

© Терешкін К. І.

УДК 616.72-007.24-018.4-078:57.083.3'175.8:57.088.7

**Терешкін К. І.**

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ  
У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З  
ПЛАЗМАТИЧНИМ ВМІСТОМ АПЕЛІНУ ТА ПОЛІМОРФІЗМОМ  
ГЕНУ ФАРНЕЗИЛ-ДИФОСФАТ СИНТАЗИ**

**Харківський національний медичний університет (м. Харків)**

**doktorr1989@mail.ru**

Дослідження виконано у межах НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України, зокрема кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб «Клінічні, метаболічні та імунні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів у хворих різного віку з патологією опорно-рухової системи та шляхи їх медикаментозної корекції» (№ державної реєстрації 0113U002270).

**Вступ.** Остеопороз (ОП) і остеоартроз (ОА) відносять до числа найбільш поширених захворювань, мають загальну тенденцію до прогресування з віком. Обидва захворювання характеризуються хронічним больовим синдромом, що істотно знижує якість життя і призводить до ранньої інвалідизації пацієнтів.

Відомо, що ОП – поширене системне метаболічне захворювання скелета, що супроводжується зниженням кісткової маси, порушенням мікроархітектури кісткової тканини з подальшим підвищенням її крихкості та збільшенням ризику переломів, тоді як ОА – метаболічне дегенеративне захворювання, при якому уражаються всі компоненти суглоба – суглобовий хрящ, капсула, субхондральні кістки і періартикулярні тканини [2].

У похилому і старечому віці ОП і ОА зустрічаються з високою частотою і можуть бути, на думку різних авторів, як взаємодоповнюючими, взаємопов'язаними, так і взаємовиключними захворюваннями [3,6,13].

Дослідження взаємин між ОА і ОП проводять на різних рівнях – популяційному, організмовому, тканинному, клітинному і молекулярному.

Вивчають мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), схожість і відмінність в прояві болю і функціональної активності пацієнтів, а також використовують експериментальні моделі, методи генетики і біомеханіки [7,9,14,16].

ОП – одне з найбільш поширених метаболічних захворювань, що виявляється порушенням якості кісткової тканини і підвищенням ризиком переломів. У всьому світі в структурі захворюваності і смертності остеопороз займає провідне місце серед населення старших вікових груп. Однак в останні роки прояви остеопенії і остеопорозу зустрічаються і у молодих людей. Це пов'язано з соматичною патологією, ендокринними захворюваннями, способом життя, дефіцитом кальцію та вітаміну D в харчуванні і іншими факторами [1,4].

Одним з шляхів розвитку схильності до ОП є поліморфізм фарнезил-дифосфат синтази (FDPS) [12]. Дифосфати – потенційні інгібітори активності остеобластів, що руйнують кісткову тканину під час перебування, знижують швидкість кісткового метаболізму, сприяють збільшенню маси кісткової тканини та її мінералізації. Дифосфати, що містять азот, є інгібіторами ферменту FDPS, що відіграє значну роль в синтезі холестеролу та провокує апоптоз остеобластів. Генетичні відмінності в гені FDPS сприяють зниженню кісткової маси, зменшенню щільності кісток, особливо у жінок в період менопаузи, а також в пубертатний період. Мінорний алель С зв'язаний зі зниженням експресії FDPS. Наявність генотипу СС призводить до більш високої активності остеобластів під час нарощування кісткової маси [8,12].

Фарнезил-дифосфат синтаза – ключовий фермент мевалонового шляху, є мішенню для бісфосфонатів. У фармакології бісфосфонати (так звані бісфосфонати або дифосфонати) представляють собою клас препаратів, що запобігають втраті кісткової маси і використовуються для лікування ОПЗ та патогенетично споріднених станів. Відомо також, що алелі -99 А/С локалізовані в промоторній ділянці гена; алель А пов'язаний зі зниженою активністю остеокластів, що проявляється пригніченням транскрипції гена FDPS. Доведено, що у жінок літнього віку, носіїв алелі С, на 3-7% знижується кісткова маса, при цьому не спостерігається зміни біохімічних маркерів кісткової резорбції [11].

У 2010 р. Ну P.F. досліджено взаємозв'язок ОА з активністю окремих гормонів жирової тканини, а саме апеліну; виявлено, що рівень апеліну в сироватці крові та синовіальній рідині корелює з тяжкістю ОА, а рівні рецепторів в хондроцитах значно вище, ніж у практично здорових [10]. Ці дані дозволяють припустити, що надлишок апеліну в сироватці крові може сприяти прогресуванню ОА [10]. Слід зазначити, що експресія одного з факторів ожиріння – апеліну – модулюється запальними медіаторами, такими як фактор некрозу пухлих (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін-6 та інтерферон, тобто рівень апеліну корелює з маркерами запалення; допускається, що зміни вмісту апеліну в крові є відповіддю на запалення та компенсаторним механізмом при дисметаболічних порушеннях [15].

**Мета дослідження** полягала у вивченні плазматичного вмісту апеліну у взаємозв'язку з поліморфіз-

**Рівень плазматичного апеліну у хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену фарнезіл-дифосфат синтази при різних варіантах структурно-функціонально стану кісткової тканини**

мом гену фарнезіл-дифосфат синтази та структурно-функціональним станом кісткової тканини у хворих на остеоартроз.

**Об'єкт і методи досліджень.** У дослідженні задіяні 96 пацієнтів (24 чоловічої та 72 жіночої статі) у віці 35,54±0,9 р. з верифікованим діагнозом ОА, які додатково обстежені для визначення поліморфізму гену (використано з використанням наборів фірми «Литех» (Росія) методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального часу з використанням флуоресцентних міток на шести каналному аналізаторі Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia). Діагностику порушень структурно-функціональним станом кісткової тканини (СФСКТ) виконували за результатами рентгенологічної кісткової денситометрії на апараті «Explorer QDR W» (Hologic); критеріями оцінки були: показник відхилення кісткової маси (BMD), зокрема Т- та Z-критерії [5]. Визначали вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові з використанням наборів «Phoenix» (USA), методом імуноферментного аналізу. При узагальненні результатів використано методи клініко-статистичного аналізу та варіаційної статистики (розрахунок середніх величин, похибок, одностороннього критерію достовірності Ст'юдента), а також елементи поліноміального аналізу і моделювання, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм варіаційної статистики: Stadia 6.0, Statistica for Windows 6.0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Визначено, що серед хворих на ОА переважають пацієнти з генотипом АА, частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж у пацієнтів з генотипами АС та СС (відповідно (53,1±5,1)%, (41,7±5,0)% та (5,2±2,3)%,  $p < 0,05$ ). Частота гомозиготів з генотипом АА достовірно (практично в 8-10 разів,  $p < 0,001$ ) переважає частоту гомозиготів СС.

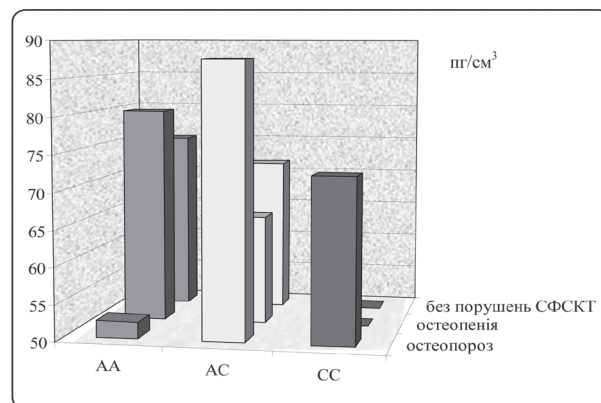
Аналіз вмісту плазматичного апеліну серед хворих на ОА у взаємозв'язку з поліморфізмом гену фарнезіл-дифосфат синтази та СФСКТ (табл.) виявив, що у пацієнтів, які мали генотип АА та АС, рівень плазматичного апеліну був достовірно вищий, ніж у пацієнтів з генотипом СС (відповідно (72,67±3,08) пг/см<sup>3</sup>, (69,13±3,16) пг/см<sup>3</sup> та (54,18±6,11) пг/см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ).

Було виявлено, що серед пацієнтів з генотипом АА з поєднаним перебігом ОА та ОП вміст плазматичного апеліну був достовірно більш низьким, ніж у пацієнтів з генотипами СС та АС (відповідно, (52,28±5,61) пг/см<sup>3</sup>, (72,49±3,84) пг/см<sup>3</sup> та (87,65±2,9) пг/см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ). В той же час у пацієнтів з поєднаним перебігом ОА та остеопенії була вияв-

лена зворотна закономірність: вміст апеліну був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з генотипами СС та АС: (79,98±4,67), (42,97±2,15) пг/см<sup>3</sup> та (65,11±3,63) пг/см<sup>3</sup>, відповідно,  $p < 0,05$ ).

Також було визначено достовірну відмінність у показниках концентрації плазматичного апеліну у пацієнтів з генотипом АА, які мали поєднаний перебіг ОА з ОП та ОА з остеопенією: рівень апеліну у перших був достовірно нижче, ніж у других (відповідно, (52,28±5,61) пг/см<sup>3</sup> та (79,98±4,67) пг/см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ).

Однак серед пацієнтів з генотипом АС тих же коморбідних груп була також виявлена зворотна закономірність: при поєднаному перебігу ОА та ОП рівень плазматичного апеліну був достовірно вищий, ніж у пацієнтів з поєднаним перебігом ОА та остеопенії (відповідно, (87,65±2,9) пг/см<sup>3</sup> та (65,11±3,63) пг/см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ). Аналогічну тенденцію виявлено серед гомозиготів по алелі СС (відповідно, (72,49±3,84) та (42,97±2,15) пг/см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ). Отже, виявлено, що



**Рис. Рівень плазматичного апеліну у пацієнтів з остеоартрозом залежно від поліморфізму гену фарнезіл-дифосфат синтази та структурно-функціонально стану кісткової тканини.**

у осіб з генотипом СС серед хворих на ОА, коморбідний з ОП, рівень вмісту плазматичного апеліну був достовірно вище, ніж у хворих на ОА поєднаний з остеопенією (відповідно,  $(72,49 \pm 3,84)$  пг/см<sup>3</sup> та  $(42,97 \pm 2,15)$  пг/см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що у хворих на ОА з генотипом АА, без порушень СФСКТ рівні плазматичного апеліну відрізнялись від пацієнтів з остеопенією та достовірно перевищували аналогічний показник у пацієнтів цієї генотипової групи з ОП (рис.  $p < 0,05$ ).

Отже, виходячи з того, що серед пацієнтів з генотипом АА, хворих на ОА, у 60,8% виявлені порушення СФСКТ (остеопенія – у 41,2%, ОП – у 19,6%) (відносно середніх значень групи хворих, групи пацієнтів без порушень СФСКТ та групи пацієнтів з остеопенією). Мало місце достовірне зростання концентрації плазматичного апеліну при остеопенії та подальше достовірне зниження – при ОП. Тому можна констатувати, що варіант генотипу АА по FDPS є найбільш сприятливим щодо формування поєднаного перебігу ОА та ОП; при цьому – підвищення концентрації апеліну при остеопенії можна оцінювати як транзи-

торне та використовувати у якості прогностичного маркера.

### Висновки

1. Таким чином, визначено, що серед хворих на ОА переважають пацієнти з генотипом АА, частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж у пацієнтів з генотипами АС та СС (відповідно  $(53,1 \pm 5,1)\%$ ,  $(41,7 \pm 5,0)\%$  та  $(5,2 \pm 2,3)\%$ ,  $p < 0,05$ ). Частота гомозиготів з генотипом АА достовірно (практично в 8-10 разів,  $p < 0,001$ ) переважає частоту гомозиготів СС.

2. Доведено вплив поліморфізму гена FDPS на рівні варіативності концентрації плазматичного апеліну, а також стосовно впливу на частоту та характер порушень СФСКТ у хворих на ОА: прогностично найбільш несприятливим є гомозиготний варіант генотипу АА, за наявності якого у хворих на ОА формування поєднаної остеопенії асоціюється зростанням рівня плазматичного апеліну, а остеопорозу – його зниженням.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з клінічним вивченням особливостей перебігу ОА під впливом поліморфізму інших генів задля розробки системи прогнозування захворювання.

## Література

1. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В.В. Поворознюка, П. Плудовські. — Донецьк: Заславський О.Ю., 2014. — 262 с.
2. Корж Н.А. Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания? / Н.А. Корж, Н.Н. Яковенчук, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2013. — № 4. — С. 102-110.
3. Насонов Е.Л. Остеопороз и остеоартроз: взаимоисключающие или взаимодополняющие болезни? / Е.Л. Насонов // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 6. — С. 248-252.
4. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение / под. ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2002. — 648 с.
5. Радченко В.А. Костная денситометрия в клинической практике / В.А. Радченко, С.Б. Костерин, Н.В. Дедух, Е.А. Побел // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2015. — № 2. — С. 100-108.
6. Романов Г.Н. Современные проблемы возраст-ассоциированных заболеваний: остеоартроз и остеопороз / Г.Н. Романов, Э.В. Руденко // Медицинские новости. — 2012. — № 8. — С. 26-29.
7. Adachi J. D. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and differences / J.D. Adachi // Osteoporosis Int. — 2013. — Vol. 24, Suppl. 1. — P. 73.
8. Bilezikian J.P. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis / J.P. Bilezikian // Am. J. Med. — 2009. — Vol. 122. — P. 14-21.
9. Cortet B. Assessment of pain in osteoarthritis and osteoporosis: similarities and differences / B. Cortet // Osteoporosis Int. — 2013. — Vol. 24, S. 1. — P. 71.
10. Hu P.F. Apelin plays a catabolic role on articular cartilage: in vivo and in vitro studies / P.F. Hu, W.P. Chen, J.L. Tang, J.P. Bao, L.D. Wu // Int. J. Mol. Med. — 2010. — Vol. 26 (3). — P. 357-363.
11. Levy M.E. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women / M.E. Levy // Maturitas. — 2007. — Vol. 57 (3). — P. 247-252.
12. Liu Y. Association of farnesyl diphosphate synthase polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis / Y. Liu, H. Liu, M. Li, P. Zhou, X. Xing, W. Xia, Z. Zhang, E. Liao, D. Chen // Chin. Med. J. (Engl.). — 2014. — Vol. 127 (4). — P. 662-668.
13. Pelletier J.-P. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and 108 differences in experimental models / J.-P. Pelletier // Osteoporosis Int. — 2013. — Vol. 24, S. 1. — P. 71.
14. Rai M.F. Relationship of age and body mass index to the expression of obesity and osteoarthritis-related genes in human meniscus / M.F. Rai, L.J. Sandell // Int. J. Obes. (Lond). — 2013. — Vol. 37 (9). — P. 1238-1246.
15. Shane E. Evolving Data about Subtrochanteric Fractures and Bisphosphonates / E. Shane // N. Engl. J. Med. — 2010. — V. 362. — P. 1825-1827.
16. Valdes A.M. Human genetics of osteoarthritis and osteoporosis / A.M. Valdes // Osteoporosis Int. — 2013. — Vol. 24, Suppl. 1. — P. 70.

УДК: 616.72-007.24-018.4-078:57.083.3'175.8:57.088.7

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З ПЛАЗМАТИЧНИМ ВМІСТОМ АПЕЛІНУ ТА ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНУ ФАРНЕЗИЛ-ДИФОСФАТ СИНТАЗИ**

Терешкін К. І.

**Резюме.** У дослідженні проведено вивчення впливу рівню вмісту плазматичного апеліну у взаємозв'язку з поліморфізмом гену фарнезил-дифосфат синтази та структурно-функціональним станом кісткової тканини у хворих на остеоартроз. У комплексному дослідженні 96 хворих на остеоартроз визначено, що серед усіх пацієнтів, які приймали участь у дослідженні, переважають пацієнти з гомозиготним генотипом AA (по FDPS), частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж у пацієнтів з гетерозиготним генотипом AC та гомозиготним CC (відповідно  $(53,1 \pm 5,1)\%$ ,  $(41,7 \pm 5,0)\%$  та  $(5,2 \pm 2,3)\%$ ,  $p < 0,05$ ). Частота пацієнтів з гомозиготним генотипом AA достовірно (практично в 8-10 разів,  $p < 0,001$ ) переважає частоту зустрічальності пацієнтів з гомозиготним генотипом CC. У осіб з гомозиготним генотипом CC серед хворих на остеоартроз, коморбідний з остеопорозом, рівень вмісту плазматичного апеліну був достовірно вище, ніж у хворих на остеоартроз, поєднаний з остеопенією (відповідно,  $(72,49 \pm 3,84)$  пг/см<sup>3</sup> та  $(42,97 \pm 2,15)$  пг/см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ). Доведено вплив поліморфізму гену FDPS на рівні варіативності концентрації плазматичного апеліну. Слід зазначити, що у хворих на остеоартроз з генотипом AA, без порушень СФСКТ рівні плазматичного апеліну відрізнялись від пацієнтів з остеопенією та достовірно перевищували аналогічний показник у пацієнтів цієї генотипової групи з остеопорозом ( $p < 0,05$ ). Також доведено вплив гену на частоту та характер порушень СФСКТ у хворих на остеоартроз: прогностично найбільш несприятливим є гомозиготний AA варіант, за наявності якого у хворих на остеоартроз формування поєднаної остеопенії асоціюється зростанням рівня плазматичного апеліну, а остеопорозу – його зниженням. При цьому – підвищення концентрації апеліну при остеопенії можна оцінювати як транзиторне та використовувати у якості прогностичного маркера.

**Ключові слова:** остеоартроз, остеопороз, остеопенія, апелін, ген фарнезил-дифосфат синтази.

**УДК:** 616.72-007.24-018.4-078:57.083.3'175.8:57.088.7

### **СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ПЛАЗМАТИЧЕСКИМ СОДЕРЖАНИЕМ АПЕЛИНА И ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА ФАРНЕЗИЛ-ДИФОСФАТ СИНТАЗЫ**

**Терешкин К. И.**

**Резюме.** В исследовании проведено изучение влияния уровня содержания плазматического апелина во взаимосвязи с полиморфизмом гена фарнезил-дифосфат синтазы и структурно-функциональным состоянием костной ткани у больных остеоартрозом. В комплексном исследовании 96 больных остеоартрозом определено, что среди всех пациентов, которые принимали участие в исследовании, преобладают пациенты с гомозиготным генотипом AA (по FDPS), частота встречаемости которых выявлена достоверно более высокой, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом AC и гомозиготным CC (соответственно  $(53,1 \pm 5,1)\%$ ,  $(41,7 \pm 5,0)\%$  и  $(5,2 \pm 2,3)\%$ ,  $p < 0,05$ ). Частота пациентов с гомозиготным генотипом AA достоверно (практически в 8-10 раз,  $p < 0,001$ ) преобладает частоту встречаемости пациентов с гомозиготным генотипом CC. У пациентов с гомозиготным генотипом CC среди больных остеоартрозом, коморбидным с остеопорозом, уровень содержания плазматического апелина был достоверно выше, чем у больных остеоартрозом, совмещенный с остеопенией (соответственно,  $(72,49 \pm 3,84)$  пг/см<sup>3</sup> и  $(42,97 \pm 2,15)$  пг/см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ). Доказано влияние полиморфизма гена FDPS на уровни вариативности концентрации плазматического апелина. Следует отметить, что у больных остеоартрозом с генотипом AA, без нарушений СФСКТ уровни плазматического апелина отличались от пациентов с остеопенией и достоверно превышали аналогичный показатель у пациентов генотипированной группы по остеопорозу ( $p < 0,05$ ). Также доказано влияние гена на частоту и характер нарушений СФСКТ у больных остеоартрозом: прогностически наиболее неблагоприятным является гомозиготный вариант AA, при наличии которого у больных остеоартрозом формирования объединенной остеопении ассоциируется ростом уровня плазматического апелина, а остеопороза – его снижением. При этом – повышение концентрации апелина при остеопении можно оценивать как проходящее и использовать в качестве прогностического маркера.

**Ключевые слова:** остеоартроз, остеопороз, остеопения, апелин, ген фарнезил-дифосфат синтазы.

**UDC:** 616.72-007.24-018.4-078:57.083.3'175.8:57.088.7

### **STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN RELATION TO PLASMAIC CONTENT OF APELIN AND GENE POLYMORPHISM OF FARNESYL-DIPHOSPHATE SYNTHASE**

**Tereshkin K. I.**

**Abstract.** The influence of plasmatic apelin level in relation to gene polymorphism of farnesyl-diphosphate synthase and structural-functional state of bone tissue in patients with osteoarthritis was defined in the study. Comprehensive study of 96 patients with osteoarthritis was carried out and it was determined that among all the patients involved in the study, the patients with homozygous genotype AA (according to FDPS) predominated, their incidence was significantly higher than in patients with heterozygous genotype AC and homozygous CC (correspondingly  $(53.1 \pm 5.1)\%$ ,  $(41.7 \pm 5.0)\%$  and  $(5.2 \pm 2.3)\%$ ,  $p < 0.05$ ). The frequency of patients with homozygous AA genotype significantly (nearly 8-10 times,  $p < 0.001$ ) dominates the frequency of patients with homozygous CC genotype. In patients with homozygous genotype CC among patients with osteoarthritis, comorbide with osteoporosis, plasmatic apelin level was significantly higher than in patients with osteoarthritis, combined with osteopenia (correspondingly,  $(72.49 \pm 3.84)$  pg/cm<sup>3</sup>  $(42.97 \pm 2.15)$  pg/cm<sup>3</sup>,  $p < 0.05$ ). The influence of FDPS gene polymorphism on the levels of concentration variability of plasmatic apelin was proved in research. It should be

noted, that patients of AA genotype with osteoarthritis, without disorders in structural-functional state of bony tissue, the levels of plasmatic apelin differed from the patients with osteopenia and were significantly higher than in patients of genotypical group on osteoporosis ( $p < 0.05$ ). The influence of gene on the frequency and nature of disorders in structural-functional state of bony tissue in patients with osteoarthritis was also proved: the most unfavorable was homozygous variant AA. The formation of combined osteopenia is associated with increase of plasmatic apelin level and osteoporosis – its decrease in patients with osteoarthritis of homozygous variant AA. In this respect, the increase of apelin concentration on osteopenia can be defined as transient and used as a prognostic marker.

**Keywords:** osteoarthritis, osteoporosis, osteopenia, apelin, gene of farnesyl-diphosphate synthase.

*Рецензент – проф. Малик С. В.*  
Стаття надійшла 02.10.2016 року