мл;  $p<0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. У женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов увеличены вес, ИМТ, снижена частота остеопении и остеопороза ( $p<0,001$ ). По данным анамнеза в репродуктивном периоде пациенты с гонартрозом характеризуются более ранним началом половой жизни ( $p=0,023$ ) и более высокой частотой половых контактов ( $p=0,016$ ), увеличением длительности использования гормональной контрацепции ( $p=0,039$ ), снижением средней продолжительности кормления грудью одного ребёнка ( $p=0,027$ ), частоты занятий физкультурой ( $p=0,012$ ) и средней продолжительности нахождения на солнце в течение летнего дня ( $p=0,015$ ). В период постменопаузы вышеуказанные женщины реже принимают летние «солнечные ванны» ( $p=0,010$ ) и меньше совершают прогулок на свежем воздухе длительностью более 30 минут ( $p=0,014$ ), а также отмечают уменьшение количества дней пребывания на солнце в летние месяцы ( $p=0,049$ ).

2. ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе имеет ассоциацию с наличием генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* ( $p=0,003$ ), генотипа GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* ( $p=0,021$ ), генотипов AC или CC ( $p=0,030$ ), а также аллеля C ( $p=0,040$ ) полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B*. Среди женщин с гонартрозом также повышена частота генотипа AA полиморфизма rs2414096 гена *CYP19A1* ( $p=0,022$ ), генотипов CC или CT полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11* ( $p=0,049$ ), однако эти ассоциации показали достоверную ( $p<0,05$ ) зависимость от массы тела и ИМТ.

3. С помощью метода бинарной логистической регрессии получена модель для определения риска развития ОА коленных суставов у женщин с учётом клинико-анамнестических и генетических факторов, которая имеет чувствительность 75,1% и специфичность 61,8%. В качестве предикторов заболевания модель включает указание на систематический приём солнечных ванн в период постменопаузы ( $p=0,0097$ ), показатель ИМТ ( $p=0,0001$ ) и результаты тестирования полиморфизмов rs1800795 гена *IL-6* ( $p=0,0048$ ), rs9594738 гена *TNFSF11* ( $p=0,0062$ ) и rs1544410 гена *VDR* ( $p<0,0001$ ).

4. Для женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов характерно достоверное повышение сывороточной концентрации интерлейкинов -1 $\beta$  ( $p<0,001$ ), -6 ( $p<0,001$ ), -8 ( $p=0,009$ ), -17A ( $p=0,020$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p<0,001$ ), RANKL ( $p=0,001$ ) и снижение величины индекса OPG/RANKL ( $p=0,005$ ). Кроме того, ОА коленных суставов сопровождается повышением сывороточного содержания гормона жировой ткани висфатина ( $p<0,001$ ) на фоне снижения уровня витамина D ( $p=0,039$ ).

5. В общей группе обследованных женщин обнаружено ( $p < 0,05$ ) 27 корреляционных связей (из них 19 корреляций между цитокинами), в контрольной группе – 11 корреляций (10 – между цитокинами), у пациентов с гонартрозом – 27 корреляций (18 – между цитокинами). Закономерные взаимосвязи между цитокинами в трёх группах являются, как правило, положительными. В общей группе лиц установлены прямые связи ИМТ с содержанием висфатина ( $p < 0,001$ ), а уровней висфатина с концентрациями ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и RANKL ( $p < 0,001$ ). Отрицательная корреляция установлена между ИМТ и уровнями витамина D ( $p = 0,01$ ), значений висфатина с показателями OPG/RANKL ( $p < 0,05$ ) и витамина D ( $p < 0,01$ ). Обратная ассоциация ИМТ с уровнем 25(OH)D установлена и в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). В группе женщин с гонартрозом показатели рентгенологической стадии ОА и класс ФН имеют прямые связи с ИМТ ( $p < 0,05$ ), уровнем висфатина ( $p < 0,05$ ) и обратные корреляции с концентрацией 25(OH)D ( $p < 0,01$ ). Кроме того, прямая корреляция характерна между рентгенологической стадией заболевания и продукцией ИЛ-17А ( $p < 0,05$ ), а отрицательная корреляция – между показателями висфатина и витамина D ( $p < 0,001$ ).

6. Женщины постменопаузального возраста, обладающие полиморфизмами, которые ассоциированы с развитием гонартроза, характеризуются особенностями уровней цитокинов, висфатина, витамина D:

- генотип GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*, который является фактором повышенного риска гонартроза, в общей группе лиц сочетается с повышенными значениями ИЛ-6 ( $p = 0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  ( $p = 0,032$ ), ИЛ-17А ( $p = 0,018$ ), RANKL ( $p = 0,020$ ) и сниженными показателями ИФН- $\gamma$  ( $p = 0,026$ ); в контрольной группе – с увеличенными концентрациями ИЛ-1 $\beta$  ( $p = 0,038$ ); в основной группе – с повышенными содержаниями ИЛ-6 ( $p < 0,05$ ), ИЛ-17А ( $p < 0,01$ ), RANKL ( $p < 0,050$ );

- генотип TT полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*, который является протективным фактором при гонартрозе, в общей группе женщин имеет связь со сниженными уровнями ИЛ-6 ( $p < 0,01$ ), висфатина ( $p = 0,023$ ); в группе пациентов с гонартрозом – с пониженными показателями ИЛ-6 ( $p < 0,001$ ), ИЛ-4 ( $p = 0,044$ ) и ИЛ-8 ( $p = 0,042$ );

- носители генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR*, фактора повышенного риска гонартроза, отличаются от обладателей генотипов AA и/или AG более высокими значениями ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,01$ ), RANKL ( $p < 0,05$ ) и низкими показателями ИФН- $\gamma$  ( $p < 0,01$ ), индекса OPG/RANKL ( $p < 0,01$ ) в общей группе обследованных лиц, а среди пациентов с гонартрозом – более высокими показателями ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,01$ ), RANKL ( $p < 0,05$ ), 25(OH)D ( $p < 0,01$ ) и более низкими значениями ИЛ-10 ( $p < 0,05$ ), ИФН- $\gamma$  ( $p < 0,01$ ), OPG ( $p = 0,034$ ), индекса OPG/RANKL ( $p < 0,05$ ).

7. Через 6 месяцев после эндопротезирования коленного сустава у женщин с гонартрозом вне зависимости от применения холекальциферола существенно уменьшается частота регистрации и тяжесть всех признаков заболевания по шкале Лекена ( $p < 0,001$ ), снижаются сывороточные уровни ИЛ-1 $\beta$ , -6, -8, -17А, ФНО- $\alpha$  и RANKL, повышается индекс OPG/RANKL ( $p < 0,01$  –  $p < 0,001$ ). Приём такими пациентами препарата витамина D в течение 3-х мес. до и 6 мес. после операции

обуславливает более благоприятную динамику клинических и лабораторных показателей:

- более выраженное снижение частоты выявления жалоб на трудности при ходьбе по пересечённой местности, интегрального показателя тяжести симптомов по шкале Лекена ( $p < 0,001$ ), в том числе интенсивности боли при ходьбе, степени ограничения дистанции при ходьбе, тяжести ходьбы по пересечённой местности ( $p < 0,01$  –  $p < 0,05$ ), а также более высокие показатели амплитуды движений в оперированном коленном суставе ( $p < 0,001$ );

- нормализацию уровней ИЛ-6, -8, ФНО- $\alpha$  и величины индекса OPG/RANKL на фоне сохранения повышенного уровня указанных цитокинов среди женщин, терапия которых не включала приём холекальциферола ( $p < 0,05$  –  $p < 0,001$ );

- достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение содержания висфатина сыворотки крови до уровней значимо ниже, чем у пациентов без витаминной коррекции ( $p < 0,05$ ), а также закономерное повышение ( $p < 0,001$ ) сывороточных концентраций 25(OH)D до значений, превышающих аналогичные показатели контрольной группы ( $p < 0,001$ ) и группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для индивидуального проведения профилактики ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста рекомендовано использование в практической деятельности врачей различных специальностей (семейные врачи, терапевты, гинекологи, ревматологи, травматологи, эндокринологи, иммунологи и т.д.) программы для вычисления риска развития ОА коленных суставов в постменопаузе.

2. Для расчёта индивидуального риска развития ОА коленных суставов в постменопаузе необходимо осуществлять сбор анамнестических данных и клинико-лабораторное обследование женщин, которые должны включать оценку солнечных инсоляций женщины в период постменопаузы, определение ИМТ и генетических полиморфизмов rs1800795 (ген *IL-6*), rs9594738 (ген *TNFSF11*) и rs1544410 (ген *VDR*).

3. Женщинам постменопаузального возраста, относящимся к группе риска по развитию ОА коленных суставов рекомендовано назначать профилактические программы, среди прочего ориентированные на нормализацию ИМТ и увеличение частоты пребывания на солнце.

4. Женщинам с ОА коленных суставов, которым проведено тотальное эндопротезирование сустава, рекомендовано в течение 3 месяцев до операции и 6 месяцев после неё включение в комплексную терапию приёма препаратов витамина D по индивидуально подобранным схемам насыщения.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования вклада в патогенез ОА коленных суставов генетических факторов

(генетические полиморфизмы, эпигенетика и т.д.), а также воспалительных и иммунологических показателей. Для более глубокой и полноценной оценки иммунопатогенеза ОА коленных суставов целесообразно проведение исследований возможного участия в этом других, не изученных в этой работе факторов врождённого и адаптивного иммунитета, в том числе как гуморальных, так и клеточных.

Следует отметить необходимость исследования особенностей патогенеза ОА не только коленных суставов, но и суставов иной локализации, в том числе в зависимости от гендерных (у мужчин и женщин), возрастных, этнических различий. Целесообразными видятся исследования патогенеза ОА в зависимости от основных факторов риска (например, при ожирении), при наличии сопутствующих заболеваний и т.д.

## СПИСОК РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в журналах, включённых в список ведущих рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ

1. **Федуличев, П. Н.** Роль клеточных факторов в этиопатогенезе остеоартрита / П. Н. Федуличев // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 43, № 2. – С. 61–73. [Ядро РИНЦ, RSCI, ВАК-K2, Scopus].

2. **Федуличев, П. Н.** Современные представления о генетике остеоартрита / П. Н. Федуличев // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 58–67. [РИНЦ, ВАК-K3].

3. Ассоциация полиморфизма rs1544410 гена рецептора витамина D с остеоартритом у женщин постменопаузального возраста в зависимости от остеопоротических нарушений костной ткани / Г. А. Игнатенко, Н. А. Резниченко, **П. Н. Федуличев**, Э. А. Майлян // Вятский медицинский вестник. – 2023. – № 4. – С. 12–16. [РИНЦ, ВАК-K2]. *(Диссертант выполнил анализ литературы, собрал клинический материал, оценил лабораторные показатели, совместно с соавторами обобщил результаты исследования, подготовил текст).*

4. Полиморфизмы генов интерлейкина-6 и альфа-1 цепи коллагена 1-го типа у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов / Г. А. Игнатенко, Н. А. Резниченко, **П. Н. Федуличев** [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2023. – Т. 23, № 3. – С. 31–40. [Ядро РИНЦ, RSCI, ВАК-K2]. *(Диссертант выполнил анализ литературы, собрал клинический материал, оценил лабораторные показатели, совместно с соавторами обобщил результаты исследования, подготовил текст).*

5. Цитокиновый статус при остеоартрите коленных суставов у женщин постменопаузального возраста / **П. Н. Федуличев**, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян, А. С. Клибэр // Университетская клиника. – 2024. – Т. 50, № 1. – С. 5–9. [РИНЦ, ВАК]. *(Диссертант провел поиск, анализ и обобщение литературных данных, собрал клинический и лабораторный материал, совместно с соавторами обобщил результаты, подготовил текст статьи).*

6. Цитокины суперсемейства фактора некроза опухоли у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов / **П. Н. Федуличев**, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян, Н. А. Жильцов // Университетская клиника. – 2024. – Т. 50, № 1. – С. 30–35. [РИНЦ, ВАК]. *(Диссертант провел поиск, анализ и обобщение литературных данных, собрал клинический и лабораторный материал, совместно с соавторами обобщил результаты, подготовил текст статьи).*

7. Полиморфные варианты гена рецептора витамина D при остеоартрите у женщин постменопаузального возраста / Г. А. Игнатенко, Н. А. Резниченко, **П. Н. Федуличев**, Э. А. Майлян // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 66–71. [РИНЦ, ВАК-K2]. *(Диссертант выполнил анализ литературы, собрал клинический материал, оценил лабораторные показатели, совместно с соавторами обобщил результаты исследования, подготовил текст статьи).*

8. Полиморфизмы гена остеопротегерина при остеоартрите коленных суставов у женщин в постменопаузе // Г. А. Игнатенко, Н. А. Резниченко, **П. Н. Федуличев**, Э. А. Майлян // Наука и инновации в медицине. – 2024. – Т. 9, № 2. – С. 143–148. [РИНЦ, ВАК-K2]. *(Диссертант выполнил анализ литературы, собрал клинический материал, оценил лабораторные показатели, совместно с соавторами обобщил результаты, подготовил текст статьи).*

9. Игнатенко, Г. А. Системная продукция висфатина у женщин с остеоартритом коленных суставов / Г. А. Игнатенко, **П. Н. Федуличев**, Н. А. Резниченко // Университетская клиника. – 2024. – Т. 51, № 2. – С. 5–11. [РИНЦ, ВАК-K2]. *(Диссертант провел поиск, анализ и обобщение литературных данных, собрал клинический и лабораторный материал, совместно с соавторами обобщил результаты, подготовил текст статьи).*

10. Показатели насыщенности витамином D у женщин с остеоартритом коленных суставов / И. А. Плахотников, **П. Н. Федуличев**, Н. А. Резниченко, Д. А. Лесниченко // Университетская клиника. – 2024. – Т. 51, № 2. – С. 27–32. [РИНЦ, ВАК-K2]. *(Диссертант выполнил анализ литературы, собрал клинический материал, оценил лабораторные показатели, совместно с соавторами обобщил результаты, подготовил текст статьи).*

11. **Федуличев, П. Н.** Ассоциации полиморфизмов гена *TNFSF11* с остеоартритом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста / **П. Н. Федуличев** // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 149–153. [РИНЦ, ВАК-K2].

12. **Федуличев, П. Н.** Полиморфизмы генов *ESR1* и *CYP19A1* у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов / **П. Н. Федуличев** // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 15–20. [РИНЦ, ВАК-K3].

13. **Федуличев, П. Н.** Провоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита / **П. Н. Федуличев** // Университетская клиника. – 2024. – Т. 51, № 4. – С. 70–81. [РИНЦ, ВАК-K2].

**Статьи в журналах, не включённых в список ведущих рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ**

14. **Федуличев, П. Н.** Традиционные факторы риска развития остеоартрита (обзор литературы) / П. Н. Федуличев // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 117–124. [РИНЦ].

15. **Федуличев, П. Н.** Роль витамина D в этиопатогенезе остеоартрита / П. Н. Федуличев // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. – № 4. – С. 67–76.

**Тезисы**

16. **Федуличев, П. Н.** Основные факторы риска развития остеоартрита / П. Н. Федуличев // «Наука побеждать ... болезнь»: сб. материалов V Международного медицинского форума Донбасса, 15-16 декабря 2022 г, Донецк. – Университетская клиника. – 2022. – Приложение, Т. 2. – С. 359.

17. **Федуличев, П. Н.** Роль полиморфизмов гена рецептора витамина D в развитии остеоартрита / П. Н. Федуличев // Боткинские чтения: сб. тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, 20-21 апреля 2023 г., Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2023. – С. 291. [РИНЦ].

18. **Федуличев, П. Н.** Изучение ассоциации полиморфизма BsmI гена рецептора витамина D с остеоартритом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста / П. Н. Федуличев // Материалы IV конгресса «ОРТОБИОЛОГИЯ 2023. Patient cases – от теории к практике», 21-22 апреля 2023 г., Москва. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2023. – С. 38–39. [РИНЦ].

19. **Федуличев, П. Н.** Отрицательная ассоциация между остеоартритом коленных суставов и остеопорозом у женщин постменопаузального возраста / П. Н. Федуличев // Материалы V конгресса «ОРТОБИОЛОГИЯ 2024. Консенсусы в клинической практике», 19-20 апреля 2024 г., Москва. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2024. – С. 54–55. [РИНЦ].

20. **Федуличев, П. Н.** Ассоциация полиморфизма BsmI гена VDR с остеоартритом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от минеральной плотности костной ткани / П. Н. Федуличев // Боткинские чтения: сб. тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, 18-19 апреля 2024 г., Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2024. – С. 247. [РИНЦ].

21. **Федуличев, П. Н.** Оценка цитокинового профиля у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов / П. Н. Федуличев // VIII Международный конгресс ассоциации ревматоуропедов: тезисы докладов конгресса. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга». – 2024. – С. 88-90.

22. Роль полиморфных вариантов гена *TNFSF11* в этиопатогенезе остеоартрита коленных суставов / Г. А. Игнатенко, **П. Н. Федуличев**, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2024: сб. тезисов Всероссийского конгресса с международным участием, 17-18 октября

2024 г., Санкт-Петербург. – СПб.: 2024. – С. 85–87. [РИНЦ]. *(Диссертант выполнил анализ литературы, собрал и оценил клинические и лабораторные показатели, совместно с соавторами обобщил результаты, подготовил текст).*

23. Исследование Висфатина у женщин с гонартритом / Г. А. Игнатенко, **П. Н. Федуличев**, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // «Наука побеждать ... болезнь»: сб. материалов VIII Международного медицинского форума Донбасса, 25-26 ноября 2024 г, Донецк. – Университетская клиника. – 2024. – специальный выпуск № 2. – С. 389. *(Диссертант провел поиск, анализ и обобщение литературных данных, подготовил текст).*

24. Уровни 25(ОН)D при остеоартрите коленных суставов / Г. А. Игнатенко, **П. Н. Федуличев**, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // «Наука побеждать ... болезнь»: сб. материалов VIII Международного медицинского форума Донбасса, 25-26 ноября 2024 г, Донецк. – Университетская клиника. – 2024. – специальный выпуск № 2. – С. 390. *(Диссертант провел поиск, анализ и обобщение литературных данных, подготовил текст).*

25. Экспрессия интерлейкинов -1 $\beta$  и -10 у женщин с гонартритом / Г. А. Игнатенко, **П. Н. Федуличев**, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // «Наука побеждать ... болезнь»: сб. материалов VIII Международного медицинского форума Донбасса, 25-26 ноября 2024 г, Донецк. – Университетская клиника. – 2024. – специальный выпуск № 2. – С. 391. *(Диссертант провел поиск, анализ и обобщение литературных данных, подготовил текст).*

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|           |   |                                                                                                     |
|-----------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ИЛ        | - | интерлейкин                                                                                         |
| ИМТ       | - | индекс массы тела                                                                                   |
| ИФН       | - | интерферон                                                                                          |
| ОА        | - | остеоартрит, остеоартроз                                                                            |
| ФНО       | - | фактор некроза опухоли                                                                              |
| COL1A1    | - | ген $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа                                                               |
| CYP19A1   | - | ген фермента ароматаза                                                                              |
| ESR       | - | эстрогеновый рецептор                                                                               |
| ESR1      | - | ген эстрогенового рецептора 1 типа                                                                  |
| IL        | - | ген, кодирующий интерлейкин                                                                         |
| LRP5      | - | ген, кодирующий белок 5 типа, родственный семейству белков рецептора липопротеинов низкой плотности |
| OPG       | - | остеопротегерин                                                                                     |
| RANK      | - | активатор рецептора ядерного фактора $\kappa B$                                                     |
| RANKL     | - | рецептор лиганда ядерного фактора $\kappa B$                                                        |
| TNFRSF11B | - | ген, который кодирует остеопротегерин (OPG)                                                         |
| TNFSF11   | - | ген, который кодирует лиганд активатора рецептора ядерного фактора $\kappa B$ (RANKL)               |
| VDR       | - | рецептор витамина D                                                                                 |
| VDR       | - | ген рецептора витамина D                                                                            |