



Связь полиморфизма генов *LYPLAL1* и *TGFA* с прогрессированием остеоартроза коленного сустава у жителей Центрального Черноземья России

В.Б. Новаков^{1,2}, О.Н. Новакова¹, М.И. Чурносков¹

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, г. Белгород, Россия

² ОГБУЗ «Городская больница № 2», г. Белгород, Россия

Актуальность. Остеоартроз (ОА) коленного сустава является многофакторным заболеванием, в развитии которого важная роль отводится генетическим факторам. Доля наследственной компоненты в развитии ОА, по данным разных литературных источников, составляет от 40 до 65%. ОА коленного сустава является прогрессирующим заболеванием, приводящим к снижению качества жизни, потере трудоспособности.

Цель исследования — оценить роль полиморфных маркеров генов-кандидатов rs2820436 и rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs6976 *GLT8D1* в прогрессировании остеоартроза коленного сустава у населения Центрального Черноземья России.

Материал и методы. Исследование выполнено в дизайне «случай-контроль» на выборке из 500 больных с ОА коленного сустава. «Случай» — больные с III–IV стадиями заболевания по Kellgren–Lawrence ($n = 325$), «контроль» (индивидуумы, не имеющие анализируемого признака — с III–IV стадиями заболевания) — пациенты с II стадией заболевания ($n = 175$). Методом ПЦР-синтеза ДНК выполнено генотипирование пяти однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов-кандидатов в изучаемых группах больных. Изучение ассоциаций исследуемых полиморфных локусов, расчет частот гаплотипов и анализ их связей с прогрессированием ОА коленного сустава проведено методом логистической регрессии в программе PLINK v. 2.050.

Результаты. Значимые ассоциации с прогрессированием ОА коленного сустава установлены для аллельного варианта А rs2820436 гена *LYPLAL1* согласно аллельной (ОШ = 1,48; $p = 0,010$; $p_{\text{perm}} = 0,012$), аддитивной (ОШ = 1,58; $p = 0,009$; $p_{\text{perm}} = 0,010$), доминантной (ОШ = 1,61; $p = 0,024$; $p_{\text{perm}} = 0,030$) генетическим моделям и генотипа А/А этого же полиморфизма (ОШ = 2,53; $p = 0,041$). Протективную роль в прогрессировании заболевания имеют генотипы С/С rs2820436 *LYPLAL1* (ОШ = 0,67; $p = 0,043$), А/Г rs3771501 *TGFA* (OR = 0,67; $p = 0,042$). Установлено, что частота гаплотипа АС гапблока rs2820436-rs2820443 в группе больных с III–IV стадиями заболевания статистически значимо выше, чем у пациентов со II стадией (ОШ = 1,83; $p = 0,002$; $p_{\text{perm}} = 0,002$).

Заключение. Генетическими факторами риска развития ОА коленного сустава III–IV рентгенологических стадий являются аллельный вариант А и генотип А/А rs2820436 гена *LYPLAL1*, гаплотип АС гапблока rs2820436-rs2820443 у населения Центрального Черноземья России. Генотипы С/С rs2820436 гена *LYPLAL1* и А/Г rs3771501 гена *TGFA* имеют протективное значение в прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: остеоартроз коленного сустава, *LYPLAL1*, *TGFA*, полиморфный локус, ассоциации, гены-кандидаты.

Новиков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Связь полиморфизма генов *LYPLAL1* и *TGFA* с прогрессированием остеоартроза коленного сустава у жителей Центрального Черноземья России. *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(4):42-53. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1979>.

✉ Новакова Ольга Николаевна; e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

Рукопись получена: 04.08.2022. Рукопись одобрена: 14.10.2022. Статья опубликована онлайн: 26.10.2022.

© Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И., 2022



Polymorphism of *LYPLAL1* and *TGFA* Genes Associated With Progression of Knee Osteoarthritis in Residents Central Chernozem Region of Russia

Vitaly B. Novakov^{1,2}, Olga N. Novakova¹, Mikhail I. Churnosov¹

¹ Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

² City Hospital No. 2, Belgorod, Russia

Background. Knee osteoarthritis (OA) is a multifactorial disease in which genetic factors play an important role. The share of the hereditary component in the development of OA, according to various literature sources, ranges from 40 to 65%. Knee OA is a progressive disease that leads to a decrease in the quality of life and disability.

The study aimed to evaluate the role of polymorphic markers of candidate genes rs2820436 and rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs6976 *GLT8D1* in the progression of knee OA in the population of the Central Chernozem Region of Russia.

Methods. The study was performed in a case-control design on a sample of 500 patients with knee OA. Case – patients with III-IV stages of the disease according to Kellgren–Lawrence (n = 325), control (individuals who do not have the analyzed sign – III-IV stages of the disease) – patients with stage II (n = 175). Genotyping of five single nucleotide polymorphisms (SNPs) of candidate genes was performed using the polymerase chain reaction method for DNA synthesis. The study of the associations of the studied polymorphic loci, the calculation of haplotype frequencies and the analysis of their relationship with the progression of knee OA was carried out by the method of logistic regression in the program PLINK v 2.050.

Results. Significant associations with the progression of OA of the knee were established for allelic variant A rs2820436 of *LYPLAL1* gene according to allelic (OR = 1.48, p = 0.010, p_{perm} = 0.012), additive (OR = 1.58, p = 0.009, p_{perm} = 0.010), dominant (OR = 1.61, p = 0.024, p_{perm} = 0.030) genetic models and A/A genotype of the same polymorphism (OR = 2.53, p = 0.041). The genotypes C/C rs2820436 *LYPLAL1* (OR = 0.67, p = 0.043), A/G rs3771501 *TGFA* (OR = 0.67, p = 0.042) have a protective role in the progression of the disease. It was found that the frequency of the AC haplotype of haploblock rs2820436-rs2820443 in the group of patients with III-IV stages of the disease was significantly higher than in patients with stage II (OR = 1.83, p = 0.002, p_{perm} = 0.002). The identified molecular genetic markers rs2820436 and rs2820443 of *LYPLAL1* gene, rs3771501 of *TGFA* gene are associated both with the risk of developing OA according to previous genome-wide studies and, according to our data, are associated with the progression of knee OA.

Conclusions. Genetic risk factors for the development of knee OA of III-IV radiological stages are allelic variant A and genotype A/A rs2820436 of *LYPLAL1* gene, haplotype AC of haploblock rs2820436-rs2820443 in the population of the Central Chernozem Region of Russia. Genotypes C/C rs2820436 of *LYPLAL1* gene and A/G rs3771501 of *TGFA* gene have a protective value in the progression of this disease.

Keywords: knee osteoarthritis, *LYPLAL1*, *TGFA*, polymorphic locus, associations, candidate genes.

Cite as: Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. [Polymorphism of *LYPLAL1* and *TGFA* Genes Associated With Progression of Knee Osteoarthritis in Residents Central Chernozem Region of Russia]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2022;28(4):42-53. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1979>.

✉ Olga N. Novakova; e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

Submitted: 04.08.2022. Accepted: 14.10.2022. Published Online: 26.10.2022.

© Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I., 2022

ВВЕДЕНИЕ

Под остеоартрозом (ОА) понимают хроническое заболевание опорно-двигательного аппарата, которое характеризуется разрушением суставного хряща, воспалением синовиальной оболочки, ремоделированием кости [1]. Остеоартрозом страдает более 240 млн человек во всем мире [2]. Распространенность ОА коленного сустава колеблется в достаточно широких диапазонах, зависит от популяции, пола, возраста [3, 4]. В работе Л.И. Алексеевой с соавторами приведены обобщенные данные нескольких эпидемиологических исследований гонартроза, которые свидетельствуют о том, что частота встречаемости данного заболевания может варьировать в диапазоне от 2,0 до 42,4% при условии применения для диагностики исключительно клинических критериев, от 16,3 до 33,0% — только рентгенологических критериев и от 1,5 до 15,9% — при комбинации клинических и рентгенологических критериев [3]. В России ОА коленного и/или тазобедренного суставов страдает 13% населения старше 18 лет [5]. ОА коленного сустава приводит к снижению качества жизни, потере трудоспособности, ограничению переносимости физической нагрузки, а прогрессирование заболевания может стать причиной инвалидности [6].

Данные по факторам риска прогрессирования ОА коленного сустава остаются весьма противоречивыми [7]. Согласно литературным данным, в развитии/прогрессировании ОА значимая роль отводится наследственным (генетическим) факторам [1, 3, 8, 9]. Однако проведенные молекулярно-генетические исследования ОА коленного сустава позволили установить сравнительно небольшое количество полиморфных вариантов генов-кандидатов (*ADAM12*, *CILP*, *OPG*, *TNA*, *IL-1*, *GDF5*), ассоциированных с прогрессированием данной патологии [10, 11, 12, 13, 14]. Стоит отметить малочисленность выполненных исследований, посвященных данной проблеме, и их отсутствие в отечественной литературе. Вышеизложенные факты диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на поиск полиморфных генетических маркеров прогрессирования ОА коленного сустава в различных популяциях мира, в том числе и в России.

Цель исследования — оценить роль полиморфных маркеров генов-кандидатов rs2820436 и rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs6976 *GLT8D1* в прогрессировании остеоартроза коленного сустава у населения Центрального Черноземья России.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование выполнено в дизайне «случай-контроль» на выборке из 500 больных ОА коленного сустава. «Группа случаев» — больные с III–IV рентгенологическими стадиями заболевания по Kellgren–Lawrence, «группа контроля» (индивидуумы, не имеющие анализируемого признака — III–IV стадий заболевания) — пациенты со II стадией заболевания. Выборка для исследования была сформирована в период с февраля 2016 г. по декабрь 2018 г.

Критерии включения: 1) русская национальность, территория рождения и проживания — Центральное Черноземье России; 2) возраст от 40 лет; 3) диагностированный первичный ОА коленного сустава II–IV стадий по Kellgren–Lawrence; 4) наличие болевого синдрома по ВАШ более 40 баллов; 5) наличие добровольного информированного согласия на исследование.

Критерии исключения: 1) не русская национальность, проживание и/или рождение вне Центрально-Черноземного региона России; 2) наличие тяжелых форм артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, почечно-печеночной недостаточности, онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, травм суставов в анамнезе, воспалительных заболеваний суставов, врожденных пороков развития опорно-двигательной системы; 3) отказ от участия в исследовании.

У всех больных, включенных в исследование, был диагностирован первичный ОА коленного сустава на основе клинического осмотра, лабораторного и рентгенологического исследований согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению остеоартроза [15]. У 175 (39,0%) больных была установлена II рентгенологическая стадия ОА коленного сустава по шкале Kellgren–Lawrence, у 230 (46,0%) пациентов — III стадия, у 95 (19,0%) больных — IV стадия заболевания.

Для исследования ассоциаций полиморфных маркеров генов-кандидатов с прогрессированием ОА коленного сустава изучаемая выборка пациентов была разделена на две группы. Первая группа пациентов ($n = 325$) представляла собой объединенную выборку больных с III и IV рентгенологическими стадиями, во вторую группу ($n = 175$) были включены больные с II рентгенологической стадией. Объединение групп пациентов с III–IV стадиями заболевания было выполнено с целью повышения мощности проводимого анализа ассоциаций.

В качестве объекта генетического исследования использовалась геномная ДНК, выделенная из периферической венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфные маркеры генов-кандидатов были отобраны для исследования на основании следующих критериев: 1) наличие ассоциаций с ОА по данным ранее проведенных полногеномных исследований (GWAS) в европейских популяциях [16, 17, 18, 19, 20]; 2) выраженное функциональное значение полиморфизма (регуляторный потенциал, связь с экспрессией, альтернативным сплайсингом генов [21]) согласно онлайн ресурсам GTEx Portal* и HaploReg (v4.1)**; 3) частота полиморфизма не менее 5%.

В соответствии с данными критериями в исследование были включены пять SNPs четырех генов-кандидатов: rs2820436 и rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs6976 *GLT8D1*. Все полиморфные локусы ассоциированы с ОА по данным GWAS в европейских популяциях [16, 17, 18, 19, 20], имеют выраженный регуляторный потенциал (rs2820443, rs3771501, rs11177 расположены в эволюционно-консервативном регионе ДНК; rs2820443, rs11177, rs6976 находятся в регионе связывания с регуляторными белками и в участках повышенной чувствительности к DNКазе; rs2820443, rs11177 локализируются в области гистоновых белков, маркирующих промоторы; все пять SNPs расположены в регионе гистонов, маркирующих энхансеры). Стоит отметить, что сильно сцепленные SNPs ($r^2 \geq 0,8$) с изучаемыми полиморфными локусами также демонстрируют значимые эпигенетические эффекты. Все пять SNPs и сильно сцепленные с ними SNPs имеют ассоциации с уровнем экспрессии и альтернативного сплайсинга генов в патогенетически значимых для развития ОА культурах клеток, тканях и органах (щитовидная железа, большеберцовые артерии и нервы, скелетная мускулатура, жировая ткань, фибробласты и др.). Частоты минорных аллелей исследуемых полиморфных маркеров генов-кандидатов составили более 5%.

Образцы ДНК были генотипированы на амплификаторе Real-Time CFX96 (США) методом TaqMan зондов.

Статистический анализ

Распределение анализируемых количественных показателей (возраст, рост, ИМТ), оцененное с помощью критерия Шапиро–Уилка, не соответствует закону нормального распределения ($p < 0,05$). Для их описания применяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25–Q75), максимальное (Max) и минимальное (Min) значения, а также рассчитывали среднее значение и стан-

дартное отклонение $M(\sigma)$. Для качественных показателей в изученных группах определяли их абсолютные значения и проценты. Для сравнения количественных показателей применяли критерий Манна–Уитни, для качественных признаков — χ^2 . Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$.

Проводили оценку наблюдаемого распределения генотипов для пяти SNPs, включенных в исследование, и его соответствие ожидаемому распределению согласно закону равновесия Харди–Вайнберга (отклонения принимались за статистически значимые при $p_{HWE} \leq 0,05$). При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов между двумя группами больных ОА коленного сустава применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, использовали таблицы сопряженности 2×2 . Все вычисления выполнялись в программе STATISTICA for Windows 10.0. За статистически значимый уровень принимали $p < 0,05$. Изучение ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с прогрессированием ОА коленного сустава проводили с использованием метода логистической регрессии (рассматривали четыре генетические модели: аллельная, аддитивная, рецессивная и доминантная) с поправками на ковариаты — возраст, ИМТ в программе PLINK v. 2.050. Для оценки ассоциаций полиморфных маркеров генов-кандидатов с прогрессированием заболевания использовали отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ (95% доверительный интервал для ОШ). Проводилась коррекция на множественные сравнения с использованием пермутационных процедур. За статистически значимый уровень принимали $p_{perm} < 0,05$.

Изучение неравновесия по сцеплению между рядом расположенными SNPs, расчет частот гаплотипов и анализ их ассоциаций с прогрессированием ОА коленного сустава проводили в программе PLINK v. 2.050. Блочная структура определялась посредством алгоритма Confidence intervals ($r^2 \geq 0,2$) [22]. Частоты гаплотипов определялись с помощью EM-алгоритма. Оценку характера ассоциации гаплотипов с прогрессированием заболевания осуществляли с использованием показателя ОШ. В исследование включались ковариаты (возраст, ИМТ, распределение по полу), проводилась коррекция на множественные сравнения при помощи пермутационного теста [23]. За статистически значимый уровень принимали $p_{perm} < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медико-биологические и клинико-анамнестические характеристики пациентов изучаемых групп представлены в таблице 1.

* <http://www.gtportal.org/>

** <http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>

Таблица 1

Характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель		Больные ОА III–IV стадии (n = 325)	Больные ОА II стадии (n = 175)	p
Мужчины/женщины, n (%)		133/192 (40,92/59,08)	75/100 (42,86/57,14)	0,75
Средний возраст, лет	Me (Q25–Q75)	59,0 (57,0–62,0)	52,0 (49,0–54,0)	<0,001
	Min/Max	40,0/75,0	41,0/61,0	
	M (σ)	59,71 (6,27)	51,53 (4,31)	
Рост, см	Me (Q25–Q75)	169,0 (163,0–175,0)	169,0 (163,0–176,0)	0,34
	Min/Max	149,0/191,0	157,0/193,0	
	M (σ)	168,94 (7,89)	169,68 (7,85)	
ИМТ, кг/м ²	Me (Q25–Q75)	31,60 (28,39–35,99)	30,48 (27,29–34,31)	0,01
	Min/Max	20,20/48,28	21,22/46,06	
	M (σ)	32,39 (5,49)	31,06 (4,69)	
<i>Сопутствующая патология, n (%)</i>				
Сердечно-сосудистая система		123 (37,84)	61 (34,85)	0,57
Пищеварительная система		39 (12,00)	21 (12,00)	1
Мочеполовая система		23 (7,08)	6 (3,43)	0,14
Центральная нервная система		37 (11,38)	15 (8,57)	0,41
Эндокринные органы		35 (10,77)	16 (9,14)	0,66
Дыхательная система		42 (11,20)	17 (9,71)	0,36
Прочие		22 (6,77)	7 (4,00)	0,29

Жирным шрифтом выделены статистически значимые значения.

Сформированные группы больных не отличались по росту и наличию сопутствующей соматической патологии ($p > 0,05$). Однако в объединенной выборке больных с III–IV стадиями наблюдался статистически значимо более высокий показатель индекса массы тела (ИМТ) по сравнению с группой пациентов, имеющих II рентгенологическую стадию, также данные группы пациентов отличались по возрасту ($p < 0,05$).

Популяционно-генетический анализ показал, что для всех рассматриваемых полиморфных локусов генов-кандидатов (rs2820436 и rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs6976 *GLT8D1*) в группе больных с II стадией и объединенной группе пациентов с III–IV стадиями наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому согласно закону равновесия Харди–Вайнберга ($p_{HWE} > 0,05$).

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных маркеров генов-кандидатов показал, что среди больных с III–IV стадиями частота аллельного варианта A rs2820436 статистически значимо больше, чем в группе больных с II стадией заболевания ($p = 0,013$). Также установлено, что встречаемость генотипа A/A rs2820436 в группе больных с III–IV стадиями в 2,38 раза больше и частота генотипа C/C этого же локуса в 1,21 раза меньше, чем среди пациентов с II стадией ОА коленного сустава ($p < 0,05$). Статистически значимые различия по частоте генотипа A/G выявлены для локуса rs3771501 гена *TGFA*: встречаемость данного генотипа в объединенной группе больных с III–IV стадиями была меньше, чем среди пациентов с II стадией, в 1,22 раза ($p = 0,042$).

Полученные в рамках четырех генетических моделей показатели ассоциации изучаемых SNPs с прогрессированием ОА представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов-кандидатов в исследуемых группах больных

Полиморфизм	Аллель, генотип	Больные ОА III–IV стадий n (%)	Больные ОА II стадии n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
rs2820436	C	447 (68,98)	267 (76,72)	0,68 (0,50–0,92)	0,013
	A	201 (31,02)	81 (23,28)	1,48 (1,09–2,02)	
	A/A	31 (9,57)	7 (4,02)	2,53 (1,03–6,44)	0,041
	A/C	139 (42,90)	67 (38,51)	1,20 (0,81–1,78)	0,394
	C/C	154 (47,53)	100 (57,47)	0,67 (0,45–0,99)	0,043
	H _o /H _e (p _{HWE})	0,429/0,428 (1,000)	0,385/0,357 (0,397)	–	–
	Минорный аллель A (модель аллельная)	–	–	1,48 (1,10–2,00)	0,010
	A/A vs. A/C vs. C/C (модель аддитивная)	–	–	1,58 (1,12–2,23)	0,009
	C/C vs. A/C + A/A (модель доминантная)	–	–	1,61 (1,06–2,44)	0,024
	A/C + C/C vs. A/A (модель рецессивная)	–	–	2,50 (0,99–6,26)	0,052
rs2820443	T	466 (71,69)	266 (76,00)	0,80 (0,59–1,09)	0,164
	C	184 (28,31)	84 (24,00)	1,25 (0,92–1,71)	
	C/C	27 (8,30)	13 (7,43)	1,13 (0,54–2,38)	0,864
	C/T	130 (40,00)	58 (33,14)	1,35 (0,90–2,01)	0,158
	T/T	168 (51,70)	104 (59,43)	0,73 (0,50–1,08)	0,118
	H _o /H _e (p _{HWE})	0,400/0,406 (0,785)	0,331/0,365 (0,218)	–	–
	Минорный аллель C (модель аллельная)	–	–	1,25 (0,93–1,68)	0,142
	C/C vs. C/T vs. T/T (модель аддитивная)	–	–	1,37 (0,98–1,09)	0,064
	T/T vs. C/C + C/T (модель доминантная)	–	–	1,54 (1,01–2,33)	0,043
	C/T + T/T vs. C/C (модель рецессивная)	–	–	1,28 (0,59–2,81)	0,533
rs3771501	G	367 (56,46)	199 (57,18)	0,97 (0,74–1,27)	0,880
	A	283 (43,54)	149 (42,82)	1,03 (0,79–1,35)	
	A/A	69 (21,23)	27 (15,52)	1,47 (0,88–2,47)	0,155
	A/G	145 (44,62)	95 (54,59)	0,67 (0,46–0,99)	0,042
	G/G	111 (34,15)	52 (29,89)	1,22 (0,80–1,85)	0,386
	H _o /H _e (p _{HWE})	0,446/0,492 (0,092)	0,546/0,490 (0,164)	–	–
	Минорный аллель A (модель аллельная)	–	–	1,03 (0,79–1,34)	0,826
	A/A vs. A/G vs. G/G (модель аддитивная)	–	–	0,95 (0,71–1,28)	0,749
	G/G vs. A/A + A/G (модель доминантная)	–	–	0,73 (0,47–1,13)	0,160
	A/G + G/G vs. A/A (модель рецессивная)	–	–	1,37 (0,79–2,36)	0,258

Полиморфизм	Аллель, генотип	Больные ОА III–IV стадий <i>n</i> (%)	Больные ОА II стадии <i>n</i> (%)	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
rs11177	G	375 (57,69)	189 (54,00)	1,16 (0,89–1,52)	0,292
	A	275 (42,31)	161 (46,00)	0,86 (0,66–1,13)	
	A/A	61 (18,77)	36 (20,57)	0,89 (0,55–1,45)	0,713
	A/G	153 (47,08)	89 (50,86)	0,86 (0,59–1,26)	0,476
	G/G	111 (34,15)	50 (28,57)	1,30 (0,85–1,97)	0,241
	H_o/H_e (p_{HWE})	0,471/0,488 (0,570)	0,509/0,497 (0,879)	–	–
	Минорный аллель A (модель аллельная)	–	–	0,86 (0,66–1,12)	0,261
	A/A vs. A/G vs. G/G (модель аддитивная)	–	–	0,83 (0,62–1,12)	0,226
	G/G vs. A/A + A/G (модель доминантная)	–	–	0,72 (0,46–1,12)	0,147
	A/G + G/G vs. A/A (модель рецессивная)	–	–	0,89 (0,53–1,43)	0,655
rs6976	C	262 (57,28)	187 (54,68)	0,80 (0,61–1,07)	0,134
	T	270 (42,72)	155 (45,32)	1,24 (0,94–1,65)	
	T/T	62 (19,62)	35 (20,47)	0,95 (0,58–1,55)	0,918
	C/T	146 (46,20)	85 (49,71)	0,87 (0,59–1,28)	0,520
	C/C	108 (34,18)	51 (29,82)	1,22 (0,80–1,86)	0,382
	H_o/H_e (p_{HWE})	0,462/0,489 (0,357)	0,497/0,496 (1,000)	–	–
	Минорный аллель T (модель аллельная)	–	–	0,90 (0,69–1,17)	0,435
	T/T vs. C/T vs. C/C (модель аддитивная)	–	–	0,88 (0,65–1,19)	0,401
	C/C vs. T/T + C/T (модель доминантная)	–	–	0,76 (0,48–1,21)	0,247
C/T + C/C vs. T/T (модель рецессивная)	–	–	0,96 (0,57–1,63)	0,888	

H_o/H_e — наблюдаемая/ожидаемая гетерозиготность; p_{HWE} — уровень значимости отклонения от закона Харди – Вайнберга. Жирным шрифтом выделены статистически значимые значения.

В рамках аллельной генетической модели выявлено, что частота минорного аллеля A rs2820436 в группе больных с III–IV стадиями статистически значимо выше, чем в группе пациентов с II стадией ($p = 0,010$; $p_{perm} = 0,012$). Значимые ассоциации с прогрессированием ОА коленного сустава установлены для аллеля A rs2820436 гена *LYPLAL1* также согласно аддитивной ($p = 0,009$; $p_{perm} = 0,010$) и доминантной ($p = 0,024$; $p_{perm} = 0,030$) генетическим моделям. Стоит отметить, что в рамках доминантной генетической модели установлена связь аллельного варианта C rs2820443 гена *LYPLAL1* с прогрессированием заболевания ($p = 0,043$), однако при проведении пермутационных процедур выявленный уровень ассоциаций не достиг статистически значимого ($p_{perm} = 0,076$).

Установлено неравновесие по сцеплению между парами SNPs, расположенными на одной хромосоме: rs2820436-rs2820443 ($r^2 = 0,47$) и rs11177 и rs6976 ($r^2 = 0,93$). Эти пары SNPs образуют соответственно два гапблока — H1 и H2. Поэтому на следующем этапе работы проведено изучение ассоциаций гаплотипов двух установленных нами гапблоков полиморфных маркеров генов-кандидатов с прогрессированием ОА коленного сустава (табл. 3). Выявлено, что частота гаплотипа AC гапблока H1 в группе больных с III–IV стадиями заболевания статистически значимо в 1,49 раза выше, чем у пациентов с II стадией ($p = 0,002$; $p_{perm} = 0,002$). По гапблоку H2 значимых ассоциаций с прогрессированием ОА коленного сустава не обнаружено.

**Частоты гаплотипов полиморфных локусов генов-кандидатов
в исследуемых группах больных**

Гапоблок (хромосома)	Полиморфизмы	Гаплотип	Частота гаплотипа		ОШ	<i>p</i>
			Больные ОА III–IV стадий (<i>n</i> = 325)	Больные ОА II стадии (<i>n</i> = 175)		
Н1 (1-я хромосома)	rs2820436-rs2820443	АС	0,240	0,161	1,83	0,002
		СС	0,041	0,078	0,59	0,094
		АТ	0,071	0,072	0,89	0,684
		СТ	0,649	0,690	0,77	0,109
Н2 (3-я хромосома)	rs11177-rs6976	АТ	0,413	0,450	0,85	0,284
		ГТ	0,014	0,003	2,06	0,342
		АС	0,008	0,015	0,43	0,118
		СС	0,565	0,532	1,21	0,214

Жирным шрифтом выделены статистически значимые значения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании установлены ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов (rs2820436 и rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*) с прогрессированием ОА коленного сустава у населения Центрально-Черноземного региона России. Нами выявлено, что аллельный вариант А rs2820436 гена *LYPLAL1* является рисковым в прогрессировании заболевания (ОШ = 1,48–1,61), как и генотип А/А данного полиморфизма (ОШ = 2,53). Однако генотип С/С rs2820436 имеет протективную направленность в прогрессировании ОА коленного сустава (ОШ = 0,67). Полученные нами результаты согласуются с литературными данными по этой проблеме. Согласно результатам GWAS исследования, выполненного на европейцах, противоположный аллель С rs2820436 гена *LYPLAL1* определяет протективную направленность в развитии ОА (ОШ = 0,93; $p = 2,01 \times 10^{-09}$) [18]. В GWAS исследовании U. Styrkarsdottir с соавторами также показано, что аллель С полиморфного маркера rs2820436 связан с низким риском развития коксартроза у европейцев (ОШ = 0,93; $p = 9,4 \times 10^{-09}$) [17], при этом с гонартрозом ассоциаций на полногеномном уровне не установлено (ОШ = 0,96; $p = 1,1 \times 10^{-05}$).

Стоит отметить, что имеется ряд исследований, которые демонстрируют связь rs2820436 с признаками, имеющими значимую роль в патогенезе ОА (например, ИМТ). В трансэтническом метаанализе J. Gong с соавторами (изучена выборка из афроамериканцев, латиноамериканцев, азиатов, коренных американцев и американцев европейского происхождения) выявлена связь аллельного варианта А rs2820436 с ИМТ, причем данный аллель определяет повышенный ИМТ ($\beta = 0,0049$;

$p = 3,79 \times 10^{-08}$) [24]. Известно, что повышенный ИМТ и ожирение являются ведущими факторами риска развития и прогрессирования ОА [7, 25, 26]. В работе L. Fernández-Rhodes с соавторами на выборке из более чем 102 000 взрослых африканцев, латиноамериканцев, азиатов и европейцев, напротив, установлена ассоциация аллеля А rs2820436 с более низким ИМТ (ОШ = 0,50; $p = 3,2 \times 10^{-08}$) [27]. В исследовании V. Lundbäck с соавторами [28] показана связь экспрессии rs2820436 гена *LYPLAL1* в жировой ткани с ИМТ ($p = 1,2 \times 10^{-04}$) с уровнем базального липолиза ($p = 0,026$).

Медико-биологической основой выявленных ассоциаций могут быть выраженные функциональные эффекты rs2820436 гена *LYPLAL1*. С помощью онлайн-ресурса HaploReg (v.4.1) установлено, что данный полиморфный маркер расположен в области ДНК, связанной с гистоновыми белками H3K4me1, маркирующими неактивные энхансеры в хондроцитах, фибробластах, остеобластах, жировой ткани, находится в регионе гистона H3K27ac, маркирующего активные энхансеры в лимфоцитах, хондроцитах, а также в области гистона H3K9ac, определяющего активные промоторы в жировой ткани, регионе трех регуляторных мотивов ДНК. Также с применением онлайн-программы GTE Portal выявлено, что аллель А rs2820436 связан с высокой экспрессией гена *RP11-392O17.1* в жировой ткани ($p = 1,9 \times 10^{-06}$) и низкой экспрессией этого же гена в надпочечниках ($p = 4,0 \times 10^{-06}$), определяет пониженный уровень альтернативного сплайсинга транскрипта гена *RP11-392O17.1* в жировой ткани ($p = 4,8 \times 10^{-21}$).

Аллельный вариант С rs2820443 гена *LYPLAL1*, который, согласно нашим данным, в составе га-

плотипа AC гапблока rs2820436-rs2820443 гена *LYPLAL1* является фактором риска прогрессирования ОА коленного сустава у населения европейской части России, в GWAS исследовании имеет рискованное значение для развития ОА коленного и/или тазобедренного сустава у европейцев (ОШ = 1,06; $p = 6 \times 10^{-11}$) [19]. Стоит отметить, что в каталоге GWAS представлены исследования, демонстрирующие на полногеномном уровне связь rs2820443 гена *LYPLAL1* с патогенетически значимыми для ОА коленного сустава признаками (распределение абдоминального жира, окружность бедра). Согласно данным GWAS, аллель C rs2820436 связан с более высоким коэффициентом распределения абдоминальной жировой ткани в организме ($\beta = 0,025$; $p = 8 \times 10^{-20}$ для европейцев) [29] и большей окружностью бедра с поправкой на ИМТ ($\beta = 0,060$; $p = 3 \times 10^{-83}$ для европейской популяции) [30].

Выявленные в рамках нашего исследования ассоциации rs2820443 гена *LYPLAL1* с прогрессированием ОА коленного сустава могут быть обусловлены выраженными регуляторными эффектами данного SNP согласно онлайн-ресурсам *haploReg* (v.4.1) и *GTEx Portal*. Полиморфный локус rs2820443, находящийся на расстоянии 22kb от 3' конца гена *RP11-95P13.2*, расположен в эволюционно консервативном регионе, в регионе гистонов, маркирующих промоторы в жировой ткани и энхансеры в остеобластах, мышечной ткани, фибробластах, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1, регионе связывания с двумя регуляторными белками (*STAT3*, *FOXA1*) и регионе 8 регуляторных мотивов ДНК. Минорный аллель C rs2820443, который, согласно нашим данным, в составе гаплотипа AC гапблока rs2820436-rs2820443 является фактором риска прогрессирования заболевания, повышает аффинность к трансформационному фактору DBP (различия между LOD scores аллелей C(alt) и T(ref) составляют 11,8) и понижает аффинность к 7 транскрипционным факторам (различия между LOD scores аллелей C(alt) и T(ref) = -4...-12). Данный аллельный вариант связан с низкой экспрессией гена *RIMKLBP2* в жировой ткани ($\beta = -0,17$; $p = 3,6 \times 10^{-05}$) и низким уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *RP11-392O17.1* в жировой ткани ($\beta = -0,47$; $p = 2,1 \times 10^{-11}$).

Нами установлена связь генотипа A/G rs3771501 гена *TGFA* с прогрессированием ОА коленного сустава (ОШ = 0,67). Ассоциация аллеля G rs3771501 гена *TGFA* с ОА на GWAS уровне впервые была установлена E. Zengini с соавторами в европейской популяции [18]. Авторами показано, что данный аллельный вариант rs3771501 является протективным фактором развития ОА (ОШ = 0,94; $p = 1,66 \times 10^{-08}$). В GWAS исследовании C.G. Воег с соавторами установлена связь rs3771501 гена *TGFA* с ОА сус-

тавов руки у европейцев ($p < 5,8 \times 10^{-4}$) [31]. Еще в двух GWAS исследованиях выявлены ассоциации аллельного варианта A rs3771501 гена *TGFA* с ОА в европейской популяции (ОШ = 1,05; $p = 4,27 \times 10^{-16}$) [19] и на смешанных выборках европейцев, азиатов, американцев европейского происхождения (ОШ = 1,04; $p = 4,05 \times 10^{-15}$) [20].

По данным базы генетической информации *GeneCards*, ген *TGFA* кодирует фактор роста, являющегося лигандом для рецептора эпидермального фактора роста, который активирует сигнальный путь для пролиферации, дифференцировки и развития клеток [32]. Известно, что *TGFA* подавляет анаболические и способствует катаболическим процессам в суставном хряще. *TGFA* является мощным стимулятором деградации хряща за счет активации сигнальных путей Rho/ROCK и MEK/ERK [33]. С.Т. Appleton с соавторами установили, что ингибирование сигнального пути *TGFA-CCL2* снижает риск прогрессирования экспериментального посттравматического ОА *in vivo* [34].

Полиморфный маркер rs3771501 гена *TGFA* обладает выраженными регуляторными эффектами: локализован в функционально активном регионе генома, в области ДНК, связанной с гистоновыми белками (*H3K4me1*), маркирующими неактивные энхансеры в клетках хондроцитов, гиппокампе, черной субстанции, височной доле мозга, коре. С помощью онлайн-ресурса *GTEx Portal* выявлено, что аллель G rs3771501 ассоциирован с повышенной экспрессией гена *TGFA* в большеберцовых нервах ($\beta = 0,09$; $p = 1,6 \times 10^{-04}$), в различных отделах головного мозга ($\beta = 0,21-0,31$; $p < 3,1 \times 10^{-06}$).

Таким образом, молекулярно-генетические маркеры rs2820436 и rs2820443 гена *LYPLAL1*, rs3771501 гена *TGFA* связаны как с риском развития ОА, по данным ранее проведенных полногеномных исследований, так и, согласно нашим данным, ассоциированы с прогрессированием ОА коленного сустава у жителей Центрального Черноземья России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках настоящего исследования установлена связь полиморфных маркеров rs2820436 и rs2820443 гена *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA* с прогрессированием ОА коленного сустава у населения Центрального Черноземья России. Аллельный вариант A и генотип A/A rs2820436 гена *LYPLAL1* (ОШ = 1,48-2,53), гаплотип AC гапблока rs2820436-rs2820443 (ОШ = 1,83) являются факторами риска прогрессирования заболевания. Гепотипы C/C rs2820436 гена *LYPLAL1* (ОШ = 0,67) и A/G rs3771501 гена *TGFA* (ОШ = 0,67) имеют протективное значение в прогрессировании ОА коленного сустава.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**Заявленный вклад авторов**

Новаков В.Б. — обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Новакова О.Н. — сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи и написание текста рукописи, этапное и заключительное редактирование рукописи.

Чурносков М.И. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка полученного материала, анализ полученных результатов.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при Медицинском институте ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, протокол № 2 (7) от 02.02.2016 г.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на участие в исследовании и публикацию медицинских данных.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Reynard L.N., Barter M.J. Osteoarthritis year in review 2019: genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(3):275-284. doi: 10.1016/j.joca.2019.11.010.
- Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021;325(6):568-578. doi: 10.1001/jama.2020.22171.
- Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2): 9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. [Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors and progression, clinic, diagnosis, treatment]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology]. 2019;13(2):9-21. (In Russian). doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
- Паникар В.И., Щербань Э.А., Павлова И.А. Комплексная гериатрическая оценка остеоартроза коленных суставов в старческом возрасте. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(1):131-139. doi: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-10. Panikar V.I., Shcherban E.A., Pavlova I.A. [Complex geriatric assessment of osteoarthrosis of knee joints in the senior age]. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy* [Research Results in Biomedicine]. 2019;5(1):131-139. (In Russian). doi: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-10.

DISCLAIMERS**Author contribution**

Novakov V.B. — literature review, text editing.

Novakova O.N. — collection and processing of data and writing the text.

Churnosov M.I. — study design, statistical processing of the obtained data, analysis of the results.

All authors have read and approved the final version of the manuscript of the article. All authors agree to bear responsibility for all aspects of the study to ensure proper consideration and resolution of all possible issues related to the correctness and reliability of any part of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee at the Medical Institute of the Belgorod State National Research University, protocol No. 2 (7), 02.02.2016.

Consent for publication. The authors obtained written consent from patients to participate in the study and publish medical data.

- Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32-39. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39. Galushko E.A., Nasonov E.L. [Prevalence of rheumatic diseases in Russia]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2018;46(1):32-39. (In Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
- Кавалерский Г., Сметанин С., Лычагин А., Мойсов А. Факторы риска развития остеоартроза коленного сустава. *Врач*. 2017;(3):22-24. Kavalersky G., Smetanin S., Lychagin A., Moysov A. [Risk factors for knee osteoarthritis]. *Vrach* [Doctor]. 2017;(3):22-24. (In Russian).
- Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):553-561. doi: 10.14412/1995-4484-2014-553-561. Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. [Risk factors of the knee osteoarthritis progression]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2014;52(5):553-561. (In Russian). doi: 10.14412/1995-4484-2014-553-561.
- Primorac D., Molnar V., Rod E., Jeleč Ž., Čukelj F., Matišić V. et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):854. doi: 10.3390/genes11080854.

9. Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносоев М.И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2021;27(1):112-120. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120. Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. [Risk factors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis (literature review)]. *Genij Orthopedii* [Orthopaedic Genius]. 2021;27(1):112-120. (In Russian). doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120.
10. Valdes A.M., Hart D.J., Jones K.A., Surdulescu G., Swarbrick P., Doyle D.V. et al. Association study of candidate genes for the prevalence and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2497-2507. doi: 10.1002/art.20443.
11. Abd Elazeem M.I., Abdelazeem E.A., Mohamed R.A. Genetic influence of growth and differentiation factor 5 gene polymorphism (+104T/C) on the development of knee osteoarthritis and its association with disease severity. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(2):98-103. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160093.
12. Gok K., Cemeroglu O., Cakirbay H., Gunduz E., Acar M., Cetin E.N. et al. Relationship between cytosine-adenine repeat polymorphism of ADAMTS9 gene and clinical and radiologic severity of knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(4):821-827. doi: 10.1111/1756-185X.12849.
13. Wu X., Kondragunta V., Kornman K.S., Wang H.Y., Duff G.W., Renner J.B. et al. IL-1 receptor antagonist gene as a predictive biomarker of progression of knee osteoarthritis in a population cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(7):930-938. doi: 10.1016/j.joca.2013.04.003.
14. Chen R., Zhang Y., Xu H., Hu H., Chen M., Shuai Z. Val109Asp Polymorphism of the Omentin-1 Gene and Incidence of Knee Osteoarthritis in a Chinese Han Population: A Correlation Analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:5075-5086. doi: 10.2147/DDDT.S340410.
15. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *Русский медицинский журнал*. 2019;4:2-6. Alekseeva L.I. [Update of clinical guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis 2019]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2019;4: 2-6. (In Russian)
16. ArcOGEN Consortium; arcOGEN Collaborators, Zeggini E., Panoutsopoulou K., Southam L., Rayner N.W. et al. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. *Lancet*. 2012;380(9844):815-823. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60681-3.
17. Styrkarsdottir U., Lund S.H., Thorleifsson G., Zink F., Stefansson O.A., Sigurdsson J.K. et al. Meta-analysis of Icelandic and UK data sets identifies missense variants in SMO, IL11, COL11A1 and 13 more new loci associated with osteoarthritis. *Nat Genet*. 2018;50(12):1681-1687. doi: 10.1038/s41588-018-0247-0.
18. Zengini E., Hatzikotoulas K., Tachmazidou I., Steinberg J., Hartwig F.P., Southam L. et al. Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis. *Nat Genet*. 2018;50(4):549-558. doi: 10.1038/s41588-018-0079-y.
19. Tachmazidou I., Hatzikotoulas K., Southam L., Esparza-Gordillo J., Haberland V., Zheng J. et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. *Nat Genet*. 2019;51(2):230-236. doi: 10.1038/s41588-018-0327-1.
20. Boer C.G., Hatzikotoulas K., Southam L., Stefánsdóttir L., Zhang Y., Coutinho de Almeida R. et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell*. 2021;184(18):4784-4818.e17. doi: 10.1016/j.cell.2021.07.038.
21. Полоников А.В., Клёсова Е.Ю., Азарова Ю.Э. Биоинформатические инструменты и интернет-ресурсы для оценки регуляторного потенциала полиморфных локусов, установленных полногеномными ассоциативными исследованиями мультифакториальных заболеваний (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(1): 15-31. doi: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2. Polonikov A.V., Klyosova E.Yu., Azarova I.E. [Bioinformatic tools and internet resources for functional annotation of polymorphic loci detected by genome wide association studies of multifactorial diseases (review)]. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy* [Research Results in Biomedicine]. 2021;7(1):15-31. (In Russian). doi: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2.
22. Gabriel S.B., Schaffner S.F., Nguyen H., Moore J.M., Roy J., Blumenstiel B. et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*. 2002;296(5576): 2225-2229. doi: 10.1126/science.1069424.
23. Che R., Jack J.R., Motsinger-Reif A.A., Brown C.C. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Min*. 2014;7:9. doi: 10.1186/1756-0381-7-9.
24. Gong J., Nishimura K.K., Fernandez-Rhodes L., Haessler J., Bien S., Graff M. et al. Trans-ethnic analysis of metabochip data identifies two new loci associated with BMI. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(3):384-390. doi: 10.1038/ijo.2017.304.
25. Kulkarni K., Karssiens T., Kumar V., Pandit H. Obesity and osteoarthritis. *Maturitas*. 2016;89:22-28. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.04.006.
26. Belluzzi E., El Hadi H., Granzotto M., Rossato M., Ramonda R., Macchi V. et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2017;232(8):1971-1978. doi: 10.1002/jcp.25716.
27. Fernández-Rhodes L., Gong J., Haessler J., Franceschini N., Graff M., Nishimura K.K. et al. Trans-ethnic fine-mapping of genetic loci for body mass index in the diverse ancestral populations of the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) Study reveals evidence for multiple signals at established loci. *Hum Genet*. 2017;136(6):771-800. doi: 10.1007/s00439-017-1787-6.
28. Lundbäck V., Kulyte A., Strawbridge R.J., Ryden M., Arner P., Marcus C. et al. FAM13A and POM121C are candidate genes for fasting insulin: functional follow-up analysis of a genome-wide association study. *Diabetologia*. 2018;61(5):1112-1123. doi: 10.1007/s00125-018-4572-8.
29. Rask-Andersen M., Karlsson T., Ek W.E., Johansson Å. Genome-wide association study of body fat distribution identifies adiposity loci and sex-specific genetic effects. *Nat Commun*. 2019;10(1):339. doi: 10.1038/s41467-018-08000-4.
30. Christakoudi S., Evangelou E., Riboli E., Tsilidis K.K. GWAS of allometric body-shape indices in UK Biobank identifies loci suggesting associations with morphogenesis, organogenesis, adrenal cell renewal and cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):10688. doi: 10.1038/s41598-021-89176-6.

31. Boer C.G., Yau M.S., Rice S.J., Coutinho de Almeida R., Cheung K., Styrkarsdottir U. et al. Genome-wide association of phenotypes based on clustering patterns of hand osteoarthritis identify WNT9A as novel osteoarthritis gene. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(3):367-375. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217834.
32. Stelzer G., Rosen N., Plaschkes I., Zimmerman S., Twik M., Fishilevich S. et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2016;54:1.30.1-1.30.33. doi: 10.1002/cpbi.5.
33. Appleton C.T., Usmani S.E., Mort J.S., Beier F. Rho/ROCK and MEK/ERK activation by transforming growth factor-alpha induces articular cartilage degradation. *Lab Invest.* 2010;90(1):20-30. doi: 10.1038/labinvest.2009.111.
34. Appleton C.T., Usmani S.E., Pest M.A., Pitelka V., Mort J.S., Beier F. Reduction in disease progression by inhibition of transforming growth factor α -CCL2 signaling in experimental posttraumatic osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2691-2701. doi: 10.1002/art.39255.

Сведения об авторах

✉ *Новакова Ольга Николаевна* — канд. биол. наук
 Адрес: Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85
<https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>
 e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

Новаков Виталий Борисович
<https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>
 e-mail: v.novakov@bk.ru

Чурносов Михаил Иванович — д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>
 e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Authors' information

✉ *Olga N. Novakova* — Cand. Sci. (Biol.)
 Address: 85, ul. Pobedy, Belgorod, 308015, Russia
<https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>
 e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

Vitaly B. Novakov
<https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>
 e-mail: v.novakov@bk.ru

Mikhail I. Churnosov — Dr. Sci. (Med.), Professor
<https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>
 e-mail: churnosov@bsu.edu.ru