

4. Shen P., Levine E.A., Hall J., Case D., Russell G., Fleming R., McQuellon R., Geisinger K.R., Loggie B.W. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg.* 2003 Jan; 138 (1): 26-33.

5. PJM van der Vaart, N van der Vange, FAN Zoetm ulder et al. Intra-peritoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: Pharmacokinetics and cisplatin-DNA adducts formation in patients and ovarian cancer lines. *Eur J Cancer* 1998; 34 (1): 148-154.

Надійшла 22.06.2017

УДК 616.728.3-007.24-005.2-053.87-097

Н. М. Богдан

## ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ У ЖІНОК В МЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.728.3-007.24-005.2-053.87-097

Н. М. Богдан

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Представлен анализ генетических аспектов развития остеоартроза коленных суставов у женщин в менопаузальном периоде по сравнению со здоровыми женщинами. К исследованию в динамике привлечено 120 женщин в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст (62,51±7,67) года) с клиническими проявлениями остеоартроза коленных суставов в менопаузальном периоде (средняя продолжительность менопаузы — (8,50±0,43) года). Выявлено, что женщинам в менопаузальном периоде, страдающим остеоартрозом коленных суставов, присущи генетические особенности с носительством аллелей генов коллагена I типа (*Col1A1*), интерлейкина-1 (*IL1A1* T4845G), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (*TNF-308G/A*), рецепторов витамина D (*VDR* T352C) и эстрогенов (*ER:Xbal*), что коррелирует с интенсивностью болевого синдрома и наличием синовита.

**Ключевые слова:** остеоартроз, женщины, менопауза, генетические аспекты.

UDC 616.728.3-007.24-005.2-053.87-097

N. M. Bogdan

### GENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS IN WOMEN IN MENOPAUSE

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Purpose of research:** to explore the possibility of associations of genetic markers with peculiarities of development and clinical course of osteoarthrosis of knee joints in women in the menopausal period.

**Materials and methods.** We examined 120 women who were the main group diagnosed with knee osteoarthrosis according to the criteria of the American College of Rheumatologists (ASRs) having the I–II radiological stage for Kellgren-Lawrence, the menopausal period (the mean duration of menopause was (8.50±0.43) years old) aged 50 to 70 years. The average duration of the disease is (7.02±1.96) years. All patients of the main group performed ultrasound knee joints for the presence of synovitis. All patients were consulted by the endocrinologist and gynecologist. The control group consisted of 100 women of the same age, but without clinical manifestations of osteoarthritis of the knee joints. Clinical and genetic studies included the conduct of molecular genetic analysis with the definition of mutations of genes: collagen 1 — *Co1a1* C/A; vitamin D receptor — *VDR* T352C; estrogens — *ER*: PvuII and *ER*: KhabI; interleukin 1 — *IL1A1* T4845G; tumor necrosis factor — *TNF-308G/A*; matrix metalloproteinase — *MMP1-1607insG* in buccal epithelium cells. Polymorphisms of genes were evaluated by PCR.

Molecular genetic methods of research were carried out in the genetic laboratory “GERMEDTEH” in Odessa.

**Results.** The presence of associations of T/C alleles of the *VDR* T352C gene, alleles T/T ( $\chi^2=26,1$ ; RR=2,25), G/G ( $\chi^2=23,1$ ; RR=2,6) of the *IL1A1* gene and G alleles / G ( $\chi^2=7,5$ ; RR=2,6) of the *TNF-308G/A* gene, of the C/C alleles of the *Co11A1* gene ( $\chi^2=8,1$ ; RR=2,7); alleles T/T ( $\chi^2=26,1$ ,



RR=2.25) and G/G ( $\chi^2=23.1$ ; RR=2.03) of the IL1A1 gene and G/G alleles ( $\chi^2=7.5$ , RR=2.6) and the TNF-308G/A may be associated with the involvement of these alleles products in the pathogenesis of OA. There are certain differences in the distribution of gene alleles in women with OA with different clinical course, namely, the characteristics of pain syndrome and the presence of inflammatory reactions. Pain syndrome may be due to the rate of bone remodeling, the presence of inflammatory reactions that may be associated with a violation of the metabolism of inflammatory mediators.

**Key words:** osteoarthritis, women, menopause, genetic aspects.

Робота є фрагментом науково-дослідних тем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб і терапії Одеського національного медичного університету «Особливості патогенезу метаболічного синдрому при патології серцево-судинної системи і сполучної тканини і способи корекції виявлених порушень», № держреєстрації 0105U008888 та «Лікування і профілактика соціально значимих неінфекційних хвороб серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату на основі системного аналізу значимих факторів ризику» № держреєстрації 0115U006646.

### Вступ

Остеоартроз (ОА) посідає провідне місце за поширеністю серед ревматичних захворювань. Частота ОА в популяції корелює з віком, досягаючи максимальних значень у віковій групі 65 років і старше. Жінки хворіють удвічі частіше за чоловіків і мають більш тяжке та генералізоване ураження суглобів, особливо в постменопаузальному періоді [1; 2]. Так, ОА діагностується у кожної десятої жінки у віці 50 років, а до 75 років уже кожна друга страждає на це захворювання, і перебіг його більш тяжкий. Жінок у цьому віці турбують не тільки суглобові симптоми, а й вираженість клімактеричних провів (досягають понад 90 %) [1; 3; 4]. Найбільш частим є ураження колінних суглобів, що нерідко призводить до інвалідизації. За сучасними уявленнями, ОА

виникає внаслідок взаємодії безлічі генетичних факторів і факторів довкілля та розглядається як мультифакторіальне захворювання з багатьма визнаними факторами ризику: вік, стать, спадкова схильність, надмірна маса, зміни в субхондральній кістці, які відіграють певну роль у розвитку не тільки ОА загалом, а й при ураженні різних груп суглобів [1; 2; 5].

Остеоартроз колінного суглоба має важливий генетичний компонент, і в багатьох дослідженнях показано роль різних кандидатних генів у розвитку ОА колінних суглобів [3; 4]. Проте окремі розглянуті генетичні поліморфізми не є мутаціями і з великою ймовірністю підвищують ризик розвитку ОА. Існують роботи, у яких вивчається можливість кількох генетичних поліморфізмів, асоційованих з ОА окремо, сприяти ризику виникнення даної хвороби. Такі дослідження містять аналіз відносно великої кількості кандидатних генів, тобто певної їх мережі [7; 8]. Взаємодія генетичної схильності може виявитися фактором ризику розвитку ОА [5; 7; 8].

У доступній літературі нам не вдалося знайти інформацію щодо генів-маркерів у жінок в менопаузальному періоді та їх взаємозв'язку із клінічним перебігом ОА колінних суглобів.

**Метою** дослідження було вивчити можливість асоціацій генетичних маркерів з особливостями розвитку, клінічного перебігу і прогнозу ОА колінних суглобів у жінок в менопаузальному періоді.

### Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 120 жінок, які утворили основну групу, з встановленим діагнозом ОА колінних суглобів за критеріями Американської колегії ревматологів (ACR), що мали I–II рентгенологічну стадію за Kellgren–Lawrence, менопаузальний період (середня тривалість менопаузи —  $(8,50 \pm 0,43)$  року), віком від 50 до 70 років. Середня тривалість захворювання —  $(7,02 \pm 1,96)$  року. Усім пацієнткам основної групи проведено ультразвукове дослідження колінних суглобів на наявність синовіту. Вони отримували консультацію ендокринолога і гінеколога. До контрольної групи увійшли 100 жінок у тому ж віці, але без клінічних проявів ОА колінних суглобів. Клініко-генетичні дослідження включали проведення молекулярно-генетичного аналізу з визначенням мутацій генів: колагену I типу *Col1A1* C/A; рецептора вітаміну D — *VDR* T352C; естрогенів — *ER:PvuII* і *ER:XbaI*; інтерлейкіну-1 — *IL1A1* T4845G; фактора некрозу пухлин  $\alpha$  — *TNF*-308G/A; матриксної металопротеїнази — *MMP1*-1607insG у клітинах букального епітелію. Поліморфізм генів оцінювався методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Молекулярно-генетичні методи дослідження проводилися в генетичній лабораторії «ГЕРМЕДТЕХ» (Одеса).

Виділяли ДНК з клітин букального епітелію за модифіко-



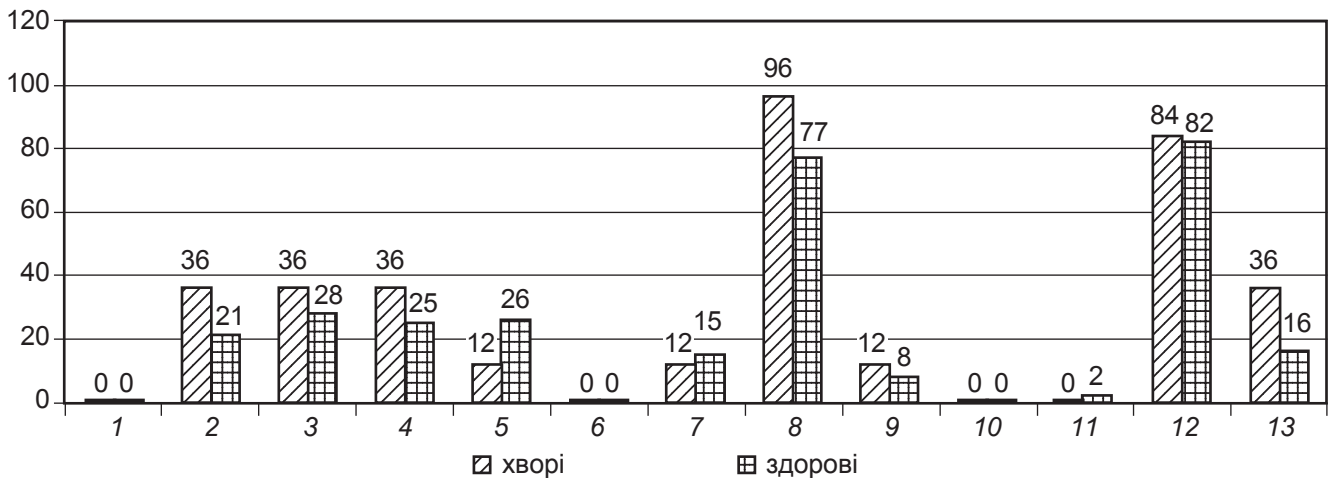


Рис. 1. Частота зустрічальності алелів генів *VDR T352C*, *ER:PvuII*, *ER:XbaI* у групі жінок у менопаузальному періоді, що страждають на остеоартроз колінних суглобів, та у групі здорових жінок: 1 — *VDR T352C*; 2 — *A/A*; 3 — *A/G*; 4 — *T/T*; 5 — *T/C*; 6 — *ER:PvuII*; 7 — *PP*; 8 — *Pp*; 9 — *pp*; 10 — *ER:XbaI*; 11 — *XX*; 12 — *Xx*; 13 — *xx*

ваною методикою з Chelex [6]. Концентрацію та чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen), відібравши аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для ПЛР відбирали 5 мкл супернатанта.

Реакцію ампліфікації проводили на приладі CFX96 (BioRad). Температура і час відпау для кожного досліджуваного поліморфізму відповідали рекомендаціям використовуваних тест-систем.

Алельні варіації генів *TNF* (-308G/A), *IL1A1* (T4845G), *MMP1* (-1607insG), оцінювали за методом алель-специфічної ПЛР. Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно в двох пробірках «еппENDORF» для нормального і мутантного варіанта гена («Літех», Росія),

Алельні варіанти гена *ER* поліморфізму (*Pvu II-A/G*), rs2234693; *XbaI* rs9340799 виявлено методом ПЛР-ПДРФ («Fermentas»)

Алельні варіації генів *Col1A1* (C1997A), *VDR* (T352C) оцінювали методом real-time (ПЛР) («Синтол», Росія). У реакції ампліфікації використовуються два алельні специфічні

промені («Синтол», Росія), позначені флюорофорами FAM і HEX.

Обробку отриманих нами результатів проводили за допомогою пакета програм аналізу в системі Microsoft Excel. Достовірність розбіжностей отриманих даних досліджували за допомогою двостороннього критерію  $\chi^2$  Пірсона. Достовірною вважали відмінність при значенні критерію  $\chi^2$  більше 3,84. Розраховували відносний ризик (RR) виникнення ОА для носія кожного

антигену, вважали значущим для виникнення захворювання більше 2 [9].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Під час аналізу отриманих нами даних генетичних досліджень виявлено розподіл генів: *Col1A1*, *VDR T352C*, *ER:PvuII*, *ER:XbaI*, *IL1A1*, *TNF* -308G/A, *MMP1* -1607insG у жінок в менопаузальному періоді, що страждають на ОА колінних суглобів, та у здорових жінок (рис. 1–3).

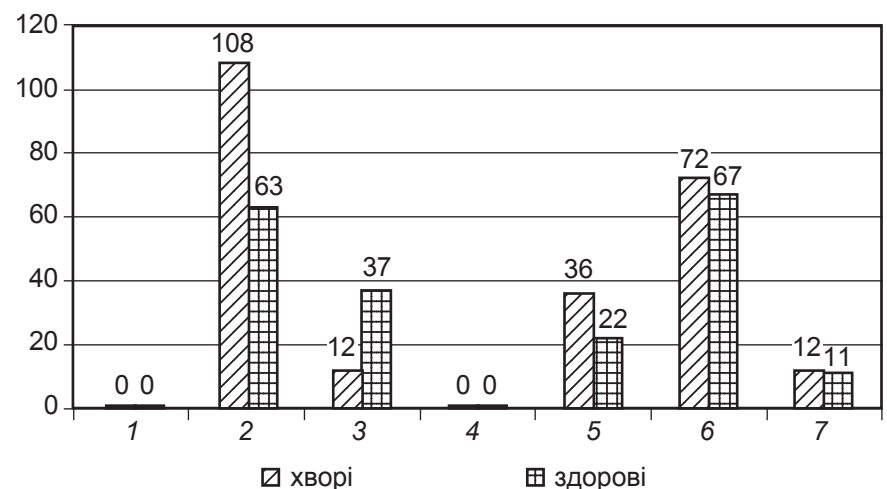


Рис. 2. Частота зустрічальності алелів генів *Col1A1* і *MMP1* -1607insG у групі жінок в менопаузальному періоді, що страждають на остеоартроз колінних суглобів, та у групі здорових жінок: 1 — *Col1A1* C/A; 2 — C/C; 3 — C/A; 4 — *MMP1* -1607insG; 5 — A/A; 6 — A/a; 7 — a/a



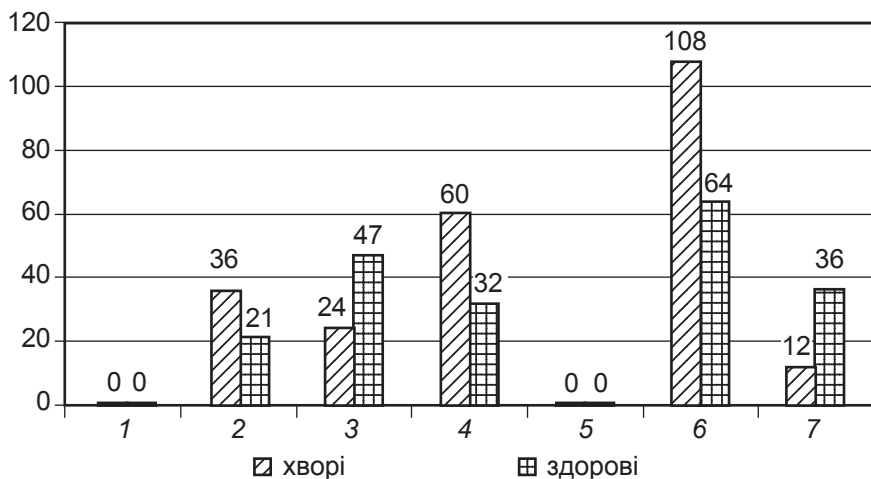


Рис. 3. Частота зустрічальності алелів генів *IL1A1* та *TNF -308G/A* у групі жінок в менопаузальному періоді, що страждають на остеоартроз колінних суглобів, та у групі здорових жінок: 1 — *IL1A1* T4845G; 2 — T/T; 3 — T/G; 4 — G/G; 5 — *TNF -308G/A*; 6 — G/G; 7 — G/A

У групі жінок в менопаузальному періоді, що страждають на ОА колінних суглобів, порівняно з групою здорових жінок спостерігали наявність алелів T/C ( $\chi^2=25,6$ ) гена *VDR* T352C, асоційовану з ОА, при цьому RR=0,5, а наявність алелів xx гена *ER:Xbal* ( $\chi^2=6,5$ ; RR=0,3) асоційована з відсутністю ОА.

Достовірних відмінностей у розподілі досліджуваних алелів PP ( $\chi^2=2,5$ ; RR=0,7), Pp ( $\chi^2=0,1$ ; RR=1,0) і pp ( $\chi^2=0,4$ ; RR=1,1) гена рецепторів естрогенів *ER:PvuII* та алелів XX ( $\chi^2=0$ ; RR=0) і Xx ( $\chi^2=2,05$ ; RR=0,7) гена *ER:Xbal* у здорових і хворих не спостерігалося.

У обстеженій нами групі жінок в менопаузальному періоді, що страждають на ОА колінних суглобів, порівняно з групою здорових жінок, виявлена наявність алелів C/C гена *Col1A1* ( $\chi^2=8,1$ ), достовірно асоційована з ОА, при цьому RR=2,7, а наявність алелів C/A гена *Col1A1* ( $\chi^2=72,9$ ; RR=0,3) асоційована з відсутністю ОА.

У обстеженій нами групі жінок в менопаузальному періоді, що страждають на ОА колінних суглобів, порівняно з групою здорових жінок, виявлена наявність алелів C/C гена *Col1A1* ( $\chi^2=8,1$ ), достовірно асоційована з ОА, при цьому RR=2,7, а наявність алелів C/A гена *Col1A1* ( $\chi^2=72,9$ ; RR=0,3) асоційована з відсутністю ОА.

Достовірності відмінностей алелів A/A, A/a і a/a гена матричної металопротеїнази *MMP1 -1607insG* у здорових та хворих не спостерігалося ( $\chi^2=2,1$ , RR=1,2;  $\chi^2=0,81$ , RR=0,8 та  $\chi^2=0,1$ , RR=0,9 відповідно)

У досліджених хворих виявлено наявність алелів T/T ( $\chi^2=26,1$ ) і G/G ( $\chi^2=23,1$ ) гена *IL1A1* та алелів G/G ( $\chi^2=7,5$ ) і G/A ( $\chi^2=67,6$ ) гена *TNF -308G/A*, що асоційована з ОА, при цьому відносний ризик для алелів T/T (RR=2,25) і G/G (RR=2,03) гена *IL1A1* та алелів G/G (RR=2,6) гена *TNF -308G/A*, а наявність алелів T/G ( $\chi^2=192,2$ ; RR=0,2) гена *IL1A1* і алелів G/A ( $\chi^2=67,6$ ; RR=0,3) гена *TNF -308G/A* асоційована з відсутністю ОА колінних суглобів.

При аналізі отриманих генетичних даних виявлено взаємозв'язок розподілу алелів генів *Col1A1*, *VDR* T352C, *ER:PvuII*, *ER:Xbal*, *IL1A1*, *TNF -308G/A*, *MMP1 -1607insG*: і клінічного перебігу ОА колінних суглобів у жінок в менопаузальному періоді, що пов'язано з вираженістю больового синдрому (рис. 4) та наявністю запальних реакцій, тобто синовіту (рис. 5).

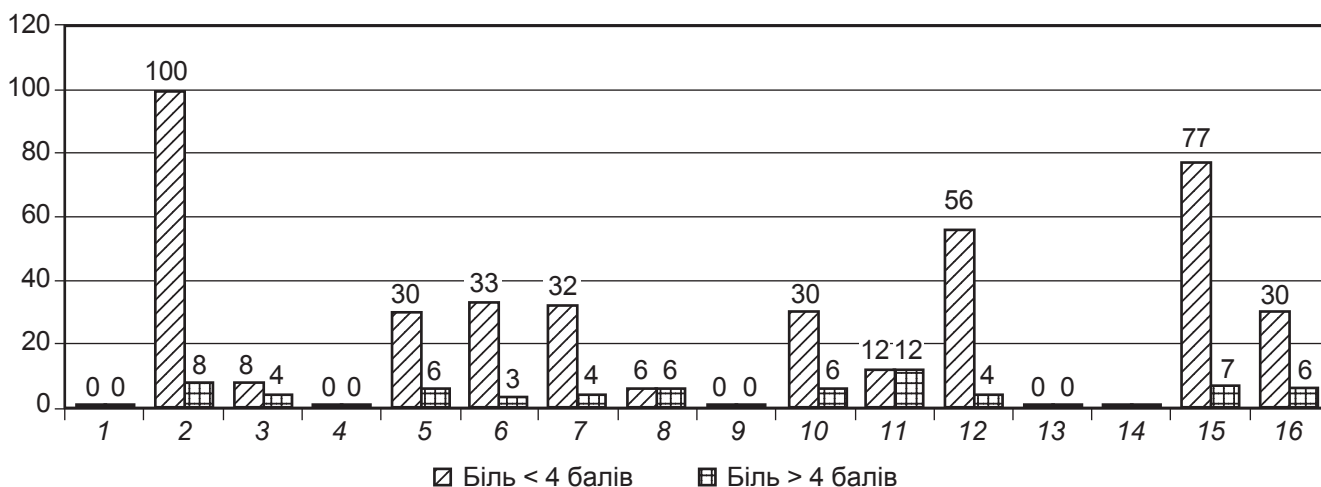


Рис. 4. Частота зустрічальності алелів генів *Col1A1*, *VDR* T352C, *ER:Xbal*, *IL1A1* у групі жінок, що страждають на остеоартроз колінних суглобів у менопаузальному періоді з різною вираженістю больового синдрому за даним шкали болю ВАШ: 1 — *Col1A1* C/A; 2 — C/C; 3 — C/A; 4 — *VDR* T352C; 5 — A/A; 6 — A/G; 7 — T/T; 8 — T/C; 9 — *IL1A1* T4845G; 10 — T/T; 11 — T/G; 12 — G/G; 13 — *ER:Xbal*; 14 — XX; 15 — Xx; 16 — xx

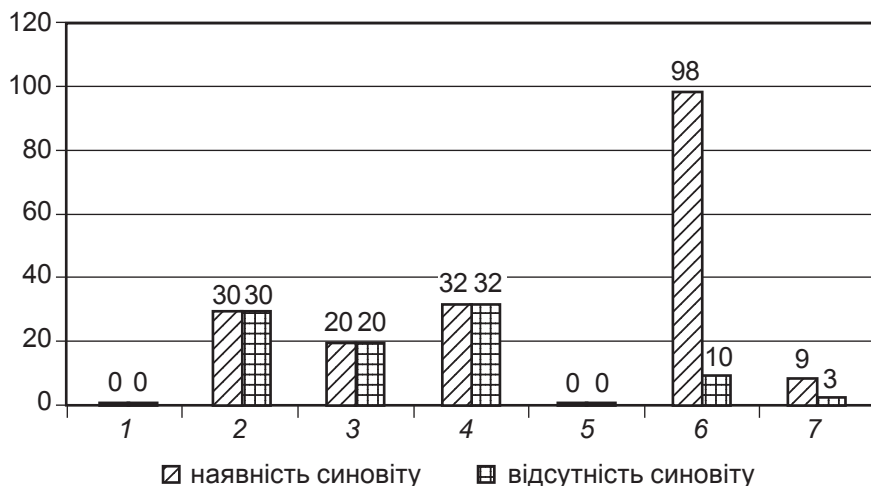


Рис. 5. Частота зустрічальності алелів генів *IL1A1* і *TNF -308G/A* у групі жінок, що страждають на остеоартроз колінних суглобів у менопаузальному періоді з різною вираженістю запальних реакцій (синовіту): 1 — *IL1A1* T4845G; 2 — T/T; 3 — T/G; 4 — G/G; 5 — *TNF -308G/A*; 6 — G/G; 7 — G/A

Виявлені алелі C/A ( $\chi^2=90,6$ ; RR=0,3) гена *Col1A1*, алелі T/C ( $\chi^2=111,9$ ; RR=0,28) гена *VDR* T352C, алелі T/G ( $\chi^2=146,6$ ; RR=0,28) гена *IL1A1* T4845G та алелі хх ( $\chi^2=11,8$ ; RR=0,6) гена *ER:Xbal* асоційовані з наявністю інтенсивного больового синдрому за даним шкали болю ВАШ у жінок у менопаузальному періоді з ОА колінних суглобів.

Ми визначили наявність алелів C/C ( $\chi^2=7,2$ ; RR=3,2) гена *Col1A1*, алелів A/G ( $\chi^2=8,7$ ; RR=42,8) гена *VDR* T352C та алелів G/G ( $\chi^2=26,5$ ; RR=2,2) гена *IL1A1* T4845G, які асоційовані з відсутністю інтенсивного больового синдрому за даним шкали болю ВАШ у жінок в менопаузальному періоді з ОА колінних суглобів.

У обстежених нами жінок з ОА колінних суглобів у менопаузальному періоді при виявленні запальних реакцій встановлено наявність алелів T/T ( $\chi^2=11,8$ ; RR=1,6), T/G ( $\chi^2=7,9$ ; RR=1,5) гена *IL1A1* T4845G, які асоційовані з наявністю синовіту, та алелів G/G ( $\chi^2=30,8$ ; RR=0,5) гена *IL1A1* T4845G і алелів G/A

( $\chi^2=25,7$ ; RR=0,49) гена *TNF -308G/A*, що асоційовані з відсутністю синовіту у зазначеної групі хворих.

При аналізі отриманих результатів генетичних досліджень виявлено, що наявність асоціацій алелів T/C гена *VDR* T352C, алелів T/T ( $\chi^2=26,1$ ; RR=2,25), G/G ( $\chi^2=23,1$ ; RR=2,6) гена *IL1A1* та алелів G/G ( $\chi^2=7,5$ ; RR=2,6) гена *TNF -308G/A*, алелів C/C гена *Col1A1* ( $\chi^2=8,1$ ; RR=2,7), алелів T/T ( $\chi^2=26,1$ ; RR=2,25) і G/G ( $\chi^2=23,1$ ; RR=2,03) гена *IL1A1* та алелів G/G ( $\chi^2=7,5$ ; RR=2,6) і гена *TNF -308G/A* може бути пов'язана з участю продуктів цих алелів у патогенезі ОА колінних суглобів. Існують певні відмінності в розподілі алелів генів у жінок в менопаузальному періоді з ОА колінних суглобів з різним клінічним перебігом, а саме за особливостями больового синдрому та наявністю запальних реакцій. Больовий синдром може бути зумовлений швидкістю кісткового ремоделювання, наявністю запальних реакцій, що можуть бути пов'язані з порушенням метаболізму запальних медіаторів.

## Висновки

1. Вивчена і уточнена генетична схильність ОА колінних суглобів у жінок в менопаузальному періоді, яка впливає на розвиток, клінічний перебіг і прогноз ОА колінних суглобів у жінок в менопаузальному періоді.

2. За даними аналізу генетичних досліджень спостерігалась достовірна асоціація між наявністю алелів T/C ( $\chi^2=25,6$ ; RR=0,5) гена *VDR* T352C з ОА колінних суглобів, наявністю алелів T/T ( $\chi^2=26,1$ ; RR=2,25), G/G ( $\chi^2=23,1$ ; RR=2,6) гена *IL1A1* та алелів G/G ( $\chi^2=7,5$ ; RR=2,6) гена *TNF -308G/A*, алелів C/C гена *Col1A1* ( $\chi^2=8,1$ ; RR=2,7), алелів T/T ( $\chi^2=26,1$ ; RR=2,25) і G/G ( $\chi^2=23,1$ ; RR=2,03) гена *IL1A1* та алелів G/G ( $\chi^2=7,5$ ; RR=2,6) і гена *TNF -308G/A*, асоційована з ОА колінних суглобів у жінок в менопаузальному періоді.

3. Визначено достовірну наявність таких алелів хх гена *ER:Xbal* ( $\chi^2=6,5$ ; RR=0,3), алелів T/G ( $\chi^2=192,2$ ; RR=0,2) гена *IL1A1* і алелів G/A ( $\chi^2=67,6$ ; RR=0,3) гена *TNF -308G/A*, алелів C/A гена *Col1A1* ( $\chi^2=72,9$ ; RR=0,3), алелів T/G ( $\chi^2=192,2$ ; RR=0,2) гена *IL1A1* і алелів G/A ( $\chi^2=67,6$ ; RR=0,3) гена *TNF -308G/A* асоційовану з відсутністю ОА колінних суглобів у жінок в менопаузальному періоді.

4. Виявлено достовірність асоціації деяких генетичних маркерів з особливостями клінічного перебігу ОА колінних суглобів, а саме наявність алелів C/A ( $\chi^2=90,6$ ; RR=0,3) гена *Col1A1*, алелів T/C ( $\chi^2=111,9$ ; RR=0,28) гена *VDR* T352C, алелів T/G ( $\chi^2=146,6$ ; RR=0,28) гена *IL1A1* T4845G та алелів хх ( $\chi^2=11,8$ ; RR=0,6) гена *ER:Xbal*, асоційовану з інтенсивним больовим синдромом, та



наявність алелів T/T ( $\chi^2=11,8$ ; RR=1,6), T/G ( $\chi^2=7,9$ ; RR=1,5) гена *IL1A1* T4845G, асоційовану із запальними реакціями (синовітом) у жінок у менопаузальному періоді, що страждають на ОА колінних суглобів.

**Ключові слова:** остеоартроз, жінки, менопауза, генетичні аспекти.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бурьянов А. А. Боль в суставах. Остеоартроз. Диагностика и лечение на современном этапе / А. А. Бурьянов // Практикующий лікар. – 2014. – № 4 – С. 18–24.

2. Оразгалиева М. Г. Молекулярно-генетические аспекты дегенерации сустава / М. Г. Оразгалиева, А. М. Нусупбекова, Г. Х. Габдулина // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 1. – С. 367–372.

3. Комплексное клинико-генетическое исследование остеоартроза / А. В. Тюрин, Р. И. Хусаинова, Д. А. Шаповалова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 103.

4. Мустафин Р. Н. Молекулярные механизмы развития остеоартроза / Р. Н. Мустафин, Э. К. Хуснутдинова // Лечебное дело. – 2015. – № 3. – С. 86–92.

5. Панина С. Б. Полиморфизмы генов как фактор риска развития остеоартроза / С. Б. Панина // Медицинский вестник Юга России — 2014. – № 2. – С. 13–20.

6. Metzger, and Russell Higuchi Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material / P. Sean Walsh, David A. // BioTechniques. – 2013. – Vol. 54, N 3. – P. 134–139.

7. Reynard L. N. Genetics and epigenetics of osteoarthritis / L. N. Reynard, J. Louhlin // Maturitas. – 2012. – Vol. 71, N 3. – P. 200–204.

8. Genetic contribution to radiographic severity in osteoarthritis of the knee / A. M. Valdes, S. Doherty, K. R. Muir [et. al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71, N 9. – P. 1537–1540.

9. Ланг Т. А. Как описать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.

#### REFERENCES

1. Burianov A.A. Joint pain. Osteoarthritis. Diagnosis and treatment at the present stage. *Praktikayuchiy likar* 2014; 4: 18-24.

2. Orazgalieva M.G., Nusupbekova A.M., Gabdulina G.Kh. Molecular-ge-

netic aspects of joint degeneration. *Bulletin of KazNMU* 2015; 1: 367-372.

3. Tyurin A.V., Khusainova R.I., Shapovalova D.A., Davletshin R.A., Khusnutdinova E.K. Complex clinical and genetic study of osteoarthritis. *Osteoporos i osteopatii* 2016; 19 (2): 103.

4. Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Molecular mechanisms of development of osteoarthritis. *Lechebnoe delo* 2015; 3: 86-92.

5. Panina S.B. Polymorphisms of genes as a risk factor for osteoarthritis development. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii* 2014; 2: 13-20.

6. Walsh S.P., Metzger D.A., and Russell Higuchi Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques* 2013; 54 (3): 134-139.

7. Reynard L.N., Louhlin J. Genetics and epigenetics of osteoarthritis. *Maturitas*. 2012; 71 (3): 200-204.

8. Valdes A.M., Doherty S., Muir K.R. et. al. Genetic contribution to radiographic severity in osteoarthritis of the knee. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (9): 1537-1540.

9. Lang T.A. Sesik M. How to describe statistics in medicine. Annotated manual for authors, editors and reviewers; from. English. Ed. by V. P. Leonova. Moscow, *Prakticheskaya meditsina*, 2011. – 480 p.

Надійшла 18.09.2017

