

В.О. Новоселецький
М.А. Станіславчук
В.М. Шкарупа

Вінницький національний
 медичний університет
 ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: остеоартроз
 колінних суглобів, *LEPR*,
rs1137101.

ПОЛІМОРФІЗМ Q223R (RS1137101) ГЕНА *LEPR* У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

Остеоартроз (ОА) — найпоширеніше захворювання суглобів неуточної етіології, при якому генетичний фактор відіграє значну роль. Встановлена асоціація окремих одиночних нуклеотидних поліморфізмів (SNP) з ризиком розвитку ОА. Значення алельного поліморфізму Q223R (*rs1137101*) гена *LEPR* у розвитку ОА колінних суглобів у жінок України не було раніше досліджено. **Мета роботи** — вивчити зв'язок поліморфізму Q223R (*rs1137101*) з ризиком розвитку ОА колінних суглобів у населення Подільського регіону України жіночої статі. **Об'єкт і методи.** Генотипування за поліморфізмом Q223R (*rs1137101*) проведено у 99 хворих на ОА колінних суглобів (усі особи жіночої статі) та у 62 жінок контрольної групи, репрезентативних за віком, методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. **Результати.** Показано наявність асоціативного зв'язку між генотипом GG *rs1137101* гена *LEPR* з ОА колінних суглобів у рецесивній генетичній моделі (GG проти AA + GA) (відношення шансів 2,15; $p=0,04$). **Висновки.** Результати дозволяють припустити, що генетичний варіант гена *LEPR rs1137101* асоціюється зі схильністю до ОА колінних суглобів у подільській популяції України і може бути потенційним біомаркером ризику захворювання.

ВСТУП

Остеоартроз (ОА) — гетерогенна група захворювань різної етіології з подібними біологічними, морфологічними і клінічними проявами, в основі яких лежить ураження усіх компонентів суглоба — хряща, субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули навколосуглобових м'язів [8]. ОА класифікується як мультифакторіальна патологія, спричинена впливом як середовищних, так і генетичних чинників [4, 10, 11]. Вивчення спадкової схильності до мультифакторіальних захворювань — важлива складова розроблення нових підходів до їх діагностики та лікування. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, імовірність успадкування ОА колінних суглобів становить 40%, а ймовірність успадкування ОА суглобів кистей — 65% [10, 17]. Значну практичну цінність має дослідження поліморфних маркерів у генах-кандидатах, продукти яких залучені в патогенез захворювання. Морфогенез і функціонування структур хряща генетично детерміновані, тому молекулярно-генетичні основи ОА важливі для розуміння механізмів патогенезу цього захворювання. На сьогодні продемонстровано значну кількість генів-кандидатів, які можуть бути причетні до патологічних процесів, що лежать в основі розвитку ОА [10, 11]. Ініціація, прогресування і тяжкість захворювання можуть бути під впливом множинних генних факторів (полігенний характер) і зумовлені взаємодією багатьох генетичних дефектів, дія яких модулюється факторами довкілля.

У багатьох дослідженнях показано зв'язок ожиріння з розвитком ОА, що може бути пов'язано з пору-

шеннями адипокінового сигналіну і поліморфізмом генів лептину та його рецепторів [5, 16, 19]. Лептин відіграє важливу роль у регуляції маси тіла, харчової поведінки, енергетичного гомеостазу та метаболічних процесів [5, 16]. Він взаємодіє із шістьма типами рецепторів (Ob-Ra-Ob-Rf, або LepRa-LepRf), які кодуються одним геном — *LEPR* [14]. Ген рецептора лептину *LEPR* локалізується на короткому плечі 1-ї хромосоми (1p31) і належить до сімейства цитокінових рецепторів, маючи дуже високу гомологію з рецептором інтерлейкіну (ІЛ)-6 [16]. Описано декілька мутацій цього гена, з яких найбільш вивченою є заміна аденіну на гуанін у позиції 668 (A668G, *rs1137101*), що призводить до заміни глутаміну на аргінін у позиції 223 у молекулі білка (Gln223Arg, Q223R) [16]. Мутації гена *LEPR* призводять до утворення неактивних форм рецепторів лептину, які не здатні забезпечувати трансдукцію гормонального сигналу, що індукує розвиток резистентності до дії лептину [5, 16]. Показано зв'язок мутацій у гені лептину та його рецепторів з розвитком ожиріння, гіперінсулініемією та іншими порушеннями ендокринних функцій [1, 3, 7, 19].

Посередником зв'язку між ожирінням та ОА є біомеханічні фактори, які реалізуються через перерозподіл надмірної маси тіла на опорні суглоби. Проте вплив функціональних порушень рецепторів лептину на розвиток ОА має складніший характер, що зумовлено множинними ефектами лептину. Крім зазначених функцій, гени *LEP* та *LEPR* беруть участь у регуляції метаболізму кальцію, формуванні кісткового скелета, диференціації функцій остеобластів [5, 7,

16]. Прямий вплив лептину на хондроцити реалізовується синергічно разом із інтерфероном- γ та ІЛ-1 β шляхом сприяння синтезу оксиду азоту, який індукує широкий спектр прозапальних цитокінів, є прозапальним медіатором у хрящах суглобів та сприяє активації металопротеїназ та апоптозу хондроцитів [5, 16]. Тому, окрім великих механічних навантажень на хрящ, пов'язаних з ожирінням, інтенсивно вивчаються метаболічні розлади, пов'язані з поліморфізмом *LEPR*, та їх роль у розвитку ОА. В Україні дослідження поліморфізму *Q223R* (*rs1137101*) гена *LEPR* у хворих на ОА колінних суглобів не проводили.

Мета роботи — вивчити зв'язок поліморфізму *Q223R* (*rs1137101*) гена *LEPR* з ОА колінних суглобів у населення подільського регіону України жіночої статі.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 99 осіб жіночої статі, хворих на ОА колінних суглобів, вік у середньому ($M \pm \sigma$) — $57,60 \pm 11,69$ року, які проходили лікування у Вінницькій обласній лікарні ім. М.І. Пирогова протягом 2012–2015 рр. Діагноз встановлювали згідно з наказом МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676. Контрольну групу становили 62 практично здорові жінки без хронічних захворювань в анамнезі, вік у середньому ($M \pm \sigma$) становив $45,94 \pm 6,29$ року. Письмову інформовану згоду щодо їх участі в дослідженні отримано від усіх учасників згідно з положенням Гельсінкської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Геномну ДНК екстрагували з мононуклеарів периферичної крові з використанням набору для виділення ДНК «Gene Jet Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit» («Thermo Scientific», США) відповідно до інструкції виробника. Генотипування поліморфних варіантів *LEPR Q223R* (*rs1137101*) проводили методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. В реакційній суміші містилися праймери, необхідні для ампліфікації ділянки, що містить поліморфізм, і два алельспецифічних гідролізних зонди, що містять поліморфний сайт. Зонд, що містить поліморфізм Arg223, мічений флуорофором HEX, 223Gln — флуорофором FAM. Дискримінація алелей здійснювалася за рахунок різної ефективності руйнування Taq-полімеразою повністю і неповністю комплементарного зонда. Ампліфікацію проводили на приладі «iCycler IQ5» («BioRad», США). Режим ампліфікації: 94 °C, 3 хв; 40 циклів: 94 °C, 15 с; 64 °C, 40 с.

Частоти генотипів перевіряли на відповідність рівновазі Харді — Вайнберга за допомогою критерію χ^2 . Методом бінарної логістичної регресії оцінювали мультиплікативну, домінуючу, рецесивну (критерій χ^2) та адитивну (тест Кохрана — Армитаджа для лінійних трендів) моделі успадкування. Ступінь вираженості асоціації визначали шляхом розрахунку коефіцієнта відношення шансів (ВШ) та його довірчого інтервалу (ДІ). У разі достовірних відмінностей в одній з моделей успадкування визначали також такі показники: чутливість, специфічність і площа під ROC-кривою (AUC).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати генотипування *LEPR Q223R* (*rs1137101*) у контрольній та дослідній групах представлені в табл. 1 і 2. Встановлено, що в контрольній групі обстежених розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді — Вайнберга (див. табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл генотипів за поліморфізмом *LEPR Q223R* (*rs1137101*) та його відповідність закону Харді — Вайнберга в контрольній групі

Генотип	Розподіл генотипів, n (%)		χ^2	p
	емпіричні	очікувані		
A/A	22 (35,5)	(32,8)	0,75	0,39
A/G	27 (43,5)	(48,9)		
G/G	13 (21,0)	(18,3)		

Таблиця 2

Розподіл генотипів за поліморфізмом *LEPR Q223R* (*rs1137101*) та його відповідність закону Харді — Вайнберга в групі хворих на ОА

Генотип	Розподіл генотипів, n (%)		χ^2	p
	емпіричні	очікувані		
A/A	29 (29,3)	(21,6)	9,49	0,002
A/G	34 (34,3)	(49,7)		
G/G	36 (36,4)	(28,7)		

У хворих на ОА виявлені відмінності в розподілі генотипів від панміксичного (див. табл. 2). Це зумовлено тим, що частка гомозигот GG (RR) в цій групі на 27%, а гомозигот AA (QQ) на 36% більша, ніж теоретично очікуване значення при рівноважному стані. Аналогічні результати отримано при дослідженні структури української популяції за SNP *rs1137101* гена *LEPR*, коли у групі осіб без врахування патологій було виявлено відхилення від рівноваги Харді — Вайнберга внаслідок вищої частоти гомозигот обох типів, ніж теоретично очікувана [2]. Подібний характер розподілу генотипів за поліморфізмом *rs1137101*, спричинений переважанням гомозигот, трапляється і в інших популяціях світу [6, 9, 12, 13]. Проте виявлені закономірності не є однозначними, оскільки в ряді інших робіт відхилення розподілу генотипів за поліморфними варіантами *rs1137101* гена *LEPR* від закону Харді — Вайнберга не було виявлено [3, 18]. Зокрема, в дослідженні впливу поліморфізму *rs1137101* на розвиток цукрового діабету II типу в українській популяції розподіл генотипів у контрольній та дослідній групах відповідав панміксичному [3]. Відхилення від рівноваги Харді — Вайнберга може бути зумовлено гетерогенністю вибірки, яка може складатися із представників різних популяцій, які мають різні частоти алелей. Але подібне відхилення може мати й клінічне значення, коли певні генотипи мають селективну перевагу. Опосередкованим підтвердженням цього є дані, що *LEPR* належить до генів, схильних до добору в популяціях людини [11].

Частота варіантного алеля в контрольній та дослідній групі у проведеному нами дослідженні становила 0,43 та 0,54 відповідно, проте ці відмінності мали недостатній рівень статистичної значущості (табл. 3). Відсутність достовірних відмінностей при сильній тенденції ($p=0,06$) може бути зумовлена недостатньою кількістю генотипованих осіб у групі хворих або в контрольній групі.

Слід зазначити, що частоти поліморфних варіантів *rs1137101* гена *LEPR* значно варіюють залежно від етнічної належності. Отримані нами результати відповідають даним щодо поширеності варіантного алеля G в Україні: 0,37–0,53 [1–3] та в інших європейських популяціях (від 0,32 до 0,58) [2, 9, 12, 19]. При порівнянні результатів аналізу взаємозв'язку поліморфізму *rs1137101* гена *LEPR* з розвитком різних патологій за даними літератури, необхідно враховувати, що в інших регіонах світу, на відміну від Європи, поширеність варіантного алеля *rs1137101* гена *LEPR* є більш варіабельною. Так, в японській та корейській популяціях частота алеля G, за даними деяких авторів, становить до 0,87 [15].

Таблиця 3

Мультиплікативна модель успадкування

Алелі (частота)	ОА n=99	Контроль n=62	χ ²	p	ВШ	
					Значення	95% ДІ
A	0,465	0,573	3,55	0,06	0,65	0,41–1,02
G	0,535	0,427			1,54	0,98–2,43

Як видно з табл. 4, достовірних відмінностей у розподілі генотипів між дослідженими нами групами при використанні адитивної моделі не виявлено.

Таблиця 4

Адитивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR*

Генотип	ОА, % n=99	Контроль, % n=62	χ ²	p	ВШ	
					Значення	95% ДІ
AA	29,3	35,5	2,86	0,09	0,75	0,38–1,48
AG	34,3	43,5			0,68	0,35–1,30
GG	36,4	21,0			2,15	1,03–4,50

При цьому відзначено тенденцію однакового зниженого ризику розвитку ОА колінних суглобів у носіїв генотипів AA та AG (ВШ 0,75 та 0,68 відповідно), що і зумовило відсутність достовірних відмінностей в домінантній моделі успадкування *rs1137101* гена *LEPR* (табл. 5).

Таблиця 5

Домінантна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR*

Генотип	ОА, % n=99	Контроль, % n=62	χ ²	p	ВШ	
					Значення	95% ДІ
AA	29,3	35,5	0,68	0,41	0,75	0,38–1,48
AG + GG	70,7	64,5			1,33	0,67–2,61

Як видно з табл. 6, у рецесивній моделі успадкування виявлено достовірні відмінності, зумовлені вищою частотою гомозиготних носіїв варіантного алеля у групі хворих на ОА (36,4%), ніж у групі здорових жінок (21,0%).

Таблиця 6

Рецесивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR*

Генотип	ОА, % n=99	Контроль, % n=62	χ ²	p	ВШ	
					Значення	95% ДІ
AA + AG	63,6	79,0	4,27	0,04	0,46	0,22–0,97
GG	36,4	21,0			2,15	1,03–4,50

Отримані результати свідчать про опосередкований зв'язок ОА колінних суглобів з ожирінням, оскільки носійство варіантного алеля G як в гетерозиготному, так і в гомозиготному стані асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку ожиріння, відповідно до домінантної моделі успадкування [16, 19]. У наших дослідженнях асоціацію з розвитком ОА колінних суглобів виявлено лише для гомозиготних носіїв

сіїв GG: ВШ=2,15 (p=0,04). Подібна закономірність виявлена в роботі S. Härmäläinen та співавторів [12], де показано підвищений ризик розвитку ОА суглобів рук лише у гомозиготних носіїв варіантного алеля *rs1137101* гена *LEPR*. Привертає увагу, що в дослідженнях взаємозв'язку поліморфізму *rs1137101* з іншими захворюваннями (ішемічна хвороба серця, цукровий діабет) підвищення ризику також асоціюється з гомозиготними носіями варіантного алеля [1, 3]. Разом з тим існують дані про значення мінорного варіанта G *rs1137101* гена *LEPR* незалежно від алельного статусу. Так, в роботі J. Yang та співавторів поліморфізм *rs1137101* корелював з ОА колінних суглобів у загальній групі чоловіків та жінок у домінантній моделі (GG + GA проти AA), ВШ 1,2 (p=0,02). При цьому виявлено гендерні відмінності, коли асоціація поліморфізму з розвитком захворювання спостерігалася лише у жінок, причому як у домінантній, так і рецесивній моделі успадкування [18].

У більшості досліджень для визначення ступеня вираженості асоціації поліморфізму генів-кандидатів із розвитком тієї чи іншої патології використовують показник ВШ. Разом з тим значення ВШ >1 не завжди свідчить про предикативну значимість моделі, оскільки необхідно враховувати такі показники, як специфічність і чутливість. Адекватну оцінку предикативної значущості визначають при аналізі AUC. У проведених нами дослідженнях для рецесивної моделі успадкування AUC становила 0,58 при 95% ДІ 0,50–0,65. Це свідчить про нижчу, ніж середня, предикативну значущість моделі. Це зумовлено тим, що при високій специфічності 79,03 (95% ДІ 66,82–88,34) моделі вона має недостатню чутливість — 36,36 (95% ДІ 26,93–46,64). Отримані результати підтверджують мультифакторіальну природу ОА, коли поліморфізм генів-кандидатів зумовлює певний модулювальний вплив на розвиток патології та реалізується на тлі впливу інших факторів. Зокрема, в ряді досліджень показана асоціація поліморфізму *rs1137101* з розвитком патології лише у осіб з високим індексом маси тіла [9, 18]. Тому для з'ясування механізмів впливу мутацій у гені рецепторів лептину на розвиток ОА необхідно також досліджувати особливості їх взаємозв'язку з іншими факторами, такими як фізичне навантаження, індекс маси тіла, метаболічні чинники тощо.

ВИСНОВКИ

1. Визначені частоти варіантного алеля *Q223R* (*rs1137101*) гена *LEPR* у осіб жіночої статі, хворих на ОА колінних суглобів, та здорових жінок подільської популяції України, які становили 0,54 та 0,43 відповідно.

2. Виявлена асоціація носійства генотипу GG з розвитком ОА колінних суглобів у рецесивній моделі успадкування (GG/AA + GA): ВШ 2,15 (95% ДІ 1,03–4,50).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аль Салім А., Станіславчук М.А., Заїчко Н.В. (2017) Зв'язок поліморфізму *Q223R* гена *LEPR* з кардіометаболічними чинниками ризику в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2-го типу. Укр. кардіол. журн., 2: 68–74.

2. Галі З.Х., Ахмед І.Х., Горшунська М.Ю. та ін. (2012) Структура української популяції за SNP *rs1137101* гена рецептора лептину *LEPR*. Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Серія: біологія, 15: 94–97.
3. Зябілицев С.В., Чернобровцев П.А., Чернобровцев О.П., Антонов С.В. (2016) Вплив поліморфізму *rs1137101* гена рецептора лептину на розвиток цукрового діабету 2-го типу. Експерим. і клін. медицина, 2 (71): 86–90.
4. Кучер А.Н. (2014) Генетика многофакторных болезней (эволюционный аспект). Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины: Сб. науч. трудов, Вып. 10: 17–25.
5. Приступа Л.Н., Онімах О.І. (2010) Роль лептину в патогенезі остеоартрозу при ожирінні. Укр. ревматол. журн., 3(41): 64–67.
6. Al-Harithy R.N., Al-Zahrani N.S. (2013) Leptin receptor *rs1137101* variant is risk factor for obesity and type II diabetes in Saudi adult women. Int. J. Med. Sci. Health Care, 1(7): 14–20.
7. Bienertova-Vasku J., Bienert P., Forejt M. et al. (2010) Genotype nutrient association of common polymorphisms in obesity-related genes with food preferences and time structure of energy intake. Brit. J. Nutr., 103: 352–359.
8. Bruyère O., Cooper C., Arden N. et al. (2015) Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis. Drugs Aging., 32(3): 179–187.
9. Fan S.-H., Say Y.-H. (2014) Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multi-ethnic Malaysian suburban population. J. Physiol. Anthropol., 33: 15.
10. Fernandez-Moreno M., Rego I., Carreira-Garcia V., Blanco F.J. (2008) Genetics in osteoarthritis. Curr. Genomics, 9: 542–547.
11. Garner M., Alshameeri Z., Khanduja V. (2013) Osteoarthritis: genes, nature – nurture interaction and the role of leptin. Int. Orthopaedics (SICOT), 37: 2499–2505.
12. Hämläinen S., Solovieva S., Vehmas T. et al. (2014) Genetic influences on hand osteoarthritis in Finnish women – a replication study of candidate genes. PLoS ONE, 9: 11.
13. Jinshui He, Yanling Fang, Xinfu Lin et al. (2016) The Relationship Between Gene Polymorphism of Leptin and Leptin Receptor and Growth Hormone Deficiency. Med. Sci. Monit., 22: 642–646.
14. Malendowicz W., Rucinski M., Macchi C. et al. (2006) Leptin and leptin receptors in the prostate and seminal vesicles of the adult rat. Int. J. Mol. Med., 18(4): 615–618.
15. Matsuoka N., Ogawa Y., Hosoda K. et al. (1997) Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. Diabetologia, 40: 1204–1210.
16. Paracchini V., Pedotti P., Taioli E. (2005) Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE Review. Am. J. Epidemiol., 162(2): 101–114.
17. Spector T.D., McGregor A.J. (2004) Risk factors for osteoarthritis. Osteoarth. Cartilage, 12: 39–44.
18. Yang J., Du H., Lu J., Zhang L. (2016) Association of *rs1137101* polymorphism in *LEPR* and susceptibility to knee osteoarthritis in a Northwest Chinese Han population. BMC Musculoskeletal Disorders, 17: 311.
19. Yang M.M., Wang J., Fan J.J. et al. (2016) Variations in the Obesity Gene (*LEPR*) Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis. J. Diabetes Res., 2016: 5412084.

ПОЛИМОРФИЗМ Q223R (RS1137101) ГЕНА LEPR У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

В.А. Новоселецкий, Н.А. Станиславчук,
В.Н. Шкарупа

Резюме. Остеоартроз (ОА) — наиболее распространенное заболевание суставов неуточненной этиологии, при котором генетический фактор играет значительную роль. Установлена ассоциация отдельных одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) с риском развития ОА. Значение аллельного полиморфизма Q223R (*rs1137101*) гена *LEPR* в развитии ОА коленных суставов у женщин

Украины не было ранее исследовано. Цель работы — установить связь полиморфизма Q223R (*rs1137101*) с риском развития ОА коленных суставов у населения женского пола Подольского региона Украины. Объект и методы. Генотипирование по полиморфизму Q223R (*rs1137101*) проведено у 99 больных ОА коленных суставов (все лица женского пола) и у 62 женщин контрольной группы, репрезентативных по возрасту, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Результаты. Показано наличие ассоциативной связи между генотипом GG *rs1137101* гена *LEPR* с ОА коленных суставов в рецессивной генетической модели (GG против AA + GA) (отношение шансов 2,15; $p=0,04$). Выводы. Результаты позволяют предположить, что генетический вариант гена *LEPR* *rs1137101* ассоциируется со склонностью к ОА коленных суставов в подольской популяции Украины и может быть потенциальным биомаркером риска заболевания.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов, *LEPR*, *rs1137101*.

POLYMORPHISM Q223R (RS1137101) OF THE LEPR GENE IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

V.O. Novoseletskyi, M.A. Stanislavchuk,
V.M. Shkarupa

Summary. Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease of unspecified etiology in which the genetic factor plays a crucial role. Single nucleotide polymorphisms (SNP) have been demonstrated to be associated with susceptibility to osteoarthritis. The contribution of allelic polymorphism Q223R (*rs1137101*) of the *LEPR* gene to knee osteoarthritis susceptibility in Ukrainian women has been previously unexplored. The present study is aimed at investigation whether Q223R (*rs1137101*) polymorphism is related with the risk of knee osteoarthritis in female population of Podillya region of Ukraine. Objects and methods. Q223R (*rs1137101*) polymorphisms were genotyped in 99 patients (female) with knee OA and in 62 age-matched female healthy controls using PCR-RT analysis. Results. There was established associative relation between those carrying the GG genotype and the OA of the knee joints in the recessive genetic model (GG versus AA+GA) (OR 2.15; $p=0.04$). Conclusions. Our findings suggest that the genetic variant of *LEPR* gene *rs1137101* is related to knee osteoarthritis susceptibility in Ukrainian population and may serve as a potential biomarker to determine the risk of knee osteoarthritis.

Key words: knee osteoarthritis, *LEPR*, *rs1137101*.

Адреса для листування:

Станіславчук Микола Адамович
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 46
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова,
кафедра внутрішньої медицини № 1
E-mail: mstanislav53@yahoo.com