

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-509>
УДК 616.728.3-018.3-002: 575.174.015.3]-055.1(470.32)

Роль полиморфизма генов-кандидатов в развитии остеоартроза коленного сустава у мужчин Центрального Черноземья России

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

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ «БелГУ»),
308015, Российская Федерация, Белгород, ул. Победы, 85

² Городская больница № 2 г. Белгорода,
308036, Российская Федерация, Белгород, ул. Губкина, 46г

Аннотация

Остеоартроз (ОА) коленного сустава является заболеванием, возникающим в результате взаимодействия множества локальных и системных факторов риска, среди которых важная роль отводится генетическим (наследственным) факторам. Данный недуг поражает как мужчин, так и женщин, однако существуют определенные различия в развитии и прогрессировании заболевания у разных полов.

Цель исследования: изучение ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов с риском развития остеоартроза коленного сустава у мужского населения Центрально-Черноземного региона России.

Материал и методы. Выборка для исследования включала 410 мужчин (208 больных ОА коленного сустава и 202 индивида контрольной группы). Были генотипированы десять полиморфных локусов генов-кандидатов – *rs2820436* и *rs2820443 LYPLAL1*, *rs3771501 TGFA*, *rs11177 GNL3*, *rs6976 GLT8D1*, *rs1060105* и *rs56116847 SBNO1*, *rs6499244 NFAT5*, *rs34195470 WWP2*, *rs143384 GDF5*. Исследование ассоциаций полиморфных генетических локусов с развитием заболевания проводили методом логистической регрессии с учетом ковариат (возраст, ИМТ). Межгенные взаимодействия полиморфизмов, связанные с заболеванием, исследовались методом MB-MDR.

Результаты и обсуждение. Установлено, что девять из десяти полиморфных локусов генов-кандидатов (за исключением *rs6976 GLT8D1*), ассоциированы с формированием ОА коленного сустава у мужчин в составе 4 моделей интерлокусных взаимодействий ($p_{perm} \leq 0,024$). Наибольший вклад в развитие заболевания у мужчин демонстрирует полиморфный локус *rs3771501 TGFA* (входит в три из четырех наиболее значимых моделей ген-генных взаимодействий). Самостоятельные эффекты изучаемых полиморфных локусов генов-кандидатов в развитии ОА коленного сустава у мужчин не выявлены ($p > 0,05$).

Заключение. Полиморфные локусы *rs2820436* и *rs2820443 LYPLAL1*, *rs3771501 TGFA*, *rs11177 GNL3*, *rs1060105* и *rs56116847 SBNO1*, *rs6499244 NFAT5*, *rs34195470 WWP2*, *rs143384 GDF5* вовлечены в развитие ОА коленного сустава у мужчин в составе четырех моделей межгенных взаимодействий. Среди изученных локусов наибольший вклад в подверженность к заболеванию имеет *rs3771501* гена *TGFA*.

Ключевые слова:	остеоартроз коленного сустава; ассоциации; гены-кандидаты; полиморфизм генов; <i>TGFA</i> .
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	исследование проводилось при соблюдении всех этических норм и стандартов, представленных в Хельсинкской декларации.
Для цитирования:	Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Роль полиморфизма генов-кандидатов в развитии остеоартроза коленного сустава у мужчин Центрального Черноземья России. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):81–89. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-509 .

The role of polymorphism of candidate genes in the development of knee osteoarthritis in men of the Central Chernozem region of Russia

V.B. Novakov^{1, 2}, O.N. Novakova¹, M.I. Churnosov¹

¹ Belgorod National Research University,
85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

² City Hospital No. 2 of Belgorod,
46-g, Gubkina str., Belgorod, 308036, Russian Federation

Abstract

Knee osteoarthritis (OA) is a disease resulting from the interaction of many local and systemic risk factors, among which an important role is played by genetic (hereditary) factors. This disease affects both men and women, but there are certain differences in the development and progression of the disease in different sexes.

Aim. To study associations of polymorphic loci of candidate genes with the risk of developing knee OA in the male population of the Central Chernozem region of Russia.

Material and Methods. The study sample included 410 men (208 patients with knee OA and 202 controls). Ten polymorphic loci of candidate genes were genotyped: rs2820436 and rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs6976 *GLT8D1*, rs1060105 and rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5*. The study of associations of polymorphic genetic loci with the development of the disease was carried out by the method of logistic regression, taking into account covariates (age, BMI). The MB-MDR method was used to study intergenic interactions of polymorphisms associated with the disease.

Results and Discussion. It was found that nine out of ten polymorphic loci of candidate genes (with the exception of rs6976 *GLT8D1*) are associated with the formation of knee OA in men in four models of interlocus interactions ($p_{perm} \leq 0.024$). The rs3771501 *TGFA* polymorphic locus (included in three of the four most significant models of gene-gene interactions) demonstrates the greatest contribution to the development of the disease in men. Independent effects of the studied polymorphic loci of candidate genes in the development of knee OA in men have not been identified ($p > 0.05$).

Conclusion. Polymorphic loci rs2820436 and rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs6976 *GLT8D1*, rs1060105 and rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5* involved in the development of knee osteoarthritis in men in four models of intergenic interactions. Among the studied loci, rs3771501 of the *TGFA* gene has the greatest contribution to disease susceptibility.

Keywords:	knee osteoarthritis; associations; candidate genes; gene polymorphism; <i>TGFA</i> .
Funding:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Compliance with ethical standards:	the study was conducted in compliance with all the ethical norms and standards presented in the Declaration of Helsinki.
For citation:	Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. The role of polymorphism of candidate genes in the development of knee osteoarthritis in men of the Central Chernozem region of Russia. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):81–89. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-509 .

Введение

Остеоартроз (ОА) коленного сустава (гонартроз) является многофакторным заболеванием всего сустава, возникновение и прогрессирование которого связано со сложными патофизиологическими процессами, происходящими в хрящевой ткани, синовиальной оболочке, субхондральной кости, связках и мышцах [1]. Распространенность ОА коленных и тазобедренных суставов во всем мире составляет 3 754,2 на 100 тыс. населения [2], особенно высока частота заболевания в старших возрастных группах (старше 65 лет). Данный недуг имеет высокую социально-экономическую значимость, т.к. сни-

жает качество жизни пациентов, может стать причиной нетрудоспособности, связан с высокими материальными затратами на уход и лечение.

Ранее считалось, что ОА является следствием возрастного «износа» суставов. В настоящее время ОА рассматривают как сложное дегенеративное заболевание суставов, возникающее в результате взаимодействия местных и системных факторов риска [3]. Среди системных факторов риска ОА выделяют женский пол, высокий рост, избыточный вес и ожирение, гормональный статус, минеральную плотность кости, дефицит витамина Д [3]. Женщины чаще мужчин страдают ОА, особенно после 50 лет, имеют более тяжелое течение заболевания [4].

Также женщины чаще подвержены эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов по сравнению с мужчинами [5], однако мужской пол имеет большие риски ревизионных операций после артропластики коленного сустава [6]. Причины таких различий в проявлении и развитии ОА коленного сустава у разных полов, скорее всего, имеют многофакторную природу и могут определяться различиями в анатомическом строении суставов у мужчин и женщин, предшествующей травмой, генетическими факторами, гормональным статусом.

Генетические факторы играют важную роль в развитии и прогрессировании ОА [7]. Ряд исследований указывают на различия в ассоциациях отдельных полиморфных генетических маркеров с ОА коленного сустава у мужчин и женщин [8–10]. В результате полногеномных исследований (GWAS) выявлено более 120 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с развитием ОА различных локализаций ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) [7], среди которых более 80 SNP установлены для ОА коленного сустава. Стоит отметить, что молекулярно-генетические исследования ОА коленного сустава на основе GWAS активно проводятся различными научными коллективами, при этом полученные данные в этих исследованиях неоднозначны, нередко противоречивы и имеют низкую воспроизводимость в других популяциях мира.

Цель нашего исследования – анализ вовлеченности GWAS-значимых полиморфных локусов генов-кандидатов в развитие ОА коленного сустава у мужчин Центрально-Черноземного региона России.

Материал и методы

Для исследования была сформирована выборка из 410 лиц мужского пола, среди которых 208 больных ОА коленного сустава и 202 индивида контрольной группы. Выборка формировалась на базе травматологических отделений № 1 и № 2 ОГБУЗ «Городская больница № 2» в период с 2016 по 2018 гг. в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения в группу больных: 1) русская национальность, территория рождения и проживания – Центральное Черноземье РФ; 2) возраст от 40 лет; 3) диагностированный первичный ОА коленного сустава 2–4 стадий; 4) наличие болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) более 40 баллов; 5) наличие добровольного информированного согласия на исследование. В группу контроля включались лица, у которых отсутствовала какая-либо патология опорно-двигательной системы.

Критерии исключения из исследуемых групп: 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-печечной 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.

Исследование проводилось при соблюдении всех этических норм и стандартов, представленных в Хельсинкской декларации.

Диагноз заболевания был установлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению остеоартроза [11]. Рентгенологическую

оценку стадий гонартроза проводили по классификатору J. Kellgren – J. Lawrence. Так 75 пациентов (36,1%) имели ОА коленного сустава 2-й стадии, 93 больных (44,7%) – 3-ю стадию заболевания, у 40 пациентов (19,2%) диагностирована 4 рентгенологическая стадия гонартроза.

У всех мужчин был проведен забор периферической венозной крови, из которой фенол-хлороформным методом выделена ДНК. Молекулярно-генетическое исследование 10 полиморфных локусов генов-кандидатов (rs2820436 и rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs6976 *GLT8D1*, rs1060105 и rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5*) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с использованием TagMap зондов на амплификаторе CFX96 (BioRad, США).

В исследование были включены полиморфные генетические маркеры, которые удовлетворяли следующим критериям: 1) наличие ассоциаций с ОА согласно ранее проведенным GWAS в европейских популяциях (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=osteoarthritis>); 2) значимый регуляторный потенциал по данным онлайн ресурса HaploReg (v.4.1) (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>); 3) частота минорного аллеля изучаемого полиморфизма не менее 5%.

Для описания количественных признаков применяли среднее значение ($\bar{X}$) и стандартное отклонение (SD). Распределение анализируемых количественных показателей (возраст, рост, ИМТ) не соответствовало закону нормального распределения ($p < 0,05$), поэтому для их сравнения использовали критерий Манна – Уитни. Для исследования ассоциаций изучаемых SNP с риском развития ОА коленного сустава у мужчин применяли логистический регрессионный анализ в рамках четырех генетических моделей (аллельной, аддитивной, рецессивной и доминантной) в пакете PLINK с учетом ковариат: возраста и ИМТ [12]. Оценку характера ассоциаций проводили с помощью отношения шансов (OR) и его 95% доверительного интервала (95% CI OR). Межгенные взаимодействия полиморфизмов, связанные с заболеванием, исследовались методом MB-MDR. Пороговым уровнем статистической значимости считали $p = 0,05$.

Для всех локусов в изучаемых группах больных и контроля нами проведена оценка соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому согласно закономерности Харди – Вайнберга (HWE), статистически значимым соответствие считали при $p_{HWE} \leq 0,05$. Для исследования ассоциаций изучаемых SNP с риском развития ОА коленного сустава у мужчин применяли логистический регрессионный анализ в рамках четырех генетических моделей (аллельной, аддитивной, рецессивной и доминантной) в программе PLINK с учетом ковариат – возраст, ИМТ. С помощью отношения шансов (OR) и его 95% доверительного интервала (95% CI) проводили оценку характера ассоциаций изучаемых полиморфизмов генов-кандидатов с развитием ОА коленного сустава с коррекцией на множественные сравнения (применяли адаптивный пермутационный тест). Статистически значимыми считали ассоциации при $p_{perm} \leq 0,05$.

С помощью метода MB-MDR нами изучены интерлокусные взаимодействия изучаемых полиморфизмов генов-кандидатов, ассоциированные с развитием гонартроза (тестировались двух-, трех- и четырехлокусных модели с учетом ковариат) [13]. Рассматривались наиболее значимые модели ген-генных взаимодействий с

максимальными статистиками Вальда (WL). Выполняли коррекцию на множественные сравнения стандартными пермутационными процедурами (1000 пермутаций).

Выполнена кросс-валидация значимых моделей, ассоциированных с развитием ОА коленного сустава. Для этого использовалась модификация MDR – метод Generalized MDR (GMDR) (<http://www.ssg.uab.edu/gmdr>), реализованный в программном обеспечении GMDR (software Beta 0.9) (<http://sourceforge.net/projects/gmdr>). Проводился расчет показателей согласованности (CVC), точности предсказания (Testing Balanced Accuracy), чувствительности (S_e) и специфичности (S_p) моделей с учетом коррекции на ковариаты. Коррекцию на множественные сравнения проводили с помощью пермутационного теста в Perl script ("perl GMDR_permutatin.pl") программного обеспечения GMDR (software Beta 0.9). Выполнялось 1000 пермутаций при 10 кросс-валидациях, что обеспечивает уровень статистической значимости валидированной модели не менее $p_{perm} < 0,01$. Пермутационный тест проводили с учетом ковариат.

С применением современных биоинформатических ресурсов HaploReg v4.1 (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) и GTExportal (<https://gtexportal.org/home/>) для полиморфных генетических маркеров, показавших значимые ассоциации с развитием гонартроза, проводилась оценка функциональных эффектов в организме: изучался регуляторный потенциал, связь с уровнем экспрессии и альтернативным сплайсингом генов (eQTL/sQTL-эффекты).

Результаты

Основные характеристики изучаемых групп пациентов и контроля представлены в таблице 1. Данные группы были сопоставимы по возрасту, росту ($p > 0,05$). Однако группа больных мужчин статистически значимо имела более высокий средний ИМТ (в 1,14 раза) по сравнению с популяционным контролем ($p < 0,001$).

Таблица 1. Характеристики групп больных и контроля, X (SD)

Table 1. Characteristics of groups of patients and controls, X (SD)

Показатели	Больные, n = 208	Контрольная группа, n = 202	p
Возраст, лет	51,78(5,86)	53,10(6,64)	0,08
Рост, см	175,25(6,59)	174,89(6,33)	0,45
ИМТ, кг/м ²	29,33(4,36)	25,62(3,37)	< 0,001

Примечание: X – среднее значение, SD – стандартное отклонение, ИМТ – индекс массы тела, p – уровень статистической значимости.

При изучении распределения генотипов рассматриваемых полиморфных маркеров (rs2820436 и rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs6976 *GLT8D1*, rs1060105 *SBNO1*, rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5*) установлено, что практически для всех локусов как в группе больных, так и в контроле, эмпирическое распределение генотипов соответствовало теоретически ожидаемому в рамках равновесия HWE ($p > 0,05$) (табл. 2). Исключением стал полиморфный локус rs3771501 гена *TGFA*, для которого в группе контроля установлено отклонение от закономерности Харди–Вайнберга за счет уменьшения наблюдаемой гетерозиготности по сравнению с ожидаемой ($H_o = 0,411$, $H_e = 0,488$, $P_{HWE} = 0,030$). Однако с учетом коррекции на множественные сравнения эти различия были не значимы (вводилась поправка Бонферрони на множественные сравнения, которую находили путем деления исходного уровня значимости p_{HWE} на число исследованных локусов $n = 10$; с учетом вышесказанного различия считались значимыми, если $p_{HWE-bonf} < 0,005$).

При проведении логистического анализа (тестировались четыре генетические модели – аллельная, аддитивная, доминантная, рецессивная) статистически значимых связей с развитием гонартроза у мужчин выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 3).

Далее с использованием метода MB-MDR были установлены 4 модели интерлокусных взаимодействий SNP генов-кандидатов, ассоциированные с ОА коленного сустава у мужчин на двух уровнях: две – трехлокусные ($p_{perm} \leq 0,024$) и две – четырехлокусные ($p_{perm} < 0,001$) (табл. 4). Девять из десяти изучаемых полиморфных локусов (за исключением rs6976 гена *GLT8D1*) оказались вовлечены в формирование всех четырех моделей. Полиморфный локус rs3771901 гена *TGFA* входит в три модели из четырех. Для четырехлокусной модели rs34195470 *WWP2* × rs1060105 *SBNO1* × rs3771501 *TGFA* × rs2820443 *LYPLAL1* зафиксированы наибольшие статистики Вальда ($WL = 28,05$).

На следующем этапе работы нами выполнена кросс-валидация значимых моделей, ассоциированных с развитием ОА коленного сустава (табл. 5). Показатели кросс-валидации у всех этих моделей составляют 100% (CVC=10/10, $p_{perm} < 0,01$), точность моделей (Test. Bal. Acc.) – 52,97–55,57%, чувствительность (S_e) и специфичность (S_p) наиболее лучших моделей достигает 69,23% и 74,75% соответственно.

Ассоциации отдельных комбинаций генотипов с развитием ОА коленного сустава в рамках 4 значимых моделей SNP × SNP взаимодействий представлены в таблице 6.

Таблица 2. Данные о распределении генотипов и аллелей в изучаемых группах

Table 2. Data on the distribution of genotypes and alleles in the studied groups

SNP	Ген	Минорный аллель	Частый аллель	Частота минорного аллеля	Число изученных хромосом	Распределение генотипов*	H_o	H_e	P_{HWE}
Больные ОА коленного сустава									
rs2820436	<i>LYPLAL1</i>	A	C	0,293	416	17/88/103	0,423	0,415	0,868
rs2820443	<i>LYPLAL1</i>	C	T	0,255	416	14/78/116	0,375	0,380	0,856
rs3771501	<i>TGFA</i>	A	G	0,440	414	39/104/64	0,502	0,493	0,888
rs11177	<i>GNL3</i>	A	G	0,466	416	48/98/62	0,471	0,498	0,486
rs6976	<i>GLT8D1</i>	T	C	0,478	406	48/98/57	0,483	0,499	0,673
rs1060105	<i>SBNO1</i>	T	C	0,197	416	6/70/132	0,337	0,317	0,510
rs56116847	<i>SBNO1</i>	A	G	0,341	416	26/90/92	0,433	0,450	0,643

Окончание табл. 2
End of table 2

SNP	Ген	Минорный аллель	Частый аллель	Частота минорного аллеля	Число изученных хромосом	Распределение генотипов*	H _o	H _e	P _{HWE}
rs6499244	NFAT5	A	T	0,459	414	44/102/61	0,493	0,497	0,890
rs34195470	WWP2	A	G	0,461	414	44/103/60	0,498	0,497	1,000
rs143384	GDF5	G	A	0,466	416	47/100/61	0,481	0,498	0,676
Контрольная группа									
rs2820436	LYPLAL1	A	C	0,282	404	18/78/106	0,386	0,405	0,491
rs2820443	LYPLAL1	C	T	0,235	400	16/62/122	0,310	0,360	0,051
rs3771501	TGFA	A	G	0,423	404	44/83/75	0,411	0,488	0,030
rs11177	GNL3	A	G	0,458	404	45/95/62	0,470	0,497	0,479
rs6976	GLT8D1	T	C	0,462	396	45/93/60	0,470	0,497	0,475
rs1060105	SBNO1	T	C	0,188	404	8/60/134	0,297	0,306	0,649
rs56116847	SBNO1	A	G	0,376	402	31/89/81	0,443	0,469	0,453
rs6499244	NFAT5	A	T	0,433	404	39/97/66	0,480	0,491	0,775
rs34195470	WWP2	A	G	0,468	404	43/103/56	0,510	0,498	0,779
rs143384	GDF5	G	A	0,428	404	33/107/62	0,530	0,490	0,314

Примечание: * – число гомозигот по минорному аллелю / гетерозигот / гомозигот по частому аллелю, SNP – однонуклеотидный полиморфизм, H_o – наблюдаемая гетерозиготность, H_e – ожидаемая гетерозиготность, P_{HWE} – уровень значимости критерия χ^2 Пирсона при проверке гипотезы на соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при соблюдении равновесия Харди – Вайнберга.

Таблица 3. Ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием остеоартроза коленного сустава у мужчин

Table 3. Associations of polymorphic loci of candidate genes with the development of knee osteoarthritis in men

SNP	Ген	Редкий аллель	n	Аллельная модель				Аддитивная модель				Доминантная модель				Рецессивная модель			
				OR	95%CI		P	OR	95%CI		P	OR	95%CI		P	OR	95%CI		P
					L95	U95			L95	U95			L95	U95			L95	U95	
rs2820436	LYPLAL1	A	410	1,06	0,78	1,43	0,726	1,10	0,76	1,60	0,605	1,22	0,76	1,96	0,422	0,90	0,38	2,11	0,803
rs2820443	LYPLAL1	C	408	1,01	0,81	1,53	0,511	1,04	0,71	1,52	0,829	1,09	0,67	1,78	0,722	0,93	0,38	2,32	0,885
rs3771501	TGFA	A	409	1,07	0,81	1,41	0,637	1,00	0,72	1,39	0,994	1,17	0,70	1,93	0,555	0,82	0,45	1,47	0,504
rs11177	GNL3	A	410	1,03	0,79	1,36	0,809	0,97	0,70	1,34	0,847	0,93	0,56	1,55	0,784	0,99	0,56	1,77	0,976
rs6976	GLT8D1	T	401	1,07	0,81	1,41	0,656	1,03	0,74	1,44	0,869	0,99	0,59	1,69	0,984	1,10	0,61	1,97	0,757
rs1060105	SBNO1	T	410	1,06	0,75	1,05	0,744	1,14	0,74	1,75	0,551	1,20	0,72	1,98	0,483	0,99	0,28	3,58	0,992
rs56116847	SBNO1	A	409	0,86	0,65	1,15	0,307	0,82	0,58	1,17	0,274	0,79	0,48	1,28	0,332	0,75	0,36	1,54	0,428
rs6499244	NFAT5	A	409	1,11	0,84	1,46	0,459	1,25	0,89	1,76	0,195	1,28	0,76	2,15	0,355	1,44	0,80	2,61	0,224
rs34195470	WWP2	A	409	0,97	0,74	1,28	0,853	1,16	0,82	1,63	0,413	1,21	0,71	2,06	0,490	1,21	0,67	2,20	0,524
rs143384	GDF5	G	410	1,17	0,89	1,54	0,272	1,09	0,78	1,54	0,606	1,04	0,62	1,74	0,883	1,26	0,69	2,30	0,455

Примечание: Результаты получены с учетом коррекции на ковариаты. SNP – однонуклеотидный полиморфизм, n – численность выборки, OR – отношение шансов, 95%CI – 95% доверительный интервал, P – уровень статистической значимости.

Таблица 4. Значимые модели интерлокусных взаимодействий генов-кандидатов, ассоциированных с развитием остеоартроза коленного сустава у мужчин

Table 4. The significant models of interlocus interactions of candidate genes associated with the development of knee osteoarthritis in men

N	Модели SNP × SNP взаимодействий	NH	beta H	WH	NL	beta L	WL	p _{perm}
Трехлокусные модели (p < 7,2×10 ⁻⁰⁵)								
1	rs143384 GDF5 × rs3771501 TGFA × rs2820436 LYPLAL1	4	1,498	18,22	2	–0,994	10,63	0,006
2	rs6499244 NFAT5 × rs56116847 SBNO1 × rs11177 GNL3	2	1,262	10,78	2	–1,577	15,77	0,024
Четырехлокусные модели (p < 1,2×10 ⁻⁰⁷)								
1	rs34195470 WWP2 × rs1060105 SBNO1 × rs3771501 TGFA × rs2820443 LYPLAL1	1	2,472	5,44	5	–1,490	28,05	< 0,001
2	rs6499244 NFAT5 × rs34195470 WWP2 × rs3771501 TGFA × rs2820443 LYPLAL1	2	1,258	9,58	5	–1,477	26,25	< 0,001

Примечание: Результаты получены методом MB-MDR с учетом коррекции на ковариаты, NH – количество значимых сочетаний генотипов, ассоциированных с повышенным риском развития ОА коленного сустава, beta H – коэффициенты логистической регрессии для рискованных сочетаний генотипов, WH – статистики Вальда для рискованных сочетаний генотипов, NL – число значимых сочетаний генотипов, ассоциированных с низким риском развития заболевания, beta L – коэффициенты логистической регрессии для протективных сочетаний генотипов, WL – статистики Вальда для протективных сочетаний генотипов, p_{perm} – уровень значимости моделей после проведенного пермутационного теста (выполнено 1000 пермутаций) с учетом коррекции на ковариаты.

Наиболее значимые ассоциации с развитием ОА коленного сустава имеют комбинации генотипов: rs6499244TT NFAT5 × rs56116847 AG SBNO1 × rs11177 AG GNL3 (beta = –1,76, p = 0,0005), rs143384 AG GDF5 × rs3771501 GG TGFA × rs2820436 CC LYPLAL1

(beta = –0,98, p = 0,011), rs34195470 AG WWP2 × rs1060105 CT SBNO1 × rs3771501 AG TGFA × rs2820443 CT LYPLAL1 (beta = –1,68, p = 0,012). Стоит отметить, что данные комбинации генотипов определяют низкий риск развития заболевания.

Таблица 5. Показатели кросс-валидации значимых моделей SNP x SNP взаимодействий, ассоциированных с развитием остеоартроза коленного сустава у мужчин

Table 5. Cross-validation rates of significant models of SNP x SNP interactions associated with the development of knee osteoarthritis in men

N	Модели SNP x SNP взаимодействий	OR (95%CI)	Test. Bal. Acc.	S _e	S _p	CVC
Трехлокусные модели						
1	rs143384 <i>GDF5</i> × rs3771501 <i>TGFA</i> × rs2820436 <i>LYPLAL1</i>	2,72 (1,81–4,09)	52,97	52,88	70,79	10/10
2	rs6499244 <i>NFAT5</i> × rs56116847 <i>SBNO1</i> × rs11177 <i>GNL3</i>	2,93 (1,95–4,39)	55,16	58,17	67,82	10/10
Четырехлокусные модели						
1	rs34195470 <i>WWP2</i> × rs1060105 <i>SBNO1</i> × rs3771501 <i>TGFA</i> × rs2820443 <i>LYPLAL1</i>	4,37 (2,87–6,56)	55,57	69,23	65,84	10/10
2	rs6499244 <i>NFAT5</i> × rs34195470 <i>WWP2</i> × rs3771501 <i>TGFA</i> × rs2820443 <i>LYPLAL1</i>	4,55 (2,98–6,93)	55,15	60,58	74,75	10/10

Примечание: Результаты получены методом GMDR с учетом коррекции на ковариаты, OR (95%CI) – отношение шансов с 95% доверительным интервалом, *p* – уровень значимости модели, Test. Bal. Acc. – точность предсказания модели, S_e – чувствительность модели, S_p – специфичность модели, CVC – воспроизводимость моделей (составила 100%).

Таблица 6. Ассоциации комбинаций генотипов с остеоартрозом коленного сустава

Table 6. Associations of genotype combinations with knee osteoarthritis

N Модели	N комби- нации	Комбинации генотипов	Количество индивидов с данной комбинацией		beta	P	Риск
			Больные, n (%)	Контроль, n (%)			
Трехлокусные модели							
1	1	AG rs143384 × GG rs3771501 × CC rs2820436	11(5,29)	26(12,87)	−0,98	0,011	L
	2	GG rs143384 × GG rs3771501 × CC rs2820436	10(4,81)	3(1,49)	1,41	0,037	H
	3	AA rs143384 × AG rs3771501 × AC rs2820436	16(7,69)	5(2,48)	1,25	0,019	H
2	4	TT rs6499244 × GG rs56116847 × AG rs11177	18(8,65)	6(2,97)	1,19	0,014	H
	5	TT rs6499244 × AG rs56116847 × AG rs11177	5(2,40)	23(11,39)	−1,76	0,0005	L
	6	AA rs6499244 × AG rs56116847 × AG rs11177	12(5,77)	4(1,98)	1,22	0,040	H
Четырехлокусные модели							
1	1	AA rs34195470 × CC rs1060105 × GG rs3771501 × TT rs2820443	2(0,96)	14(6,93)	−1,88	0,015	L
	2	GG rs34195470 × CC rs1060105 × AA rs3771501 × CC rs2820443	1(0,48)	6(2,97)	−2,43	0,025	L
	3	AG rs34195470 × CC rs1060105 × GG rs3771501 × TT rs2820443	1(0,48)	10(4,95)	−2,47	0,020	H
	4	AG rs34195470 × CT rs1060105 × AG rs3771501 × CT rs2820443	3(1,44)	11(5,45)	−1,68	0,012	L
2	5	AA rs6499244 × AG rs34195470 × GG rs3771501 × TT rs2820443	1(0,48)	11(5,45)	−2,26	0,033	L
	6	AT rs6499244 × GG rs34195470 × GG rs3771501 × TT rs2820443	3(1,44)	14(6,93)	−1,51	0,022	L
	7	AT rs6499244 × AG rs34195470 × GG rs3771501 × CT rs2820443	12(5,76)	2(0,99)	1,86	0,017	H
	8	AT rs6499244 × AG rs34195470 × AG rs3771501 × CT rs2820443	9(4,33)	16(7,92)	−0,95	0,032	L

Примечание: Результаты получены методом MB-MDR с учетом коррекции на ковариаты, beta – коэффициент логистической регрессии для сочетаний генотипов, *p* – уровень значимости, H – высокий риск, L – низкий риск.

Обсуждение

В нашей работе выявлено, что девять из десяти полиморфных генетических маркеров (rs2820436 и rs2820443 *LYPLAL1*, rs3771501 *TGFA*, rs11177 *GNL3*, rs1060105 *SBNO1*, rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5*) связаны с развитием ОА коленного сустава у мужского населения Центрального Черноземья России в рамках четырех моделей SNP × SNP взаимодействий. Наиболее выраженное значение в развитии ОА коленного сустава среди изученных полиморфных маркеров имеет локус rs3771501 гена *TGFA* (входит в три модели из четырех). Самостоятельные эффекты изучаемых полиморфных локусов в развитии заболевания у мужчин, как в ранее проведенных GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=osteoarthritis>), нами не выявлены, что, возможно, связано, во-первых, с этно-территориальными особенностями изучаемой популяции, во-вторых, с малочисленностью изучаемой выборки (рассматриваемые полиморфные генетические маркеры в GWAS выявлены на выборках из нескольких десятков-сотен тысяч человек).

Связь полиморфного генетического маркера rs3771501 гена *TGFA* с развитием ОА была выявлена в

четырёх GWAS [14–17]. В полногеномном исследовании E. Zengini и соавт. (2018) установлено, что аллельный вариант G rs3771501 является протективным в развитии ОА у европейцев ($OR = 0,94$, $p = 1,66 \times 10^{-08}$) [14]. Аналогичные данные описаны в исследовании I. Tachmazidou и соавт. (2019), в котором также показано протективное значение данного аллеля в развитии ОА ($OR = 0,96$, $p = 4,27 \times 10^{-16}$) [16]. В работе U. Styrkarsdottir и соавт. (2019) установлено, что аллель G rs3771501 является протективным для ОА тазобедренного сустава у европеоидов ($OR = 0,93$, $p = 1,7 \times 10^{-08}$) [15]. В самом крупном на сегодняшний день полногеномном исследовании ОА C.G. Voeg и соавт. (2021), включающем более 800 тыс. больных ОА, выявлена связь противоположного аллеля A rs3771501 гена *TGFA* с развитием ОА на смешанных выборках европейцев и азиатов, причем данный аллель являлся рискованным для ОА ($OR = 1,04$, $p = 4,05 \times 10^{-15}$) [17].

Стоит отметить, что полиморфный локус rs3771501 гена *TGFA* обладает выраженными функциональными эффектами в организме. Согласно онлайн ресурсам HaploReg v4.1 и GTExportal полиморфный локус rs3771501 гена *TGFA* и 24 SNP, сильно сцепленные с ним ($r^2 \geq 0,8$, $D' \geq 0,8$), являются функционально значимыми, т.е. обладают значительным регуляторным потенциалом,

связаны с уровнем экспрессии (eQTL) генов в различных тканях и органах, в том числе вовлеченных в патогенез ОА. Данный локус находится в интронном участке гена *TGFA*, в эволюционно-консервативном регионе; в области ДНК, связанной с гистоновыми белками, маркирующими энхансеры в культивированных клетках хондроцитов, полученных из мезенхимальных стволовых клеток (Epigenome ID: E049, Mnemonic: STRM.CHON.MRW.DR.MSC), гипокампе (Epigenome ID: E071, Mnemonic: BRN.HIPP.MID), черной субстанции (Epigenome ID: E074, Mnemonic: BRN.SUB.NIG), височной доле (Epigenome ID: E072, Mnemonic: BRN.INF.TMP), коре (Epigenome ID: E073, BRN.DL.PRFRNTL.CRTX); регионе ДНК, связанной с гистоновыми белками (H3K9ac), маркирующими активные промоторные участки в клетках переднего мозга (Epigenome ID: E068, Mnemonic BRN.ANT.CAUD).

Используя данные GTEx portal, *in silico* нами установлено, что rs3771501 и все 24 сцепленные с ним SNP связаны с уровнем экспрессии гена *TGFA* в большеберцовых нервах, различных отделах мозга (кора, базальные ганглии, мозжечок, гипоталамус), причем аллель G rs3771501 определяет высокий уровень экспрессии гена трансформирующего фактора роста альфа в этих тканях ($\beta > 0$).

Материалы генетической базы данных GeneCards (<https://www.genecards.org/>) свидетельствуют о том, что ген трансформирующего фактора роста альфа (Transforming Growth Factor Alpha) кодирует фактор роста (ФР), который является лигандом для рецептора эпидермального ФР, активирующего сигнальный путь для пролиферации, дифференцировки и развития клеток. *TGFA* снижает анаболические и способствует катаболическим процессам в суставном хряще [18], может приводить к дегенерации хрящевой ткани за счет активации сигнальных путей Rho/ROCK и MEK/ERK. Уровни *TGFA* в синовиальной жидкости положительно коррелируют с болью при ОА коленного сустава [19].

В работе G. Cui и соавт. (2020) установлено, что уровень *TGFA* в периферической крови у пациентов с ОА коленного сустава выше, чем в контрольной группе ($p = 8,15 \times 10^{-13}$) [20]. В исследовании S.E. Usmani и соавт. (2012) при ингибировании *TGFA* у мышей отмечалась задержка развития кости, в частности превращение гипертрофированного хряща в истинную кость [21]. Сохранение гипертрофической зоны пластинки роста, по-видимому, связано со снижением экспрессии MMP13 и RANKL в гипертрофированных хондроцитах.

Следует отметить, что полученные нами *in silico* с использованием онлайн базы GTEx portal данные о связи аллеля G rs3771501 с более высокой продукцией гена *TGFA* в некоторых органах и тканях не согласуются с имеющимися к настоящему времени литературными данными, с одной стороны, о протективной роли аллеля G rs3771501 в развитии ОА (результаты ранее проведенных GWAS [14–17]), с другой стороны, с «негативными» эффектами *TGFA* при развитии ОА коленного сустава (уровень *TGFA* повышен в очаге поражения у пациентов с данным заболеванием [18, 22]).

Среди возможных причин таких «несстыковок» могут быть следующие. Во-первых, то, что среди тканей, для которых показаны *in silico* эффекты (ткани мозга, большеберцовые нервы, семенники), отсутствуют те, которые

вовлечены в этиопатогенез ОА. А согласно современным представлениям именно высокие концентрации *TGFA* в тканях сустава (но не в других различных органах организма!) являются неблагоприятными для развития заболевания, так как приводят к дегенерации хряща, задержке развития кости [18, 21].

Во-вторых, повышенная экспрессия гена *TGFA* в органах центральной и периферической нервной системы (кора, гипоталамус, базальные ганглии, большеберцовые нервы), связанная с аллелем G rs3771501 и выявленная нами *in silico*, может иметь место, но дальнейшие патогенетические пути реализации фенотипических эффектов при ОА этого «феномена», на настоящий момент времени не понятны и нуждаются в дальнейших исследованиях. При этом в настоящее время не вызывает сомнений факт вовлеченности нервной системы в патофизиологию ОА коленного сустава и в том числе в процессы ремоделирования кости, формирования болевого синдрома и др. [23–25].

В-третьих, очевидна необходимость экспериментальных подтверждений функциональных эффектов полиморфизмов генов-кандидатов (и в том числе rs3771501), значимых для ОА, и в первую очередь в органе мишени – коленном суставе. В-четвертых, полученные нами данные об ассоциациях отдельных комбинаций генотипов с ОА коленного сустава в рамках моделей межгенных взаимодействий также не однозначны по данному локусу: так генотипы GG и AG rs3771501 гена *TGFA* входит в состав комбинаций генотипов как с высоким риском развития заболевания (AA rs143384 × AG rs3771501 × AC rs2820436; GG rs143384 × GG rs3771501 × CC rs2820436 и др.), так и низким (AG rs143384 × GG rs3771501 × CC rs2820436; AG rs34195470 × CT rs1060105 × AG rs3771501 × CT rs2820443 и др.). Неоднозначность этих данных, по-видимому, связана с более сложными механизмами межгенных и гено-средовых взаимодействий, нежели просто с эффектами отдельных аллелей в этих межгенных взаимодействиях.

Данное исследование являлось пилотным, результаты получены на ограниченной по численности выборке из 410 мужчин (208 больных ОА коленного сустава и 202 индивида контроля). Наличие данного ограничения в нашем исследовании, по-видимому, и не позволило выявить главные эффекты изучаемых полиморфизмов генов-кандидатов в развитии заболевания у мужчин, а только в составе межгенных взаимодействий. Поэтому полученные данные можно считать предварительными, требующими дополнительного подтверждения на более многочисленных выборках как в исследуемой популяции Центрального Черноземья России, так и в других популяциях.

Заключение

Интерлокусные взаимодействия девяти полиморфизмов генов-кандидатов связаны с развитием ОА коленного сустава у мужского населения Центрального Черноземья России. Среди изученных локусов наиболее выраженное значение в развитии заболевания имеет rs3771501 гена *TGFA* (входит в три из четырех значимых моделей SNP×SNP взаимодействий). Самостоятельные эффекты изучаемых полиморфизмов в развитии ОА коленного сустава у мужчин не выявлены.

Литература/ References

1. Rezuş E., Burlui A., Cardoneanu A., Macovei L.A., Tamba B.I., Rezuş C. From pathogenesis to therapy in knee osteoarthritis: bench-to-bedside. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2697. DOI: 10.3390/ijms22052697.
2. Safiri S., Kolahi A.A., Smith E., Hill C., Bettampadi D., Mansournia M.A. et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79(6):819–828. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
3. Abramoff B., Caldera F.E. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med. Clin. North. Am.* 2020;104(2):293–311. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.
4. Litwic A., Edwards M.H., Dennison E.M., Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br. Med. Bull.* 2013;105:185–199. DOI: 10.1093/bmb/ldso38.
5. Maradit Kremers H., Larson D.R., Crowson C.S., Kremers W.K., Washington R.E., Steiner C.A. et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2015;97(17):1386–1397. DOI: 10.2106/JBJS.N.01141.
6. Santaguida P.L., Hawker G.A., Hudak P.L., Glazier R., Mahomed N.N., Kreder H.J. et al. Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review. *Can. J. Surg.* 2008;51(6):428–436. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2592576/> (19.08.2024).
7. Aubourg G., Rice S.J., Bruce-Wootton P., Loughlin J. Genetics of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(5):636–649. DOI: 10.1016/j.joca.2021.03.002.
8. Valdes A.M., Loughlin J., Oene M.V., Chapman K., Surdulescu G.L., Doherty M. 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. DOI: 10.1002/art.22301.
9. García-Ibarbia C., Pérez-Castrillón J.L., Ortiz F., Velasco J., Zarrabeitia M.T., Sumillera M. et al. Wnt-related genes and large-joint osteoarthritis: association study and replication. *Rheumatol. Int.* 2013;33(11):2875–2880. DOI: 10.1007/s00296-013-2821-1.
10. Moghimi N., Nasser S., Ghafouri F., Jalili A. Frequency of Growth Differentiation Factor 5 rs143383 and asporin D-repeat polymorphisms in patients with hand and knee osteoarthritis in Kurdistan province, Iran. *Int. J. Rheum. Dis.* 2021;24(5):694–700. DOI: 10.1111/1756-185X.14097.
11. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *Русский медицинский журнал.* 2019;4:2–6.
12. Алексеева Л.И. Update of clinical guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis 2019. *Russian Medical Journal.* 2019;4:2–6. (In Russ.).
13. Головченко И.О. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2023;9(1):5–21.
14. Golovchenko I.O. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine.* 2023;9(1):5–21. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1.
15. Пономаренко И.В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и ген-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):4–21.
16. Ponomarenko I.V. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(1):4–21. (In Russ.). DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1.
17. 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.
18. Styrkarsdóttir U., Stefansson O.A., Gunnarsdóttir K., Thorleifsson G., Lund S.H., Stefansson L. et al. GWAS of bone size yields twelve loci that also affect height, BMD, osteoarthritis or fractures. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2054. DOI: 10.1038/s41467-019-09860-0.
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. Appleton C.T., Usmani S.E., Bernier S.M., Aigner T., Beier F. Transforming growth factor alpha suppression of articular chondrocyte phenotype and Sox9 expression in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(11):3693–3705. DOI: 10.1002/art.22968.
22. Orita S., Koshi T., Mitsuka T., Miyagi M., Inoue G., Arai G. et al. Associations between proinflammatory cytokines in the synovial fluid and radiographic grading and pain-related scores in 47 consecutive patients with osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:144. DOI: 10.1186/1471-2474-12-144.
23. Cui G., Liu D., Wei R., Wu J., Liu R., Wang K. Association of rs2862851 in TGFA gene with peripheral TGFA levels and the severity of knee osteoarthritis in the Han Chinese Population. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2020;24(12):771–776. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0119.
24. Usmani S.E., Pest M.A., Kim G., Ohora S.N., Qin L., Beier F. Transforming growth factor alpha controls the transition from hypertrophic cartilage to bone during endochondral bone growth. *Bone.* 2012;51(1):131–141. DOI: 10.1016/j.bone.2012.04.012.
25. 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 Rheum.* 2015;67(10):2691–2701. DOI: 10.1002/art.39255.
26. Пилипович А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты. *Российский медицинский журнал.* 2016;7:464–468.
27. Pilipovich A.A. Osteoarthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. *Russian Medical Journal.* 2016;7:464–468. (In Russ.).
28. Лычкова А.Э., Широкова Л.Ю., Крюкова Е.В. Нейроэндокринная регуляция костного метаболизма при остеоартрозе крупных суставов (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2015;3:108–115.
29. Lychkova A.E., Shirokova L.Yu., Kryukova E.V. Neuroendocrine regulation of bone metabolism in osteoarthritis of large joints (review). *Traumatology and Orthopedics in Russia.* 2015;21(3):108–115. (In Russ.). URL: <https://journal.rniio.org/jour/article/view/151/149> (19.08.2024).
30. Филимонова О.Г. Нейропатический компонент боли у больных остеоартритом. *Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2022;6(3):113–119.
31. Filimonova O.G. Neuropathic component of pain in patients with osteoarthritis. *Russian Medical Journal. Medical Review.* 2022;6(3):113–119. (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-113-119.

Информация о вкладе авторов

Новаков В.Б. – литературный обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Новакова О.Н. – сбор и обработка материала, литературный 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 внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Novakov V.B. – literary review of publications on the topic of the article, editing.

Novakova O.N. – collection and processing of material, literary review of publications on the topic of the article and writing the text of the manuscript, stage and final editing of the manuscript.

Churnosov M.I. – development of the study design, statistical processing of the obtained material, analysis of the results.

All authors significantly contributed to preparing the article and approved the final version of the manuscript for publication.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Сведения об авторах

Новаков Виталий Борисович, врач травматолог-ортопед, ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода»; аспирант, медицинский институт, НИУ БелГУ, Белгород, <http://orcid.org/0000-0001-5337-2156>.

E-mail: v.novakov@bk.ru.

Новакова Ольга Николаевна, канд. биол. наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, НИУ БелГУ, Белгород, <http://orcid.org/0000-0003-2700-1284>.

E-mail: litovkina@bsu.edu.ru.

Чурносов Михаил Иванович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, медицинский институт, НИУ БелГУ, Белгород, <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

E-mail: churnosov@bsu.edu.ru.



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

Поступила 02.12.2022;
рецензия получена 21.03.2023;
принята к публикации 04.04.2023.

Information about the authors

Vitaly B. Novakov, Graduate Student, Belgorod National Research University; Orthopaedic Surgeon, City Hospital No 2 of Belgorod, <http://orcid.org/0000-0001-5337-2156>.

E-mail: v.novakov@bk.ru.

Olga N. Novakova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, <http://orcid.org/0000-0003-2700-1284>.

E-mail: litovkina@bsu.edu.ru.

Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Biological Disciplines of the Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

E-mail: churnosov@bsu.edu.ru.



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

Received 02.12.2022;
review received 21.03.2023;
accepted for publication 04.04.2023.