

<https://doi.org/10.52889/1684-9280-2023-4-70-21-30>
ӘОЖ 616.7; 616-089.23; 616-001; 615.477.2; 616-089.28/29
ҒТАХР 76.29.40; 76.29.41

Шолу мақала

Тізе және жамбас буындарының идиопатиялық остеоартрозының дамуының генетикалық бейімділігі: Әдеби шолу

[Тоқтаров Т.А.](#)¹, [Жолдыбаева Е.В.](#)², [Балбосынов Б.Е.](#)³, [Раймағамбетов Е.К.](#)⁴,
[Әбілмәжінов М.Т.](#)⁵, [Қарқын Қ.](#)⁶

¹ Астана медицина университетінің PhD докторанты, Астана, Қазақстан. E-mail: toktarov.tusya@gmail.com

² Ұлттық ұжымдық пайдалану ғылыми биотехнология зертханасының меңгерушісі, Ұлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: zholdybaeva@biocenter.kz

³ Артроскопия және спорттық жарақат бөлімшесінің меңгерушісі, Академик Н.Ж. Батпенев атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: bagdat-1209@mail.ru

⁴ №5 ортопедия бөлімінің меңгерушісі, Академик Н.Ж. Батпенев атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: 9992259@mail.ru

⁵ Травматология және ортопедия кафедрасының меңгерушісі, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: abilmazhinov.m@amu.kz

⁶ Академик Н.Д. Батпенев атындағы травматология және ортопедия ұлттық ғылыми орталығының травматолог-ортопед резиденті, Астана, Қазақстан. E-mail: kkarkynuly1@gmail.com

Түйіндеме

Остеоартроз - бұл шеміршек тінінің зақымдалуына және буындарды қоршап тұрған сүйектердің, байламдардың және бұлшықеттердің құрылымының өзгеруіне әкелетін дегенеративті буын ауруы. Көптеген зерттеулерге қарамастан остеоартроз ауруының дамуындағы кең өзгергіштік остеоартроздың пайда болуының нақты себебі туралы түсінік бермейді. Қолжетімді отандық әдебиет көздерінде остеоартроздың дамуының генетикалық факторлары туралы әлі күнге дейін ақпарат жоқ.

Бұл әдеби шолуда біз тізе мен жамбас остеоартрозының даму қаупімен генетикалық байланысты көрсететін кейбір деректерді талқылаймыз және генетикалық байланысты зерттеулерге назар аударатырып, осы саладағы соңғы жетістіктерді қорытындылаймыз.

Түйін сөздер: Остеоартроз, генетикалық зерттеулер, бір нуклеотидті полиморфизм.

Corresponding author: Toktarov Tusipkhan, PhD student of the Astana medical university, Astana, Kazakhstan.
Postal code: Z10K8Y7
Address: Kazakhstan, Astana, Beybitshilik 49 A
Phone: +77052928127
E-mail: toktarov.tusya@gmail.com

J Trauma Ortho Kaz 2023; 4 (70): 21-30
Received: 12-06-2023
Accepted: 29-07-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Кіріспе

Остеоартроз (ОА) - бұл шеміршек тінінің зақымдалуына және буындарды қоршап тұрған сүйектердің, байламдардың және бұлшықеттердің құрылымының өзгеруіне әкелетін дегенеративті буын ауруы. Бұл ең көп таралған және көбінесе егде жастағы адамдарда кездесетін буын ауруы. ОА 70 жастан асқан адамдардың 40%-да кездеседі. Алайда, соңғы уақытта артроздың даму тенденциясы жас адамдарда көбейгендігі анықталып отыр [1].

Остеоартроздың негізгі белгілеріне - қозғалыс кезінде күшеюі мүмкін бірлескен ауырсыну, буындардағы қозғалыстардың құрысуы немесе шектелуі, қозғалыс кезінде буындардың қытырлауы мен сықырлауы, буындардың ісінуі мен қабынуы жатады. ОА дамуын, айқындылығын, дәрежесін және даму жылдамдығын көптеген факторлар айқындайды [2-5].

ОА патогенезі бірнеше негізгі механизмдерді қамтиды:

1) буындағы шеміршектің амортизация және тегіс қозғалыс функциясы. Егер бұл функция бұзылса, буында механикалық қысым жоғарылайды, бұл шеміршектің зақымдалуына және оның қалыңдығының төмендеуіне әкеледі, буында гидродинамика бұзылады [3,6,7,8,9].

2) шеміршек жасушааралық матрицаны синтездейтін арнайы жасушалардан - хондроциттерден тұрады. ОА кезінде жасушааралық матрицада компоненттердің құрамы мен санында өзгерістер болады, бұл шеміршектің серпімділігі мен механикалық беріктігінің төмендеуіне әкеледі [3,6,7,8-10].

3) буынның қалыпты жұмысы шеміршек пен басқа буын тіндерінің тұрақты жаңаруын қамтамасыз етеді. Алайда, ОА-да метаболизм бұзылады, бұл шеміршектің механикалық жүктемелерге төзімділігінің төмендеуіне әкеледі. Шеміршектің терең қабаттарында (ең үлкен жүктеме аймағында) хондроциттердің некрозымен қатар, синтетикалық функциясының жоғарылауымен жүретін протеогликан синтезі және басқа реактивті өзгерістер орын алады, яғни хондроциттердің гиперплазиясы мен көбеюі [3,6,8-10].

4) жүктемесі жоғары аймақтарда шеміршектің жұмсаруы және жарылуы, нәтижесінде фрагментация алаңдары пайда болады. Сүйектердің артикулярлық беткейінде механикалық шамадан тыс жүктеме артып, микроциркуляция бұзылады [3,8,11]. Бұл субхондралды остеоосклероздың дамуына, шеткі сүйек-шөміршек өсінділерінің – остеофиттердің пайда болуына ықпал етеді [10,12].

5) буын қуысындағы шөміршек және сүйек детриттері қабыну медиаторларын, лизосомалық

ферменттерді босата отырып, лейкоциттермен фагоцитозға ұшырайды, бұл синовиттің дамуына және ыдырау өнімдеріне бағытталған иммунологиялық реакцияларға әкеледі [1,6,8,10]. Қабынудың экссудативті-пролиферативті сипаты буынның жұмсақ тіндеріндегі фибросклеротикалық өзгерістерді тудырады. Синовиальды қабықтың талшықты пролиферациясы байқалады [6,8,13]. Субсиновиалды қабатта және буын капсуласында талшықты тіннің диффузды өсуі оның қалыңдауымен және склероз дамуымен бірге жүреді. Ауырсыну синдромына және қозғалыстың белсенді және пассивті көлемінің шектелуіне байланысты периартикулярлық бұлшықеттердің атрофиясы пайда болады [3,12,13]. ОА-дағы синовит қабыну медиаторларын: интерлейкиндерді (ИЛ), ісік некрозының факторын, колонияны ынталандыратын факторларды, P субстанциясын, простагландиндерді, плазминоген мен плазмин белсендіргіштерін, металлопротеиназаларды, катепсиндерді, супероксидті радикалдарды және т. б. белсендіру арқылы деструкция процесін күшейтеді. Алайда, басты рөл буын құрылымдарындағы катаболикалық процестерді күшейтетін фагоцитарлық, қабыну, иммундық және фермент жасушалық реакциялардың активтенуі аясында литикалық ферменттерді белсендіруге бағытталған [14,15,2,3].

Генетикалық ОА-бен сыртқы факторлардың әсерінен дамиды ОА арасындағы үздіксіз әсерлесуден, аурудың патогенезінде генетикалық және сыртқы факторлар бірлесіп әсер етуі мүмкін деген болжамды тұжырымдама жасауға болады [1]. Сондықтан тізе мен жамбас ОА-ның генетикалық вариациясының рөлін ашу арқылы осы аурудың патогенезі туралы түсінігімізді тереңдетеміз.

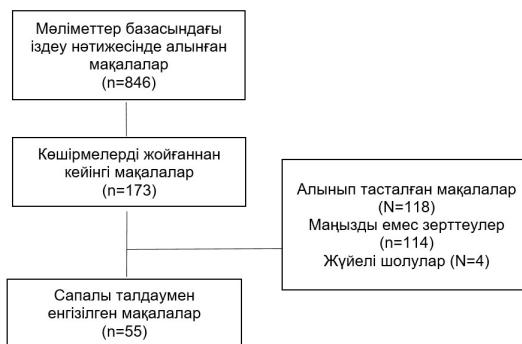
Біздің елде және шетелде көптеген ОА зерттеулеріне қарамастан, аурудың дамуындағы кең өзгергіштік ОА қалыптасуының нақты себебі туралы нақты түсінік бермейді. Қол жетімді отандық әдебиеттерде ОА дамуының генетикалық факторлары туралы әлі күнге дейін ақпарат жоқ.

Бұл әдеби шолуда біз тізе және жамбас ОА даму қаупімен генетикалық байланысты көрсететін кейбір деректерді талқылаймыз және генетикалық байланысты зерттеулерге назар аудара отырып, осы саладағы соңғы жетістіктерді қорытындылаймыз.

Зерттеу әдістемесі

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and meta Analysis) ұсыныстарына сүйене отырып, Medline/PubMed, Embase, Google Scholar және Cochane Library дерек қорларын пайдалана отырып, гендер және жамбас пен тізе ОА арасындағы корреляцияны бағалайтын тиісті зерттеулерді анықтау үшін жүйелі шолу жүргізілді. Шолу 2023 жылдың ақпанына дейін жарияланған және жарамдылық критерийлеріне сәйкес келетін мақалаларды қамтыды. Негізгі медициналық терминдер мен кілт сөздерді (MeSH) қолдана отырып жүйелі іздеу жүргізілді: жамбас

остеоартрозы, тізе остеоартрозы, бір нуклеотидті полиморфизм (SNP) немесе ген. Іздеу адамдарда жүргізілген және орыс және ағылшын тілдерінде жарияланған зерттеулермен шектелген. Тиісті зерттеулерді жіберіп алмау үшін енгізілген мақалалар мен шолулардағы сілтемелер қолмен тексерілді (1-сурет).



Сурет 1 - Сәйкес келетін зерттеулерді анықтау

Молекулалық-генетикалық зерттеулер

Егіз зерттеулерде қол, тізе және жамбас буындарының рентгенографиялық анықталған ОА-да тұқым қуалайтын факторлардың үлесі 36%-дан 68%-ға дейін болатыны анықталды. Кейбір авторлардың пікірінше, генетикалық факторлардың ОА дамуына қосқан үлесі кем дегенде 65% құрайды [16]. ОА-ға тұқым қуалайтын бейімділіктің сипаты жынысына және бірлескен орналасуына байланысты өзгереді. Бұл жағдайда ОА-ның генетикалық компоненті әйелдерде айқынырақ болады, бұл сегрегациялық талдаумен расталады [17,18]. ОА-мен ауыратын науқастарда COL2A1 генінің нөлдік аллельдері табылды. ОА-ға бейімділіктің кандидаттық локустарына экстрацеллюлярлық шеміршек матрицасының қосымша құрылымдық ақуыздарын кодтайтын гендер жатады. Бұл локустарға COL11A1 және COL11A2 типті XI коллаген гендері, COL9A2 типті IX коллаген гені және олигомерлі матрицалық ақуыз гені COMP кіреді [17]. Бірнеше зерттеулерде COL2A1 және COMP гендік гаплотиптерінің тізе ОА-мен байланысы анықталды [19]. Дені сау адамдардан және ОА бар пациенттерден алынған хондроциттердің талданған 723 микроРНК-ның ішінде 7 микроРНК-да экспрессиядағы статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды, олардың біреуі ОА-да (hsa – miR-483-5p), ал алтауы қалыпты хондроциттерде шамадан тыс реттеледі (hsa-miR-149*, hsa-miR-582-3p, hsa-miR-1227, hsa-miR-634, hsa-miR-576-5p, hsa-miR-641).

In silico жүргізілген талдау нәтижесінде, сау адамдар мен ОА бар пациенттерінің хондроциттерінде әртүрлі деңгейде экспрессияланатын микроРНК әсерінен ықтимал өзгертін негізгі молекулалық жолдарға артикулярлық шеміршектің дамуына, жұмысына және бұзылуына қатысатын TGF- β -, Wnt-, Erb- және mTOR-сигнал беру жолдары кіретінін көрсетті [20]. Дәнекер тінінің дисплазиясының белгілері жоқ жалпыланған ерте басталған ОА бар төрт отбасының бірінде pthr2 паратироид гормонының рецепторларының генінде миссенс мутациясы (A225S) табылды [21]. 32 науқас тізе ОА-ны тексеру кезінде smad3 генінде миссенс мутациясы анықталды. SMAD ақуыздары TGF- β (трансформациялық өсу факторы β -трансформациялық өсу факторы β) жолдарын реттейді, сүйек тінінің қалыптасуы мен қайта құрылуының негізгі реттеушісі ретінде қызмет етеді [22]. R324g спираль тәрізді ақуыз генінің нұсқасы бар әйелдерде жалпыланған ОА және жамбас буындарының ОА байланысы анықталды; r200w спираль тәрізді ақуыз нұсқасы бар әйелдерде тізе және жамбас буындарының ОА [23-25]. Австралияда

50 жастан асқан 134 егізде агрекан генінің VNTR-полиморфизмімен ОА байланысын зерттеу кезінде 27 аллельдің теріс әсерлері де, 25 және 28 аллельдердің протективті әсерлері де анықталды [26]. ОА-ның 2-ші хромосоманың екі локусымен байланысы анықталды –2q23–32 және 2q33-35. Бұл аймақтарда ОА патогенезіне әсер етуі мүмкін үш белгілі ген бар: V типті коллаген (COL5A2), фибронектин (FN1) және il-8 рецепторы (IL8R). Тұнба кластері ОА-ға бейімділікті көрсете алады [27]. Матрилин-3 кодтайтын MATN3 генінің жамбас ОА мен микросателлиттік полиморфизмі 3' UTR арасындағы байланыс анықталды [28]. Matn3 геніндегі rs8176070 полиморфизмінің қытайлардағы бастапқы ОА-мен сенімді байланысы анықталды [17]. Шеміршек тінінің құрылымдық ақуыздарын кодтамайтын екі кандидаттық locus анықталды: HLA гені – 6p хромосомасындағы кластер және 14q хромосомасындағы α 1-антитрипсин гені-байланысты емес ОА науқастарының топтарында [29]. Әрі қарай M. Nakajima және басқалары жүргізілген зерттеулер HLA геніндегі өзгерістердің ОА даму қаупімен байланысын растады. Атап айтқанда, II/III класты HLA генінде rs7775228 және rs10947262 полиморфты нұсқалар қауымдастығы дәлелденді [30]. Шығармаларында M. Паттрик және басқалары HLA-a1b8 геніндегі полиморфты нұсқалары бар ОА дамуының мүмкіндігі анықталды [31]. ОА бар әйелдерде 4-ші хромосоманы зерттеу кезінде ілінісу талдауы IL-4 (IL-4R) рецепторын кодтайтын ген орналасқан 4q13.1-4q13.2 аймағындағы маркерлердің максималды тығыздығын көрсетті [32]. ОА-да il1r1 генімен полиморфты локустардың Ассоциациясы анықталды, ол rs2287047-мен айқын көрінеді [33]. Менопаузадан кейінгі 351 әйелді (45-64 жас) тексеру кезінде тізе ОА даму қаупі жоғары D дәрумені рецепторы генінің (VDR) TaqI-полиморфизм Ассоциациясы анықталды [17]. Адамның ангиотензинді түрлендіретін фермент генінің (ACE) 16-шы интронындағы инерциялық полиморфизм alu-шамамен 287 жұп нуклеотидтердің қайталанатын тізбегімен ұсынылған, аурудың ерте көрінуімен, тізе функциясының бұзылуымен және рентгенографиялық тұрғыдан ауыр бастапқы тізе ОА-мен оң корреляцияға ие [16]. Ерте қартаюмен байланысты KLOTNO генінің g395a полиморфты нұсқасының негізінен остеоциттердің түзілуімен дамидын қол буындарының ОА сезімталдығымен байланысы анықталды [22]. Mcf2l геніндегі полиморфты нұсқалармен ірі буындардың ОА байланысы анықталды, олар rs11842874-пен айқын көрінеді [34].

Эстрогенге рецептор генінің (ER- α) intron 1T/crviii, intron 1A/GXbaI және exon 8 G/abtgi гаплотиптері бастапқы тізе OA-мен байланысты болуы мүмкін және ER- α генінің генетикалық вариациялары OA дамуына қатысуы мүмкін [35]. Ұлыбританиядағы argosyep консорциумын зерттеу нәтижесінде OA дамуымен GNL3 нуклеостемин генінде rs6976 полиморфты нұсқаларының қауымдастығы табылды [36]. ER- α генінің полиморфты локустарының тізе буындарының рентгенографиялық расталған OA-мен және, атап айтқанда, остеофиттердің түзілуімен байланысы анықталды [37]. C.1092+3607(CA)(13-27) және C. 172(CAG)(8-34) гректердегі эстрогендерге (ER- β) рецепторлар гендерінің және андрогендерге (Ar) рецепторлардың және тізе буындарының OA полиморфизмдері арасында байланыс орнатылды [38].

OA биологиялық этиологиясына негізделген кандидат гендеріне көптеген зерттеулер жүргізілді, олар да қайталанбайтын болып шықты [39]. Репродуктивтіліктің болмауы көптеген факторларға, соның ішінде зерттеу қуатының жеткіліксіздігіне байланысты. Ерекшелігі - бұл GDF5, ол OA-мен бірнеше рет байланыстырылған, бастапқыда гендік-

бағытталған зерттеулерде табылған. GDF5 қаққаның дамуы кезінде хондрогенезге және буын элементтерінің түзілуіне әсер етеді, бұл шеміршек пен буын аралық аймақтағы ақуыздың экспрессиясына сәйкес келеді [40]. Кандидат гендерін зерттеу алғаш рет rs143383 (5' аударылмаған аймақта) екі тәуелсіз жапон популяциясындағы жамбас OA-мен байланысты екенін хабарлады (OR 1,79, $p=1,8 \times 10^{-13}$) [41]. Бұл бір нуклеотидті полиморфизм (SNP) хондрогендік жасушалардағы GDF5 транскрипциясының төмендеуімен байланысты, нәтижесінде ақуыз экспрессиясының деңгейі төмендейді. Кейінірек бұл locus еуропалық популяциялардағы OA-мен де байланысты екендігі анықталды (1-кесте) [42]. GDF5-тегі генетикалық вариация да өсумен байланысты болды [43]. Сондай-ақ, эксперименттік зерттеулерде байқалған тышқандардағы GDF5 деңгейінің төмендеуі кондиллярлық және буын байламдарының жеткіліксіздігінің дамуында көрінетін субхондральды сүйектің өзгерген жүктеме механизмдері мен өзгерістерін қамтиды деп болжануда [44].

Кесте 1 - Жамбас және тізе буындарының остеоартрозымен байланысты полиморфизмдер

Аллель қауіпін бір нуклеотидті полиморфизмі (SNP)	Ең жақын ген (дер)	OR	p	AF қауіп	Буын	Жынысы	Этникалық топ	ААҚ үшін болжамды функционалдық маңыздылығы	Мақалалар
rs143383-T	GDF5	1.79	1.8×10^{-13}	0.74	ЖБ	Е және Ә	Азиялық	Хондрогенезге және буын элементтерінің қалыптасуына әсер етеді	Miyamoto Y. және т.б. [41]
rs143383-T	GDF5	1.16	8.3×10^{-9}	N/A	ТБ	Е және Ә	Европейская		Valdes AM. және т.б. [42]
rs7639618-G	DVWA	1.43	7.3×10^{-11}	0.63	ТБ	Е және Ә	Азиялық	Шеміршек метаболизміне қатысу	Miyamoto Y. және т.б. [46]
rs7775228-T	HLA-DQB1	1.34	2.4×10^{-8}	0.62	ТБ	Е және Ә	Азиялық	Иммунологиялық механизмдерді қосу	Nakajima M. және т.б. [48]
rs10947262-C	BTNL2	1.31**	$5.1 \times 10^{-9**}$	0.58**	ТБ	Е және Ә	Азиялық Еуропалық	Иммунологиялық механизмдерді қосу	Nakajima M. және т.б. [48]
rs3815148-C*	COG5	1.14	8×10^{-8}	0.23	ТБ	Е және Ә	Еуропалық	OA Буын ортасына экспрессиясы	Kerkhof HJ. және т.б. [49]
rs4730250-G	DUS4L	1.17	9.2×10^{-9}	0.17	ТБ	Е және Ә	Еуропалық	OA Буын ортасына экспрессиясы	Evangelou E. и др. [50]
rs11842874-A	MCF2L	1.17	2.1×10^{-8}	0.93	ТБ және ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	Ноцицепцияға және қаққа жүйесінің дамуына әсер етеді	Day-Williams A.G. және т.б. [34]
rs12982744-C	DOT1L	1.15†	$2.2 \times 10^{-8†}$	0.74‡	ЖБ	Е	Еуропалық	Өсу кезеңінде қаққаның дамуына әсер етеді	Castaño Betancourt MC. және т.б. [52]
rs6094710-A	NCOA3	1.28	7.9×10^{-9}	0.04	ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	OA-да шеміршектегі Экспрессия, сүйек метаболизмімен байланысты гормондарды реттеуге қатысу, хондроциттердің	Evangelou E. және т.б. [54]
rs6976-T	GLT8D1	1.12	7.2×10^{-11}	0.37	ТБ және ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	Белгісіз	Zeqqini E. және т.б. [36]
rs11177-A	GNL3	1.12	1.3×10^{-10}	0.38	ТБ және ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	Белгісіз	Zeqqini E. және т.б. [36]
rs4836732-C	ASTN2	1.2	6.1×10^{-10}	0.47	ЖБ	Ә	Еуропалық	Белгісіз; нейрондық ақуызды реттейді	Zeqqini E. және т.б. [36]
rs9350591-T	FILIP1, SENP6	1.18	2.4×10^{-9}	0.11	ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	Белгісіз; COL12A1 (жақын орналасқан) ген сүйек тінінің түзілуіне әсер етеді	Zeqqini E. және т.б. [36]

Кесте 1 (жалғасы) - Жамбас және тізе буындарының остеоартрозымен байланысты полиморфизмдер

Аллель қауіпінің бір нуклеотидті полиморфизмі (SNP)	Ең жақын ген (дер)	OR	p	AF қауіпі	Буын	Жынысы	Этникалық топ	ААҚ үшін болжамды функционалдық маңыздылығы	Мақалалар
rs10492367-T	KLHDC5, PTHLH	1.14	1.5×10 ⁻⁸	0.19	ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	Қақпаның дамуына әсер етеді	Zeqqini E. және т.б. [36]
rs835487-G	CHST11	1.13	1.6×10 ⁻⁸	0.34	ЖБ	Е және Ә	Еуропалық	Шеміршектің дамуына әсері	Zeqqini E. және т.б. [36]
rs12107036-G*	TP63	1.21	6.7×10 ⁻⁸	0.52	ТБ	Ә	Еуропалық	Белгісіз; тұлға формасын дамытуға қатысу	Zeqqini E. және т.б. [36]
rs8044769-C*	FTO	1.11	6.9×10 ⁻⁸	0.5	ТБ және ЖБ	Ә	Еуропалық	Семіздік арқылы OA-ға әсер етеді	Panoutsopoulou K. және т.б. [61]
rs10948172-G*	SUPT3H, CDC5L	1.14	7.9×10 ⁻⁸	0.29	ТБ және ЖБ	Е	Еуропалық	Белгісіз; RUNX2 (LD және жақын орналасқан) геннің сүйек дамуында реттеуші рөл бар	Komogi T. және т.б. [63]

* SNP геномдық маңыздылығынан сәл төмен.
** Біріктірілген репликация мәндері.
† Біріктірілген деректер жиынының мәндері.
‡ 1000 геномдық мәліметтер базасынан еуропалықтардағы қауіп аллельдерінің жиілігі (www.1000genomes.org).
OA: остеоартрит;
SNP: бір нуклеотидті полиморфизм;
AF: Аллель жиілігі;
LD: байланыс тепе-теңдігі;
N / A: деректер жоқ

Геномдық бірлестіктерді іздеу (GWAS) геномдағы жүздеген мың SNP зерттейді және күрделі аурулар мен белгілердің даму қауіпі бар ассоциацияларды құруға тырысады. Бұл зерттеулердің нәтижелері аурудың патогенезіне қатысатын негізгі жолдарды түсінуді жақсартуға көмектеседі және диагностикаға, емдеуге, алдын алуға, болжамды маркерлерге және жекелендірілген (дәл) терапияға жаңа тәсілдерге әкелуі мүмкін. Кешенді аурулар саласында мыңдаған SNP геномдық масштабтағы статистикалық маңыздылығы бар ауру қауіпімен сенімді түрде байланысты болды ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) [45]. OA үшін бірнеше шағын және орта GWAS өткізілді.

GWAS тізе OA-мен байланысқан 6 типті Альфа-4 (DVWA) коллагеніндегі rs7639618 миссенс нұсқасын анықтады және оны 2008 жылы жапон және біріккен жапон және Хань когорттарында геномдық маңыздылық деңгейінде ($p = 7,3 \times 10^{-11}$) қайталады [46]. DVWA- β -тубулинмен байланысатын, оның хондрогендік қызметін модуляциялайтын 276 аминқышқылды ақуыз [47]. Сондай-ақ, бұл ген адамның басқа тіндеріне қарағанда шеміршекте жоғары экспрессияланатыны анықталды, бұл адамның шеміршек алмасуына DVWA қатысуын көрсетеді (1-кесте).

Жапондық қатысушылардың тізе OA-на арналған басқа GWAS-да қосымша SNP rs7775228 (OR 1,34, 95% CI 1,21-1,49, $p = 2,43 \times 10^{-8}$) және rs10947262 (OR 1,32, 95% CI 1,19-1,46; $p = 6,73 \times 10^{-8}$) II/III класты HLA гендері бар аймақта (HLA-DQB1 және BTNL2) және еуропалықтарда қайталанды [48]. Бұл иммунологиялық механизмдер OA патогенезіне де ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді.

Treat-OA GWAS консорциумы еуропалықтардағы тізе OA бар 7q22 хромосомасындағы cog5-те rs3815148 қауымдастығын хабарлады және қайталады ($p = 8 \times 10^{-8}$) [49]. COG5-тегі SNP басқа 5 іргелес гендердің (prkar2b, HRP1, GPR22, DUS4L және BCAP29) нұсқаларымен күшті тепе-теңдік емес гендік адгезияда (LD) болды, бұл функционалды маңызды гендерді анықтауды қиындатты. Сонымен қатар,

тышқандардағы эксперименттік зерттеулер OA жоқ тышқандарда GPR22 экспрессиясының жоқтығын, бірақ OA бар тышқандарда болғанын көрсетті [49].

Жүргізілген ауқымды мета-анализде және DUS4L-дегі SNP (rs4730250) қайта зерттеуінде геномдық деңгейде тізе OA-мен байланысты болды ($p = 9,2 \times 10^{-9}$), бұл жоғары байланысқан гендердің кез келгені тізе OA даму қауіпіне ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді [50]. Бұл гендердің артикулярлық ортадағы экспрессиясы сонымен қатар HRP1 басымдықты әлеуетті биомаркер болуы мүмкін деген болжам жасай отырып, OA және бақылау тобы бар тәжірибелі топтағы шеміршек тіндерін пайдалана отырып, функционалдық талдау және ген экспрессиясын зерттеу арқылы расталды [51] (1-кесте).

DOT1L гені бастапқыда жамбас OA-дағы буын саңылауының ені эндофенотипімен байланысты болды - ($p = 1,1 \times 10^{-11}$) [52]. Тышқандардағы эксперименттік зерттеудегі Функционалдық талдау хондрогенездегі DOT1L рөлін анықтады [52]. Дәл осы локус бұрын қақпаның өсуі мен дамуымен байланысты болды [51].

Еуропалық тектегі адамдарды қолданатын GWAS rs12982744-тің ерлердегі жамбас OA-мен байланысын анықтады ($p = 7,8 \times 10^{-9}$, OR 1,17, 95% CI 1,11-1,23) [53]. NCOA3 жанында орналасқан қосымша SNP (rs6094710) жамбас OA бойынша үлкен GWAS мета-анализінде талқыланды (OR 1,28, 95% CI 1.18-1.39, $p = 7,9 \times 10^{-9}$) [54].

NCOA3 экспрессиясы бір буынның макроскопиялық әсер етпейтін шеміршегімен салыстырғанда OA-ға әсер ететін буын шеміршегінде төмендейді. NCOA3 экспрессиясының OA дамуына қатысуы түсініксіз болып қалады және зерттеуді қажет етеді, дегенмен сүйек метаболизмін гормоналды реттеуге қатысу, мысалы, қалқанша безінің гормондары немесе геннің хондроциттердің механотрансдукциясына қатысуы мүмкін (1-кесте) [51].

GWAS-arcogen консорциумының зерттеуі екі сатылы GWAS жүргізді, ол бүгінгі күнге дейін OA бойынша ең үлкен GWAS-пен аяқталды. Түпнұсқа GWAS жамбас және тізе OA (үлгі мөлшері: тәжірибе тобы: 3,177 адам және бақылау тобы: 4,894 адам) және Ұлыбританиядағы arcOGEN зерттеуінің бөлігі ретінде жүргізілген репликация геномдық маңыздылық деңгейінде бірде бір локусты анықтаған жоқ, бұл күрделілік пен күрделілікті ескере отырып, үлгі өлшемін ұлғайту және OA фенотипін қатаң анықтау қажеттілігін көрсетеді аурудың гетерогенділігі [55].

Бастапқы GWAS интерполяциясынан кейін және MCF2L-де SNP (rs11842874) Мета-анализінен кейін геномдық маңыздылық деңгейінде тізе OA-мен байланысты болды (OR 1,17, 95% CI 1,11-1,23, тәуекел аллелінің жиілігі 0,93, $p = 2,1 \times 10^{-8}$) [34]. MCF2L жүйке жүйесінің жасушалық қозғалғыштығына қатысатыны хабарланды, бұл геннің ноцицепцияға әсерін көрсетеді [51]. Зебрафиш балықтарындағы функционалды эксперименттік зерттеулер mcf2l экспрессиясының қаңқа жүйесінің дамуына қатысатынын көрсетті [56] (1-кесте).

ArcOGEN GWAS-тің соңғы үлкен генодиалогы жалпы геномдық маңыздылық деңгейінде OA-мен 5 жаңа локустың және шекаралық маңыздылығы бар тағы 3 жаңа локустың байланысын анықтады. Зерттелген OA жағдайларының 80% - ға жуығы жамбас және/немесе тізе артропластикасынан өтті, бұл ауыр OA фенотипін анықтауға ықпал етті [36].

Осы зерттеуде орнатылған ең күшті 2 Сигнал rs6976 (GLT8D1) және rs11177 (gnl3-те орналасқан) болды, екеуі де 3p21.1 хромосомасында және бір-бірімен өте жақсы LD-де (OR екеуі үшін де SNP 1,12, 95% CI 1,08-1,16, rs6976 $p = 7,2 \times 10^{-11}$, және rs11177 $p = 1,3 \times 10^{-10}$). Бұл 2 локус ерде де, әйелдерде де жамбас және тізе OA-мен байланысты. Бірлескен эндопротездеу (ЖЭС) бар адамдарда қауымдастық күштірек болды, бұл OA фенотипінің қатаң анықтамаларын қолдану қажеттілігін көрсетеді. Негізгі механизмдерді ашу үшін қосымша функционалды талдау қажет [36] (кесте 1).

Astn2-де орналасқан интрондық SNP (rs4836732) артропластикадан өткен әйелдердегі жамбас OA-мен байланысты болды (OR 1,20, 95% CI 1,13-1,27, $p=6,11 \times 10^{-10}$), бұл сонымен қатар фенотиптің қатаң анықтамасы талдау мүмкіндіктерін кеңейте алатынын көрсетеді [36]. Astn2 нейрондық astn1 ақуызын реттеуге қатысады деп болжануда, бірақ оның OA механизмдеріне қатысуын зерттеу керек (1-кесте).

CHST11 генінде орналасқан тағы бір интрондық SNP, rs835487 екі жыныс үшін де OR 1,13 (95% CI 1,09-1,18, $p = 1,64 \times 10^{-8}$) ЖЭС бар емделушілерде жамбас

OA эпигенетикасы

OA патофизиологиясында ген экспрессиясын реттеудің эпигенетикалық механизмдерінің қатысуын көрсететін деректер бар. Бүгінгі күнге дейін жамбас және тізе OA-да геномдық метилдену бойынша бірнеше зерттеулер жүргізілді және олардың көпшілігі шеміршекке арналған [66-70]. Бұл зерттеулер OA-мен байланысты гендерді және жамбас

Қорытынды

Биохимиялық және генетикалық зерттеулердің деректеріне сүйене отырып, OA дегенеративті қабыну ауруы болып табылады. Мұндағы қабыну үрдісі шеміршек деградациясының негізгі бастамашысы

OA-мен байланысты деп табылды [36]. CHST11 OA-дағы зақымдалған шеміршекте және зақымдалмаған шеміршекте дифференциалды түрде көрінеді және бұл ген шеміршектің дамуына қатысады. Rs9350591-дегі тағы бір сигнал FILIP1 мен senp6 арасында орналасқан. Бұл сигнал жамбас OA үшін геномдық мәнге жетті (OR 1,18, 95% CI 1,12-1,25, $p = 2,42 \times 10^{-9}$) [36]. OA этиологиясындағы filip1 немесе SENP6 байланысты функциясы туралы әлі ешқандай болжам болмаса да, COL12A1 жақын жерде орналасқан және сүйек түзілуіне қатысатыны белгілі [57]. KLHDC5 және pthlh арасында орналасқан қосымша rs10492367 сигналы да жамбас OA-да қауіп локусы ретінде орнатылды (OR 1.14, 95% CI 1.09-1.20, $p = 1.48 \times 10^{-8}$) [36]. Pthrp тышқандарда қаңқаның дамуына қатысады деп хабарланды [58] (1-кесте).

Тағы үш нұсқа OA-мен байланысты деп анықталды, бірақ arcOGEN зерттеуінде олардың геномдық маңызы болмады: rs8044769 интрондық нұсқасы, FTO май массасы мен семіздікке байланысты генінде орналасқан, әйелдерде жоғары байланысты; TP63-тегі rs12107036 интрондық нұсқасы, ЖЭС-мен ауыратын әйелдерде жоғары байланысты; және rs10948172, supt3h және cdc5l арасында орналасқан, мужчинерде жоғары байланысты [36]. FTO - семіздік қауіпінің белгіленген локусы [59]. OA мен семіздік арасындағы фенотиптік сәйкестік генетикалық тұрғыдан негізделген [60] және FTO-ның OA-ға қатысуы семіздік арқылы жүзеге асатынын көрсетілген [61]. TP63-тің OA патогенезіне функционалды қатысуы түсініксіз, дегенмен ол бет пішінін дамытуға қатысады [62]. OA-да supt3h және CDC5L функционалды қатысуы белгісіз болып қалады, дегенмен gunx2, кеңейтілген LD-де жақын орналасқан ген, сүйек дамуында реттеуші рөл атқарады [63] (1-кесте).

Қабыну артритімен салыстырғанда OA-да генетикалық локустарды анықтаудың сәттілігі. OA - дан айырмашылығы, ревматоидты артрит (РА) және кәмелетке толмаған идиопатиялық артрит сияқты аутоиммунды артриттердегі негізгі сигнал HLA локустарындағы негізгі гистосәйкестік кешенінде (MHC) орналасқан. Көптеген басқа геномдық локустар анықталды, олардың көпшілігі ревматикалық аурулармен қиылысады, бірақ олармен сәйкес келмейді [64]. Бұл айырмашылықтардың негізгі себептері әртүрлі OA этиопатологиясы, аурудың гетерогенділігінің жоғарылауы, сондай-ақ бүгінгі күнге дейін жүргізілген GWAS салыстырмалы түрде аз саны болып саналады. Мысалы, РА бойынша бүгінгі күнге дейінгі ең ірі GWAS мета-анализі аурумен ауыратын 29,9 мың адамды қамтыды, бұл OA бойынша ең ірі GWAS-дағы 7,5 мың пациентпен салыстырғанда [65].

пен тізе үлгілерінің әртүрлі кластерленуін қамтитын дифференциалды метилденген аймақтарды көрсетеді. Бұл зерттеулердің нәтижелерінің дәйектілігі шектеулі. Әрі қарай эпигенетикалық зерттеулер шеміршек инженериясының механизмдерін түсінуге және OA емдеу үшін эпигенетикаға негізделген жаңа терапевтік стратегияларға әкелуі мүмкін.

және қолдау процесі ретінде қызмет етеді. Ауру тұқым қуалайтын бейімділіктің жоғары қауіпі бар көп факторлы болып табылады. Құрылымдық ақуыз гендеріндегі полиморфты нұсқалар ақуыздардың

кеңістіктік конфигурациясының өзгеруіне байланысты иммунологиялық қабыну процесін бастауы мүмкін. Осыған байланысты патогенездің негізі гиалинді шеміршекті қоректендіретін және метаболизм процестерін реттеу мен өзгерген шеміршекке иммундық реакцияны қалыптастыруда маңызды рөл атқаратын буынның синовиальды қабығы болады.

Гистологиялық тұрғыдан бұл иммундық жасушалардың инфильтрациясы және синовиалды қабықтың гипертрофиясы, сондай-ақ синовианы қаптайтын жасушалардың арақатынасының өзгеруінде (әсіресе синовиальды макрофагтардың басым болуымен) көрінеді. Адамның өмір жасы ұлғайған сайын аурудың айқын өршуіне байланысты иммунопатологиялық процестерді бастауда (ақуыздардың кеңістіктік конфигурациясының өзгеруі) қартайған шеміршектің құрылымдық ақуыздарының гендеріндегі полиморфизмдердің рөлін болжау қиынды.

Шеміршек тінінің гендеріндегі анықталған өзгерістер мен иммундық жүйедегі өзгерістер

биохимиялық зерттеулердің ақпараттарымен сәйкес келеді. Басқа гендердегі өзгерістердің рөлі әрі қарай зерттеуді қажет ететін тақырып болып табылады.

Авторлардың қосқан үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең қатысты. Концептуализация - Т.Т.А., Б.А.Н., С.Д.А.; жазу мен редакциялау - Т.Т.А., Р.Е.К., Ж.Е.В., Б.Б.Е., Ә.М.Т.; іздеу, талдау - Т.Т.А., С.Д.А., Қ.Қ.

Мүдделер қақтығысы жарияланбаған.

Бұл материал бұрын жарияланбаған, басқа басылымдарда жариялау үшін және басқа баспалардың қарауында емес.

Қаржыландыру. Ғылыми жұмыс «Қазақстан Республикасында жекелеген және профилактикалық медицинаны енгізудің ұлттық бағдарламасы» аясында жүзеге асырылды. Орындаушы «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ және ҚР ДСМ «Академик Батпенев Н.Ж. атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы» ШЖҚ РМК, OR12165486.

Әдебиет

1. Prinorac D., Molnar V., Rod E., Jeleč Ž. et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes*. 2020; 11(8): 854. [\[Crossref\]](#)
2. Хитров Н.А. Многоликость и коморбидность остеоартроза: пути лечения // *Медицинский Совет*. – 2014. - №10. – С. 98-101. [\[Google Scholar\]](#)
3. Khitrov N.A. *Mnogolikost' i komorbidnost' osteoartroza: puti lecheniia (The diversity and comorbidity of osteoarthritis: treatment options) [in Russian]. Meditsinskii Sovet*. 2014; 10: 98-101. [\[Google Scholar\]](#)
4. Rovati L.C., Girolami F., D'Amato M., Giacobelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmacology-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum. Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45(4 Suppl): S34-41. [\[Crossref\]](#)
5. Бадюкин В.В. Препарат артра - модель комбинированной симптом-модифицирующей терапии остеоартроза и межпозвонкового остеохондроза // *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. – 2012. - №2. – С. 91-96. [\[Google Scholar\]](#)
6. Badokin V.V. *Preparat artra - model' kombinirovannoi simptom-modifitsiruiushchei terapii osteoartroza i mezhpozvonkovogo osteokhondroza (Arthra drug - a model of combined symptom-modifying therapy for osteoarthritis and intervertebral osteochondrosis) [in Russian]. Nevrologiia, Neiropsikhiatriia, Psikhosomatika*. 2012; 2: 91-96. [\[Google Scholar\]](#)
7. Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum F. Osteoarthrosis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. *EULAR. Mamdouh Modern rheumatology*. 2009; 21(5): 500-508. [\[Google Scholar\]](#)
8. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. Ревматология. Национальное руководство / Монография. - М.: Гэотар-Медиа. – 2008. – С. 720. [\[Google Scholar\]](#)
9. Nasonova E.L., Nasonovoi V.A. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo (Rheumatology. National leadership) [in Russian]. Monografiia*. - М.: Geotar-Media. 2008; 720. [\[Google Scholar\]](#)
10. Цурко В.В., Шавловская О.А. Комплексный подход в терапии остеоартроза: в фокусе Цель Т // *Русский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 22. - №27. - 1989-1993. [\[Google Scholar\]](#)
11. Tsurko V.V., Shavlovskaya O.A. *Kompleksnyi podkhod v terapii osteoartroza: v fokuse Tsel' T (An integrated approach to the treatment of osteoarthritis: in focus Goal T) [in Russian]. Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014; 22(27): 1989-1993. [\[Google Scholar\]](#)
12. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов // *Научно-практическая ревматология*. – 2015. – Т. 53. - №1. – С. 63-68. [\[Google Scholar\]](#)
13. Tsvetkova E.S., Ionichenok N.G., Denisov L.N. *Sovremennaiia farmakoterapiia osteoartroza kolennykh sustavov: osobennosti simptomaticheskogo i bolezni-modifitsiruiushchego deistviia. Soobshchenie 1. Osobennosti simptomaticheskogo deistviia sovremennykh preparatov pri osteoartroze kolennykh sustavov (Modern pharmacotherapy of osteoarthritis of the knee joints: features of symptomatic and disease-modifying effects. Message 1. Features of the symptomatic effect of modern drugs for osteoarthritis of the knee joints) [in Russian]. Nauchno-prakticheskaiia revmatologiya*. 2015; 53(1): 63-68. [\[Google Scholar\]](#)
14. Насонов Е.Л. Современные направления фармакотерапии остеоартроза // *Consilium Medicum*. – 2001. – Т. 3. - №9. – С. 408-416. [\[Google Scholar\]](#)
15. Nasonov E.L. *Sovremennye napravleniia farmakoterapii osteoartroza (Modern trends in pharmacotherapy of osteoarthritis) [in Russian]. Consilium Medicum*. 2001; 3(9): 408-416. [\[Google Scholar\]](#)
16. Kim C., Nevitt M.C., Niu J., Clancy M.M. et al. Association of hip pain with radiographic evidence of hip osteoarthritis: diagnostic test study. *BMJ*. 2015; 351: h5983. [\[Crossref\]](#)

11. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. - №5. – С. 68-75. [[Crossref](#)]

Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for therapists and general practitioners [in Russian]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2021; 15(5): 68-75. [[Crossref](#)]

12. Newberry S.J., FitzGerald J., SooHoo N.F., Booth M., et al. Treatment of osteoarthritis of the knee: an update review, 2017; PMID: 28825779. [[Google Scholar](#)]

13. Ребров А.П. Новые возможности лечения остеоартроза: Симптоматические препараты медленного действия // Информационное письмо. – Саратов. - 2015. – С. 9. [[Google Scholar](#)]

Rebrov A.P. Novye vozmozhnosti lecheniya osteoartroza: Simptomaticheskie preparaty medlennogo deystviya (Новые возможности лечения остеоартроза: Симптоматические препараты медленного действия) [in Russian]. *Informatsionnoe pis'mo*. – Saratov. 2015; 9. [[Google Scholar](#)]

14. Bliddal H. Definition, pathology and pathogenesis of osteoarthritis. *Ugeskr Laeger*. 2020; 182(42): V06200477. [[Google Scholar](#)]

15. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов в патогенезе к новому названию // Трудный пациент. - 2014. – Т. 12. - № 3. - С. 30–34. [[Google Scholar](#)]

Khitrov N.A. Osteoartroz i osteoartrit – ot novykh vzgliadov v patogeneze k novomu nazvaniyu (Osteoarthritis and osteoarthritis – from new views on pathogenesis to a new name) [in Russian]. *Trudnyi patsient*. 2014; 12(3): 30–34. [[Google Scholar](#)]

16. Hong S.J., Yang H.I., Yoo M.C., In C.S. et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in Korean patients with primary knee osteoarthritis. *Exp Mol Med*. 2003; 35(3): 189–195. [[Crossref](#)]

17. Gu J., Rong J., Guan F., Jiang L. et al. MATN3 gene polymorphism is associated with osteoarthritis in Chinese Han population: a community-based case-control study. *The Scientific World Journal*. 2012; 2012: 1–6. [[Crossref](#)]

18. Zhang Y., Jordan J. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010; 26(3): 355–369. [[Crossref](#)]

19. Valdes A.M., Loughlin J., Oene M.V., Chapman K. et al. Sex and ethnic differences in the association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB with genetic susceptibility to osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(1): 137–146. [[Crossref](#)]

20. Diaz-Prado S., Cicone C., Hermida-Gomez T., Hermida-Gómez T. et al. Characterization of microRNA expression profiles in normal and osteoarthritic human chondrocytes. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2012; 13(1): 144–146. [[Crossref](#)]

21. Meulenbelt I., Min J.L., van Duijn C.M., Kloppenburg M. et al. Strong linkage on 2q33.3 to familial early-onset generalized osteoarthritis and a consideration of two positional candidate genes. *Eur J Hum Genet*. 2006; 14: 1280–1287. [[Crossref](#)]

22. Yao J., Wang Y., An J., Mao C.M. et al. Mutation analysis of the Smad3 gene in human osteoarthritis. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11: 714–717. [[Crossref](#)]

23. Min J.L., Meulenbelt I., Riyazi N., Kloppenburg M. et al. Association of the Frizzled-Related Protein Gene with symptomatic osteoarthritis at multiple sites. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(4): 1077–1080. [[Crossref](#)]

24. Rodriguez-Lopez J., Pombo-Suarez M., Liz M., Gomez-Reino J.J. et al. Further evidence of the role of frizzled-related protein gene polymorphisms in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(8): 1052–1055. [[Crossref](#)]

25. Valdes A.M., Loughlin J., Oene M.V., Chapman K. et al. Sex and ethnic differences in the association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB with genetic susceptibility to osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(1): 137–146. [[Crossref](#)]

26. Kirk K.M., Doege K.J., Hecht J., Bellamy N. et al. Osteoarthritis of the hands, hips and knees in an Australian twin sample – evidence of association with the aggrecan VNTR polymorphism. *Twin Res*. 2003; 6(1): 62–66. [[Crossref](#)]

27. Loughlin J., Mustafa Z., Smith A., Irven C. et al. Linkage analysis of chromosome 2q in osteoarthritis. *Rheumatology*. 2000; 39(4): 377–381. [[Crossref](#)]

28. Stefansson S.E., Jonsson H., Ingvarsson T. et al. Genomewide scan for hand osteoarthritis: a novel mutation in matrilin-3. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(6): 1448–1459. [[Crossref](#)]

29. Mustafa Z., Chapman K., Irven C., Manolescu I. et al. Linkage analysis of candidate genes as susceptibility loci for osteoarthritis – suggestive linkage of COL9A1 to female hip osteoarthritis. *Rheumatology*. 2000; 39(3): 299–306. [[Crossref](#)]

30. Nakajima M., Takahashi A., Kou I., Rodriguez-Fontenla C. et al. New sequence variants in HLA Class II/III Region associated with susceptibility to knee osteoarthritis identified by genome-wide association study. *PLoS One*. 2012; 5(3): e9723. [[Crossref](#)]

31. Patrick M., Manhire A., Ward A.M., Doherty M. HLA-A, B antigens and α1-antitrypsin phenotypes in nodal generalized osteoarthritis and erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1989; 48(6): 470–475. [[Crossref](#)]

32. Forster T., Chapman K., Marcelline L., Mustafa Z. et al. Finer linkage mapping of primary osteoarthritis susceptibility loci on chromosomes 4 and 16 in families with affected women. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(1): 98–102. [[Crossref](#)]

33. Nakki A., Kouhia S.T., Saarela J. et al. Allelic variants of IL1R1 gene associate with severe hand osteoarthritis. *BMC Med Genet*. 2010; 11: 50–61. [[Crossref](#)]

34. Day-Williams A.G., Southam L., Panoutsopoulou K., Rayner N.W. et al. A variant in MCF2L is associated with osteoarthritis. *Am J Hum Genet*. 2011; 89(3): 446–450. [[Crossref](#)]

35. Jin S.Y., Hong S.J., Park S.D., Park S. et al. Estrogen receptor-α gene haplotype is associated with primary knee osteoarthritis in Korean population. *Arthritis Res. Ther*. 2004; 6(5): 415–421. [[Crossref](#)]

36. ArcOGEN Consortium, arcOGEN Collaborators, Zeqqini E., Panoutsopoulou K. et al. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. *Lancet*. 2012; 380(9844): 815–823. [[Crossref](#)]

37. Bergink A. P., van Meurs J.B., Loughlin J. et al. Estrogen receptor alpha gene haplotype is associated with radiographic osteoarthritis of the knee in elderly men and women. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(7): 1913–1922. [[Crossref](#)]

38. Fytli P., Giannatou E., Papanikolaou V., Arp P.P. et al. Association of repeat polymorphisms in the estrogen receptors alpha, beta, and androgen receptor genes with knee osteoarthritis. *Clin Genet*. 2005; 68(3): 268–277. [[Crossref](#)]

39. Panoutsopoulou K, Zeggini E. *Advances in osteoarthritis genetics*. *J Med Genet* 2013; 50(11): 715-24. [[Crossref](#)]
40. Buxton P, Edwards C., Archer C.W, Francis-West P. *Growth/ differentiation factor-5 (GDF-5) and skeletal development*. *J Bone Joint Surg Am*. 2001; 83-A Suppl 1: S23-30. [[Google Scholar](#)]
41. Miyamoto Y, Mabuchi A., Shi D., Kubo T. et al. *A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis*. *Nat Genet* 2007; 39(4): 529-33. [[Crossref](#)]
42. Valdes A.M., Evangelou E., Kerkhof H.J., Tamm A et al. *The GDF5 rs143383 polymorphism is associated with osteoarthritis of the knee with genome-wide statistical significance*. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(5): 873-5. [[Crossref](#)]
43. Sanna S., Jackson A.U., Nagaraja R., Willer C.J. et al. *Common variants in the GDF5-UQCC region are associated with variation in human height*. *Nat Genet*. 2008; 40(2): 198-203. [[Crossref](#)]
44. Masuya H., Nishida K., Furuichi T., Toki H. et al. *A novel dominant-negative mutation in Gdf5 generated by ENU mutagenesis impairs joint formation and causes osteoarthritis in mice*. *Hum Mol Genet*. 2007; 16(19): 2366-75. [[Crossref](#)]
45. Welter D., MacArthur J., Morales J., Burdett T. et al. *The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations*. *Nucleic Acids Res*. 2014; 42: D1001-6. [[Crossref](#)]
46. Miyamoto Y, Shi D., Nakajima M., Ozaki K. et al. *Common variants in DVWA on chromosome 3p24.3 are associated with susceptibility to knee osteoarthritis*. *Nat Genet*. 2008; 40(8): 994-8. [[Crossref](#)]
47. Nakajima M., Miyamoto Y, Ikegawa S. *Cloning and characterization of the osteoarthritis-associated gene DVWA*. *J Bone Miner Metab* 2011; 29(3): 300-8. [[Crossref](#)]
48. Nakajima M., Takahashi A., Kou I., Rodriguez-Fontenla C. et al. *New sequence variants in HLA class II/III region associated with susceptibility to knee osteoarthritis identified by genome-wide association study*. *PLoS One*. 2010; 5: e9723. [[Crossref](#)]
49. Kerkhof H.J., Lories R.J., Meulenbelt I., Jonsdottir I. et al. *A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22*. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(2): 499-510. [[Crossref](#)]
50. Evangelou E., Valdes A.M., Kerkhof H.J., Styrkarsdottir U. et al. *Translation Research in Europe Applied Technologies for Osteoarthritis (TreatOA). Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22*. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(2): 349-55. [[Crossref](#)]
51. Rodriguez-Fontenla C., Gonzalez A. *Genetics of osteoarthritis*. *Reumatol Clin* 2015; 11(1): 33-40. [[Crossref](#)]
52. Castaño Betancourt M.C., Cailotto F., Kerkhof H.J., Cornelis F.M. et al. *Genome-wide association and functional studies identify the DOT1L gene to be involved in cartilage thickness and hip osteoarthritis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(21): 8218-23. [[Crossref](#)]
53. Evangelou E., Valdes A.M., Castano-Betancourt M.C., Doherty M. et al. *The DOT1L rs12982744 polymorphism is associated with osteoarthritis of the hip with genome-wide statistical significance in males*. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(7): 1264-5. [[Crossref](#)]
54. Evangelou E., Kerkhof H.J., Styrkarsdottir U., Ntzani E.E. et al. *A meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel variants associated with osteoarthritis of the hip*. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12): 2130-6. [[Crossref](#)]
55. Panoutsopoulou K., Southam L., Elliott K.S., Wrayner N. et al. *arcOGEN Consortium. Insights into the genetic architecture of osteoarthritis from stage 1 of the arcOGEN study*. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(5): 864-7. [[Crossref](#)]
56. Yoshizawa M., Sone M., Matsuo N., Nagase T. et al. *Dynamic and coordinated expression profile of dbl-family guanine nucleotide exchange factors in the developing mouse brain*. *Gene Expr Patterns*. 2003; 3(3): 375-81. [[Crossref](#)]
57. Izu Y., Sun M., Zwolanek D., Veit G. et al. *Type XII collagen regulates osteoblast polarity and communication during bone formation*. *J Cell Biol*. 2011; 193(6): 1115-30. [[Crossref](#)]
58. Yuan Q., Sato T., Densmore M., Saito H. et al. *Deletion of PTH rescues skeletal abnormalities and high osteopontin levels in Klotho^{-/-} mice*. *PLoS Genet*. 2012; 8(5): e1002726. [[Crossref](#)]
59. Thorleifsson G., Walters G.B., Gudbjartsson D.F., Steinthorsdottir V. et al. *Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity*. *Nat Genet*. 2009; 41(1): 18-24. [[Crossref](#)]
60. Elliott K.S., Chapman K., Day-Williams A., Panoutsopoulou K. et al. *Evaluation of the genetic overlap between osteoarthritis with body mass index and height using genome-wide association scan data*. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6): 935-41. [[Crossref](#)]
61. Panoutsopoulou K., Metrustry S., Doherty S.A., Laslett L.L. et al. *The effect of FTO variation on increased osteoarthritis risk is mediated through body mass index: a mendelian randomisation study*. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12): 2082-6. [[Crossref](#)]
62. Liu F., van der Lijn F., Schurmann C., Zhu G. et al. *A genome-wide association study identifies five loci influencing facial morphology in Europeans*. *PLoS Genet*. 2012; 8(9): e1002932. [[Crossref](#)]
63. Komori T. *Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2*. *Cell Tissue Res*. 2010; 339(1): 189-95. [[Crossref](#)]
64. Kurkó J., Besenyei T., Laki J., Glant T.T. et al. *Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review*. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013; 45(2): 170-9. [[Crossref](#)]
65. Okada Y., Wu D., Trynka G., Raj T. et al. *Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery*. *Nature*. 2014; 506: 376-81. [[Crossref](#)]
66. den Hollander W., Ramos Y.F., Bos S.D., Bomer N. et al. *Knee and hip articular cartilage have distinct epigenomic landscapes: implications for future cartilage regeneration approaches*. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12): 2208-12. [[Crossref](#)]
67. Imagawa K., de Andrés M.C., Hashimoto K., Itoi E. et al. *Association of reduced type IX collagen gene expression in human osteoarthritic chondrocytes with epigenetic silencing by DNA hypermethylation*. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(11): 3040-51. [[Crossref](#)]
68. Fernández-Tajes J., Soto-Hermida A., Vázquez-Mosquera M.E., Cortés-Pereira E. et al. *Genome-wide DNA methylation analysis of articular chondrocytes reveals a cluster of osteoarthritic patients*. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(4): 668-77. [[Crossref](#)]
69. Jeffries M.A., Donica M., Baker L.W., Stevenson M.E. et al. *Genome-wide DNA methylation study identifies significant epigenomic changes in osteoarthritic cartilage*. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(10): 2804-15. [[Crossref](#)]
70. Rushton M.D., Reynard L.N., Barter M.J., Refaie R. et al. *Characterization of the cartilage DNA methylome in knee and hip osteoarthritis*. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(9): 2450-60. [[Crossref](#)]

Генетическая предрасположенность развития идиопатического остеоартроза коленного и тазобедренного суставов: Обзор литературы

[Токтаров Т.А.](#)¹, [Жолдыбаева Е.В.](#)², [Балбосынов Б.Е.](#)³, [Раймагамбетов Е.К.](#)⁴,
[Абилмажинов М.Т.](#)⁵, [Каркын К.](#)⁶

¹ PhD докторант Медицинского университета Астана, Астана, Казахстан. E-mail: toktarov.tusya@gmail.com

² Заведующий национальной научной лаборатории биотехнологии коллективного пользования, Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан. E-mail: bagdat-1209@mail.ru

³ Заведующий отделением артроскопии и спортивной травмы, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Астана, Казахстан. E-mail: bagdat-1209@mail.ru

⁴ Заведующий отделением ортопедии №5, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Астана, Казахстан. E-mail: 9992259@mail.ru

⁵ Заведующий кафедры травматологии и ортопедии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан.
E-mail: abilmazhinov.m@amu.kz

⁶ Резидент-травматолог Национального научного центра травматологии и ортопедии имени академика Н.Д. Батпеннова, Астана, Казахстан. E-mail: kkarkynuly1@gmail.com

Резюме

Остеоартроз - это дегенеративное заболевание суставов, которое приводит к повреждению хрящевой ткани и изменению структуры костей, связок и мышц, которые окружают суставы. Несмотря на многочисленные исследования остеоартроз в нашей стране и за рубежом, широкая вариабельность в развитии заболевания не дает четкого представления об истинной причине формирования остеоартроза. В доступной отечественной литературе до сих пор почти нет сведений о генетических факторах развития остеоартроза.

В этом литературном обзоре мы обсуждаем некоторые данные, указывающие на генетическую связь с риском развития остеоартроза коленного и тазобедренного суставов и обобщаем последние достижения в этой области, уделяя особое внимание генетически ассоциированным исследованиям.

Ключевые слова: Остеоартроз, генетические исследования, однонуклеотидный полиморфизм.

Genetic Predisposition to the Development of Idiopathic Osteoarthritis of the Knee and Hip: a Review

[Tusipkhan Toktarov](#)¹, [Yelena Zholdybayeva](#)², [Bagdat Balbossynov](#)³, [Yerik Raimagambetov](#)⁴,
[Mukhtar Abilmazhinov](#)⁵, [Kaissar Karkyn](#)⁶

¹ PhD student of the Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: toktarov.tusya@gmail.com

² Head of the National Scientific Shared Laboratory of Biotechnology, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan.
E-mail: zholdybayeva@biocenter.kz

³ Head of the Traumatology Department of Arthroscopy and sports injury, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: bagdat-1209@mail.ru

⁴ Head of the Traumatology Department of Orthopedics No5, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: 9992259@mail.ru

⁵ Head of the department of Traumatology and Orthopedics, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan.
E-mail: abilmazhinov.m@amu.kz

⁶ Resident-traumatologist, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: kkarkynuly1@gmail.com

Abstract

Osteoarthritis is a degenerative joint disease that leads to damage to cartilage tissue and changes in the structure of bones, ligaments and muscles that surround joints. Despite numerous studies of osteoarthritis in our country and abroad, the wide variability in the development of the disease does not give a clear picture of the true cause of osteoarthritis formation. In the available domestic literature, there is still almost no information about genetic factors in the development of osteoarthritis.

In this literature review, we discuss some evidence suggesting a genetic association with the risk of knee and hip osteoarthritis and summarize recent advances in this field, with special emphasis on genetically associated studies.

Keywords: Osteoarthritis, genetic studies, single-nucleotide polymorphism