



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-4

УДК 616.728.3-007.248

Генетические маркеры остеоартроза коленного сустава у женщин Центрального Черноземья России

В.Б. Новаков^{1,2} , О.Н. Новакова¹ , И.Н. Сорокина¹ , И.В. Батлущкая¹ ,
О.А. Ефремова¹ , В.С. Орлова¹ 

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 2 г. Белгорода»,

ул. Губкина, д. 46, г. Белгород, 308036, Российская Федерация

Автор для переписки: О.Н. Новакова (*litovkina@bsu.edu.ru*)

Резюме

Актуальность: Остеоартроз (ОА) коленного сустава является многофакторным заболеванием. Среди множества факторов риска заболевания несомненна роль наследственной компоненты. Доля генетических факторов в развитии ОА составляет около 50%. **Цель исследования:** Изучить роль полиморфных локусов генов-кандидатов в развитии остеоартроза коленного сустава у женщин Центрально-Чернозёмного региона России. **Материалы и методы:** В выборку для исследования были включены 590 женщин, из них 292 пациента с диагнозом ОА коленного сустава и 298 женщин контрольной группы. Всем участникам исследования проведено генотипирование четырёх полиморфных локусов генов-кандидатов (rs2820443 *LYPLAL1*, rs11177 *GNL3*, rs56116847 *SBNO1* и rs34195470 *WWP2*), показавших связь с ОА коленного сустава в ранее проведённых полногеномных исследованиях. Проведен логистический регрессионный анализ (тестировались аллельная, аддитивная, рецессивная, доминантная генетические модели) с учётом ковариат (возраст, ИМТ, наследственная отягощённость, наличие заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной, опорно-двигательной систем). **Результаты:** Установлено, что минорный аллель А rs11177 гена *GNL3* ассоциирован с развитием ОА коленного сустава у женщин согласно аллельной ($OR=0,74$, $p_{perm}=0,011$), аддитивной ($OR=0,65$, $p_{perm}=0,009$), доминантной ($OR=0,58$, $p_{perm}=0,025$) и рецессивной ($OR=0,56$, $p_{perm}=0,042$) генетическим моделям. Генотип GG rs11177 гена *GNL3* является фактором риска развития ОА коленного сустава ($OR=1,53$, $p=0,026$). Выявленные ассоциации rs11177 гена *GNL3* с развитием заболевания у женщин могут быть связаны с выраженными функциональными эффектами данного SNP: определяет миссенс-мутацию (Arg39Gln в полипептиде *GNL3*), локализуется в эволюционно консервативном регионе, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1, в области гистонов, маркирующих промоторы в 10 тканях и энхансеры в 14 тканях, в регионе связывания с регуляторным белком ZNF263 и регионе регуляторного мотива ДНК – RXRA, связан с уровнем экспрессии 24 генов и альтернативного сплайсинга 12 генов в различных тканях и органах, вовлечённых в патогенез ОА коленного сустава (жировая ткань, щитовидная железа, скелетные мышцы и др.). **Заключение:** Аллельный вариант А rs11177

гена *GNL3* имеет протективное значение в развитии ОА коленного сустава у женщин Центрального Черноземья России (OR=0,56-0,74), генотип GG rs11177 имеет рисковую роль для заболевания (OR=1,53).

Ключевые слова: остеоартроз коленного сустава; ассоциации; гены-кандидаты; полиморфизм генов; *GNL3*

Для цитирования: Новаков ВБ, Новакова ОН, Сорокина ИН, и др. Генетические маркеры остеоартроза коленного сустава у женщин Центрального Черноземья России. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(2):191-205. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-4

Genetic markers of knee osteoarthritis in women of the Central Chernozem region of Russia

Vitaly B. Novakov^{1,2} , Olga N. Novakova¹ , Inna N. Sorokina¹ ,
Irina V. Batlutskaya¹ , Olga A. Efremova¹ , Valentina S. Orlova¹ 

¹ Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

² City Hospital No. 2 of Belgorod,
46 Gubkina St., Belgorod, 308036, Russia

Corresponding author: Olga N. Novakova (litovkina@bsu.edu.ru)

Abstract

Background: Knee osteoarthritis (KO) is a multifactorial disease. Among the many risk factors for the disease, the role of the hereditary component is undeniable. The share of genetic factors in the development of OA is about 50%. **The aim of the study:** To study the role of polymorphic loci of candidate genes in the development of knee osteoarthritis in women from the Central Chernozem region of Russia. **Materials and methods:** The sample for the study included 590 women, including 292 patients diagnosed with KO and 298 women in the control group. All study participants underwent genotyping of four polymorphic loci of candidate genes (rs2820443 *LYPLAL1*, rs11177 *GNL3*, rs56116847 *SBNO1* and rs34195470 *WWP2*), which showed an association with KO in previous genome-wide studies. A logistic regression analysis was carried out (allelic, additive, recessive, dominant genetic models were tested), taking into account covariates (age, BMI, hereditary burden, the presence of diseases of the cardiovascular, endocrine, musculoskeletal systems). **Results:** The minor allele A rs11177 of the *GNL3* gene was found to be associated with the development of KO in women according to allelic (OR=0.74, $p_{perm}=0.011$), additive (OR=0.65, $p_{perm}=0.009$), dominant (OR=0.58, $p_{perm}=0.025$) and recessive (OR=0.56, $p_{perm}=0.042$) genetic models. The GG genotype rs11177 of the *GNL3* gene is a risk factor for the development of KO (OR=1.53, $p=0.026$). The identified associations of rs11177 of the *GNL3* gene with the development of the disease in females may be associated with the pronounced functional effects of this SNP: it determines the missense mutation (Arg39Gln in the *GNL3* polypeptide); it is localized in an evolutionarily conservative region, in the area of hypersensitivity to DNase-1, in the area of histones, marking promoters in 10 tissues and enhancers in 14 tissues, in the region of binding to the regulatory protein ZNF263 and in the region of the regulatory DNA motif – RXRA; it is associated with the level of expression of 24 genes and alternative splicing of 12 genes in various tissues and organs involved in the pathogenesis of KO (adipose tissue, thyroid gland, skeletal muscles, etc.). **Conclusion:** The A allelic rs11177 variant of the *GNL3* gene

has a protective role in the development of KO in women of the Central Chernozem Region of Russia (OR=0.56-0.74), the GG genotype rs11177 has a risk role for the disease (OR=1.53).

Keywords: knee osteoarthritis; associations; candidate genes; gene polymorphism; *GNL3*

For citation: Novakov VB, Novakova ON, Sorokina IN, et al. Genetic markers of knee osteoarthritis in women of the Central Chernozem region of Russia. Research Results in Biomedicine. 2023;9(2): 191-205. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-4

Введение. Остеоартроз (ОА) занимает одну из лидирующих позиций среди заболеваний костно-мышечной системы [1, 2]. Для данного заболевания характерно наличие болевого синдрома, деструкции и потери суставного хряща, ремоделирование субхондральной кости, образованием остеофитов, воспаление синовиальной оболочки, вовлечение в патологические процессы как внутрисуставных, так и околоуставных структур и отдаленных от суставов тканей [3, 4]. Частота этого недуга, согласно ВОЗ, составляет от 11 до 13%. По данным отечественных учёных в России ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдают около 13% населения [5]. Среди крупных суставов коленные поражаются чаще [6]. ОА коленного сустава представляет собой одну из наиболее значимых медико-социальных и экономических проблем не только из-за широкой распространённости, но и в связи с тем, что данное заболевание приводит к снижению качества жизни пациентов, может стать причиной нетрудоспособности [7, 8]. Стоит отметить, что наиболее распространённым методом лечения при терминальных стадиях гонартроза считают эндопротезирование, являющееся весьма дорогостоящим [9-12]. При этом около 21% пациентов недовольны результатом после тотальной артропластики коленного сустава [13].

ОА коленного сустава является многофакторным заболеванием [14, 15]. Среди факторов риска развития и прогрессирования данного недуга выделяют женский пол [14-18]. Частота ОА возрастает в менопаузальный период и для заболевания характерно менее благоприятное клиническое течение в этот период [19]. Более низкий уровень эстрогенов в менопаузе приводит впоследствии к повышению уровня костного

метаболизма в субхондральной кости, развитию воспалительных процессов в тканях сустава, деградация хрящевой ткани [20]. Стоит отметить и более высокую частоту тотального эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов у женщин в сравнении с мужчинами [21].

Согласно литературным данным генетические факторы имеют ключевую роль в развитии и прогрессировании ОА коленного сустава [22-25]. В ранее опубликованном исследовании сообщалось о том, что доля наследственной компоненты в развитии ОА коленного сустава у женщин составляет 37% [26]. Стоит отметить, что прогрессирование рентгенологического ОА коленного сустава у женщин также находится под генетическим контролем [27]. При этом, несмотря на очевидную роль генетических (наследственных) факторов в развитии и прогрессировании данного заболевания [28], исследования, посвящённые изучению вклада отдельных полиморфных локусов генов-кандидатов в подверженность ОА коленного сустава у женщин крайне ограничены и фрагментарны.

Цель исследования. Изучить роль полиморфных локусов генов-кандидатов в развитии остеоартроза коленного сустава у женщин Центрально-Чернозёмного региона России.

Материалы и методы исследования. Объём выборки для исследования составил 590 женщин, из них 292 больных ОА коленного сустава и 298 женщин контрольной группы. Диагноз заболевания был установлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациям по диагностике и лечению остеоартроза [29], а также согласно критериям Американской ассоциации ревматологов [30]. Выборка сформирована

ровалась на базе травматологических отделений №1 и №2 ОГБУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода» в период с 2016 по 2018 гг. В данную выборку относили лица женского пола, которые родились и проживают на территории Центрально-Черноземного региона РФ и не имели родства между собой, давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании [31]. Критерии включения в группу больных: 1) возраст пациенток ≥ 40 лет, 2) диагностированный первичный ОА коленного сустава 2-4 рентгенологических стадий, 3) наличие боли в коленном суставе по визуально-аналоговой шкале более 40 баллов. В группу контроля включались лица без какой-либо патологии опорно-двигательной системы. Критерии исключения из исследуемых групп были следующие: 1) не русский этнос, проживание и/или рождение вне Центрального Черноземья России, 2) тяжёлые формы артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарный диабет, онкологические заболевания, врождённые пороки развития опорно-двигательной системы. Данное исследование проведено при соблюдении этических норм и стандартов Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Для исследования были отобраны полиморфные локусы четырёх генов-кандидатов, связанные с ОА коленного сустава согласно ранее проведённым полногеномным исследованиям (GWAS) в европейских популяциях [32-35]: rs2820443 *LYPLAL1*, rs11177 *GNL3*, rs56116847 *SBNO1*, rs34195470 *WWP2*, а также обладающие выраженным регуляторным потенциалом (regSNPs) согласно онлайн ресурсу HaploReg (v.4.1) [36]. Для исследования использовалась геномная ДНК, выделенная фенол-хлороформным методом [37]. Генотипирование полиморфных локусов генов-кандидатов проводили стандартным методом полимеразной цепной реакции с использованием TagMan зондов на амплификаторе CFX-96 Real Time System [38, 39,

40]. Генотипирование выполнено на специально разработанных наборах ООО «Гест – Ген» (г. Ульяновск).

Для описания количественных признаков (возраст, рост, ИМТ) применяли среднее арифметическое (\bar{X}) и стандартную ошибку (SD), для их сравнения использовали критерий Манна-Уитни. Для качественных признаков определяли их абсолютные значения (n) и проценты. Для сравнения качественных показателей применяли критерий χ^2 . За статистически значимый принимали результат при $p < 0,05$.

В исследуемых группах женщин для полиморфных локусов генов-кандидатов ОА коленного сустава проведены расчёты наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, частот минорного и частого аллелей, наблюдаемых и ожидаемых распределений генотипов и их соответствия закономерности Харди-Вайнберга. При сравнении частот аллелей и генотипов изучаемых SNPs между контрольной группой и больными использовали таблицы сопряженности 2x2 с применением критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. За статистически значимый принимали результат при $p < 0,05$. Проведён логистический регрессионный анализ (тестировались аллельная, аддитивная, рецессивная, доминантная генетические модели) с учётом ковариат (возраст, ИМТ, наследственная отягощённость, наличие заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной, опорно-двигательной систем) в программе PLINK v. 2.050 [41] и изучены ассоциации SNPs (rs2820443 *LYPLAL1*, rs11177 *GNL3*, rs56116847 *SBNO1* и rs34195470 *WWP2*) кандидатных генов с развитием ОА коленного сустава у женщин. Направленность ассоциаций изучаемых полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием заболевания оценивали на основе OR – показателя отношения шансов и его 95% доверительного интервала (95% CI). Для корректировки множественных сравнений применяли стандартные пермутационные процедуры (выполнено 1000 пермутаций). Статистически значимым считали уровень $p_{perm} < 0,05$.

Для полиморфных локусов, показавших значимые ассоциации с развитием гоартроза у женщин, были изучены эпигенетические эффекты (regSNP) с помощью онлайн сервиса HaploReg (v4.1) [36], проведён eQTL- и sQTL-анализ (связь с уровнем экспрессии и альтернативного сплайсинга генов) с помощью онлайн ресурса GTExportal [42, 43].

Результаты и их обсуждение. Основные медико-биологические характеристики изучаемых групп женщин представлены в таблице 1. Данные группы были сопоставимы по возрасту, росту ($p > 0,05$). В отношении статуса табакокурения и алкоголя

также данные группы не отличались. Однако группа больных женщин достоверно имела более высокий ИМТ по сравнению с популяционным контролем ($p < 0,05$). Анализ данных о наличии в изучаемых группах больных ОА коленного сустава и контроля сопутствующей патологии свидетельствует о достоверно более высоком удельном весе пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной и опорно-двигательной систем ($p < 0,05$). Также у больных ОА коленного сустава чаще регистрируется наследственная отягощенность (Табл. 1).

Таблица 1

Характеристики групп больных и контроля

Table 1

Characteristics of patient and control groups

Показатели	Больные ОА	Контрольная группа	p
	(n = 292) $\bar{X} \pm SD / n(\%)$	(n = 298) $\bar{X} \pm SD / n(\%)$	
Средний возраст, лет	53,33±5,46	52,87±6,79	0,25
Рост, см	164,89±5,51	164,84±5,41	0,94
ИМТ, кг/м ²	31,34±5,34	26,31±3,42	1×10^{-07}
Наследственная отягощенность	106 (36,30)	46 (15,44)	0,0005
Курение	51 (17,50)	61 (20,50)	0,41
Алкоголь	222 (74,50)	234 (78,50)	0,53
Сопутствующая патология			
Сердечно-сосудистой системы	115 (39,38)	49 (16,44)	0,0005
Пищеварительной системы	37 (12,67)	30 (10,07)	0,39
Мочеполовой системы	16 (5,48)	14 (4,70)	0,81
Центральной нервной системы	32 (10,96)	21 (7,05)	0,13
Опорно-двигательной системы	26 (8,90)	0 (0)	0,0005
Эндокринных органов	32 (10,96)	18 (6,04)	0,05
Дыхательной системы	37 (12,67)	34 (11,41)	0,73
Другие	18 (6,16)	16 (5,37)	0,81

Примечание: \bar{X} – среднее значение; SD – стандартная ошибка; p – уровень статистической значимости.
Note: \bar{X} – average value; SD – standard error; p – level of statistical significance.

Проведено изучение распределения генотипов изучаемых полиморфных маркеров – rs2820443 *LYPLAL1*, rs11177 *GNL3*, rs56116847 *SBNO1*, rs34195470 *WWP2* в группе больных и контроле. Установлено, что для всех локусов как среди больных,

так и в контрольной группе наблюдаемое распределение генотипов по всем рассматриваемым SNPs соответствовало ожидаемому согласно равновесию Харди-Вайнберга ($P_{HWE} > 0,05$) (Табл. 2).

Таблица 2 (начало)

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

Beginning of Table 2

**Allele and genotype frequencies of polymorphic loci of candidate genes
in the studied groups of patients and controls**

Полиморфизм	Аллели, генотипы	Больные ОА n (%)	Контрольная группа n (%)	OR (95%CI)	p
rs2820443	T	422 (72,26)	410 (72,18)	1,00 (0,77-1,31)	1,000
	C	162 (27,74)	158 (27,82)	1,00 (0,76-1,30)	
	CC	26 (8,90)	25 (8,80)	1,01 (0,55-1,87)	1,000
	CT	110 (37,67)	108 (38,03)	0,99 (0,69-1,40)	1,000
	TT	156 (53,43)	151 (53,17)	1,01 (0,72-1,42)	1,000
	H ₀ H _e (P _{HWE})	0,377/0,401 (0,308)	0,380/0,402 (0,376)		
	Минорный аллель C (аллельная мод.)			1,00 (0,77-1,29)	0,977
	CC vs. CT vs. TT (аддитивная мод.)			0,88 (0,62-1,23)	0,457
	TT vs. CC + CT (доминантная мод.)			0,88 (0,57-1,35)	0,548
CT + TT vs. CC (рецессивная мод.)			0,76 (0,34-1,73)	0,518	
rs11177	G	342 (58,56)	305 (51,17)	1,35 (1,06-1,71)	0,013
	A	242 (41,44)	291 (48,83)	0,74 (0,59-0,94)	
	AA	49 (16,78)	68 (22,82)	0,68 (0,44-1,05)	0,083
	AG	144 (49,32)	155 (52,01)	0,90 (0,64-1,26)	0,567
	GG	99 (33,90)	75 (25,17)	1,53 (1,05-2,21)	0,026
	H ₀ H _e (P _{HWE})	0,493/0,485 (0,811)	0,520/0,500 (0,562)		
	Минорный аллель A (аллельная мод.)			0,74 (0,59-0,93)	0,011
	AA vs. AG vs. GG (аддитивная мод.)			0,65 (0,48-0,89)	0,008
	GG vs. AA + AG (модель доминантная)			0,58 (0,36-0,92)	0,020
AG + GG vs. AA (рецессивная мод.)			0,56 (0,32-0,99)	0,044	
rs56116847	G	386 (66,10)	389 (65,49)	1,03 (0,80-1,32)	0,875
	A	198 (33,90)	205 (34,51)	0,97 (0,76-1,25)	
	AA	34 (11,64)	40 (13,47)	0,85 (0,51-1,42)	0,587
	AG	130 (44,52)	125 (42,09)	1,10 (0,79-1,55)	0,608
	GG	128 (43,84)	132 (44,44)	0,98 (0,70-1,40)	0,948
	H ₀ H _e (P _{HWE})	0,445/0,448 (0,897)	0,421/0,452 (0,248)		
	Минорный аллель A (аллельная мод.)			0,97 (0,76-1,24)	0,826
	GG vs. AG vs. AA (аддитивная мод.)			0,90 (0,65-1,23)	0,494

Таблица 2 (окончание)

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

End of Table 2

**Allele and genotype frequencies of polymorphic loci of candidate genes
in the studied groups of patients and controls**

Полиморфизм	Аллели, генотипы	Больные ОА n (%)	Контрольная группа n (%)	OR (95%CI)	p
	GG vs. AG + AA (доминантная мод.)			0,89 (0,58-1,37)	0,599
	GG + AG vs. AA (рецессивная мод.)			0,81 (0,42-1,57)	0,534
rs34195470	G	298 (51,38)	308 (51,85)	0,98 (0,78-1,24)	0,918
	A	282 (48,62)	286 (48,15)	1,02 (0,81-1,29)	
	AA	66 (22,76)	69 (23,23)	0,97 (0,65-1,46)	0,970
	AG	150 (51,72)	148 (49,83)	1,08 (0,77-1,51)	0,707
	GG	60 (25,52)	80 (26,94)	0,93 (0,63-1,37)	0,767
	H _o /H _e (P _{HWE})	0,517/0,500 (0,638)	0,498/0,499 (1,000)		
	Минорный аллель A (аллельная мод.)			1,02 (0,81-1,28)	0,871
	GG vs. AG vs. AA (аддитивная мод.)			1,11 (0,81-1,51)	0,524
	GG vs. AG + AA (модель доминантная)			1,03 (0,64-1,72)	0,844
	GG + AG vs. AA (рецессивная мод.)			1,25 (0,75-2,10)	0,392

Примечание: OR – отношение шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал отношения шансов; p – уровень значимости; H_o/H_e – наблюдаемая/ожидаемая гетерозиготность; P_{HWE} – уровень значимости отклонения от закона Харди-Вайнберга.

Note: OR – odds ratio; 95%CI – 95% confidence interval, p – level of significance, H_o/H_e – observed/expected heterozygosity; P_{HWE} – level of significance to match the Hardy-Weinberg equilibrium.

Выявлены ассоциации полиморфного локуса rs11177 гена *GNL3* с развитием ОА коленного сустава у женщин. Аллель А данного полиморфного локуса связан с низким риском развития заболевания (OR=0,74, 95CI 0,59-0,94, p=0,013), в свою очередь генотип GG rs11177 гена *GNL3* является фактором риска развития ОА коленного сустава (OR=1,53, 95CI 1,05-2,21, p=0,026). В рамках логистического регрессионного анализа также установлено, минорный аллель А rs11177 гена *GNL3* показал ассоциации с развитием ОА коленного сустава у женщин согласно аллельной (OR=0,74, 95%CI 0,59-0,93, p=0,011, p_{perm}=0,011), аддитивной (OR=0,65, 95%CI

0,48-0,89, p=0,008, p_{perm}=0,009), доминантной (OR=0,58, 95%CI 0,36-0,92, p=0,020, p_{perm}=0,025) и рецессивной (OR=0,56, 95%CI 0,32-0,99, p=0,044, p_{perm}=0,042) генетическим моделям (Табл. 2).

Связь полиморфного локуса rs11177 гена *GNL3* с ОА на полногеномном уровне была установлена в нескольких GWAS [32, 33, 44]. Zeggini E. et al. (2012) на выборках европейского происхождения установлено, что аллель А rs11177 *GNL3* является фактором риска развития ОА (OR=1,09, p=5,13x10⁻⁰⁹) [32]. Однако в GWAS Yau M.S. et al. (2017), выполненном на выборке из 3898 больных ОА коленного сустава и 3168 контроля, ассоциация полиморфного

маркера rs11177 гена *GNL3* с заболеванием у американцев европейского происхождения не подтвердилась [44]. В 2018г. связь rs11177 гена *GNL3* с ОА тазобедренного сустава на полногеномном уровне была установлена в GWAS Styrkarsdottir U. et al. у европейцев. Авторами выявлено, что фактором риска развития ОА тазобедренного сустава является аллельный вариант А rs11177 гена *GNL3* (OR=1,07, $p=6,5 \times 10^{-08}$) [33]. Также в 2018г. данная ассоциация была реплицирована Liu B. et al. у больных гонартрозом в китайской популяции Хань, но не достигла полногеномного уровня (OR=1,25, $p=2,6 \times 10^{-05}$) [45].

Согласно нашим результатам, аллельный вариант А rs11177 гена *GNL3* имеет протективное значение при формировании ОА коленного сустава у женщин (OR=0,56-0,74), что согласуется с результатами Panoutsopoulou K. et al. (2017) и Шаповаловой Д.А. (2020). В работе Шаповаловой Д.А. (2020), выполненной на выборке из 417 женщин (256 женщин с полиартрозом, коксартрозом и гонартрозом и 161 женщина контрольной группы) русской, татарской, башкирской национальностей и других этносов Волго-Уральского региона России установлены значимые ассоциации аллеля G rs11177 гена *GNL3* с ОА у метисов и других этносов (OR=2,17, 95% CI 1,14-4,14, $p=0,018$) [46]. В исследовании Panoutsopoulou K. et al. (2017) установлена связь минорного аллеля А rs11177 гена *GNL3* с развитием ОА тазобедренного сустава с аксиальным/медиальным сужением суставного пространства у европейцев (OR=0,84, 95% CI 0,72-0,97, $p=0,022$) [47].

Согласно материалам онлайн ресурса HaploReg [36], изучаемый rs11177 гена *GNL3* обладает выраженными регуляторными эффектами. Полиморфный локус rs11177, определяющий миссенс-мутацию (Arg39Gln в полипептиде *GNL3*), локализуется в эволюционно консервативном регионе, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1 и в области гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры в 10 и 14 тканях соответственно, в регионе связывания с регуляторным белком ZNF263 и регионе

одного регуляторного мотива ДНК. Материалы онлайн ресурса GTExportal [43] свидетельствуют о важном eQTL (связан с транскрипцией 24 генов – *DNAH1*, *GLT8D1*, *GLYCTK*, *GLYCTK-AS1*, *GNL3*, *ITIH1*, *ITIH4*, *MUSTN1*, *NEK4*, *NT5DC2*, *PBRM1*, *POC1A*, *PPM1M*, *RFT1*, *RP11-168J18.6*, *RP11-894J14.2*, *RP5-1157M23.2*, *RP5-966M1.5*, *RP5-966M1.7*, *SERBP1P3*, *SFMBT1*, *SPCS1*, *TMEM110*, *WDR82*) и sQTL (ассоциирован с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта 12 генов – *GLT8D1*, *GNL3*, *ITIH1*, *ITIH3*, *ITIH4*, *MUSTN1*, *NT5DC2*, *PBRM1*, *PHF7*, *SMIM4*, *STAB1*, *TMEM110*) значениях полиморфизма rs11177 в более 30 различных органах и тканях, в том числе вовлечённых в патогенез ОА (скелетные мышцы, жировая ткань, большеберцовые артерии и нервы и т.д.). Стоит отметить, что с rs11177 сильно сцеплены 198 eQTL-значимых SNPs, ассоциированных с транскрипцией 27 генов (*ALAS1*, *DNAH1*, *GLT8D1*, *GLYCTK*, *GLYCTK-AS1*, *GNL3*, *ITIH1*, *ITIH4*, *MUSTN1*, *NEK4*, *NT5DC2*, *PBRM1*, *POC1A*, *PPM1M*, *PRKCD*, *RFT1*, *RP11-168J18.6*, *RP11-894J14.2*, *RP5-1157M23.2*, *RP5-966M1.5*, *RP5-966M1.7*, *SERBP1P3*, *SFMBT1*, *SMIM4*, *SPCS1*, *TMEM110*, *WDR82*) и альтернативным сплайсингом транскрипта 13 генов (*GLT8D1*, *GLYCTK*, *GNL3*, *ITIH1*, *ITIH3*, *ITIH4*, *MUSTN1*, *NT5DC2*, *PBRM1*, *PHF7*, *SMIM4*, *STAB1*, *TMEM110*) в различных органах и тканях.

Аллельный вариант А rs11177 *GNL3*, являющийся, согласно нашим данным, протективным фактором в развитии заболевания у женщин, снижает аффинность к транскрипционному фактору RXRA, связан с пониженной экспрессией 14 генов (*DNAH1*, *GLYCTK*, *GNL3*, *ITIH1*, *ITIH4*, *NT5DC2*, *PBRM1*, *POC1A*, *PPM1M*, *RFT1*, *RP5-1157M23.2*, *RP5-966M1.5*, *RP5-966M1.7*, *SPCS1*) и повышенной транскрипцией 14 генов (*DNAH1*, *GLT8D1*, *GLYCTK-AS1*, *ITIH4*, *MUSTN1*, *NT5DC2*, *PBRM1*, *RP11-168J18.6*, *RP11-894J14.2*, *SERBP1P3*, *SFMBT1*, *SPCS1*, *TMEM110*, *WDR82*), ассоциирован как с более низким уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта

10 генов (*GLT8D1*, *GNL3*, *ITIH1*, *ITIH4*, *MUSTN1*, *NT5DC2*, *PHF7*, *SMIM4*, *STAB1*, *TMEM110*), так и с высоким уровнем альтернативного сплайсинга 6 генов (*GLT8D1*, *GNL3*, *ITIH3*, *NT5DC2*, *PBRM1*, *SMIM4*) в различных культурах клеток, тканях и органах, в том числе имеющих важную роль в патогенезе ОА коленного сустава (щитовидная железа, большеберцовые артерии и нервы, жировая ткань и др.).

Ген *GNL3* кодирует гуанин-нуклеотид-связывающий белок (нуклеостемин), который играет важную роль во многих процессах, происходящих в клетке, в том числе участвует в пролиферации стволовых клеток, регуляции клеточного цикла [48]. Анализ дисбаланса аллельной экспрессии гена *GNL3* показал, что rs11177 является дисактивным регулятором, который вероятно вносит вклад в значимость ассоциаций с ОА рядом расположенных полиморфных локусов в 3 хромосоме (3p21) [49]. В работе Gee F. et al. (2014) показано, что ОА-ассоциированный аллель А rs11177 связан с более низкой экспрессией гена *GNL3* в хрящевой ткани больных ОА, перенесших замену тазобедренного или коленного суставов, что доказывает роль *GNL3* в патогенезе заболевания [49]. Louka M.L. et al. (2016) показали, что относительная экспрессия гена *GNL3* в образцах синовиальной ткани и жидкости была значительно выше в группе больных с первичным остеоартрозом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) [50].

Заключение. Аллель А rs11177 гена *GNL3* имеет протективную роль в развитии ОА коленного сустава у женщин Центрального Черноземья России ($OR = 0,56-0,74$). Генотип GG rs11177 является рискованным для заболевания ($OR = 1,53$). Медико-биологической основой выявленных ассоциаций могут быть выраженные функциональные эффекты SNP: определяет миссенс-мутацию (Arg39Gln в полипептиде *GNL3*), локализуется в эволюционно консервативном регионе, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1, в области гистонов, маркирующих промоторы в 10 тканях и энхансеры в 14 тканях, в регионе связывания с регуля-

торным белком ZNF263 и регионе регуляторного мотива RXRA, связан с уровнем экспрессии 24 генов и альтернативного сплайсинга 12 генов в различных тканях и органах, вовлечённых в патогенез ОА коленного сустава (жировая ткань, щитовидная железа, скелетные мышцы и др.).

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, и др. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15-21. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-15-21>
2. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(5):2619. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052619>
3. Madry H, Luyten FP, Facchini A. Biological aspects of early osteoarthritis. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2012;20(3):407-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1705-8>
4. Pape D, Tischer T. Kniearthrose des jungen Patienten [Osteoarthritis of the knee in young patients]. Der Orthopade. 2021;50(5):345. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00132-021-04095-8>
5. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространённость ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32-39. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>
6. Deshpande BR, Katz JN, Solomon DH, et al. Number of Persons With Symptomatic Knee

Osteoarthritis in the US: Impact of Race and Ethnicity, Age, Sex, and Obesity. *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. 2016;68(12):1743-1750. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.22897>

7. Gaudreault N, Maillette P, Coutu MF, et al. Work disability among workers with osteoarthritis of the knee: risks factors, assessment scales, and interventions. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2014;37(4):290-296. DOI: <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000082>

8. Tan JS, Tikoft E, O'Sullivan P, et al. The Relationship Between Changes in Movement and Activity Limitation or Pain in People With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 2021;51(10):492-502. DOI: <https://doi.org/10.2519/jospt.2021.10418>

9. Weinstein AM, Rome BN, Reichmann WM, et al. Estimating the burden of total knee replacement in the United States. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2013;95(5):385-92. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00206>

10. Корнилов НН, Куляба ТА, Филь АС, и др. Данные регистра эндопротезирования коленного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2011–2013 годы. *Травматология и ортопедия России*. 2015;21(1):136-151. DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2015-0-1-136-151>

11. Hardenberg M, Speklé EM, Coenen P, et al. The economic burden of knee and hip osteoarthritis: absenteeism and costs in the Dutch workforce. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022;23(1):364. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05306-9>

12. Leung K, Zhang B, Tan J, et al. Prediction of Total Knee Replacement and Diagnosis of Osteoarthritis by Using Deep Learning on Knee Radiographs: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Radiology*. 2020;296(3):584-593. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192091>

13. Marsh J, Joshi I, Somerville L, et al. Health care costs after total knee arthroplasty for satisfied and dissatisfied patients. *Canadian Journal of Surgery*. 2022;65(5):E562-E566. DOI: <https://doi.org/10.1503/cjs.006721>

14. Hussain SM, Neilly DW, Baliga S, et al. Knee osteoarthritis: a review of management options. *Scottish Medical Journal*. 2016;61(1):7-16. DOI: <https://doi.org/10.1177/0036933015619588>

15. Haider MZ, Bhuiyan R, Ahmed S, et al. Risk factors of knee osteoarthritis in Bangladeshi adults: a national survey. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022;23(1):333. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05253-5>

16. Новаков ВБ, Новакова ОН, Чурносков МИ. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2021;27(1):112-120. DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120>

17. Curry ZA, Beling A, Borg-Stein J. Knee osteoarthritis in midlife women: unique considerations and comprehensive management. *Menopause*. 2022;29(6):748-755. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001966>

18. Werner DM, Golightly YM, Tao M, et al. Environmental Risk Factors for Osteoarthritis: The Impact on Individuals with Knee Joint Injury. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2022;48(4):907-930. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2022.06.010>

19. Мадянов ИВ, Мадянова ТС. Менопаузальная гормональная терапия при отдельных заболеваниях терапевтического профиля. *Лечащий Врач*. 2018;3:50.

20. Поворознюк ВВ, Григорьева НВ. Остеоартроз у женщин в постменопаузе: факторы риска и связь с костной тканью. *Репродуктивная эндокринология*. 2012;6(8):64-71. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.8.64-71>

21. Kremers HM, Larson DR, Crowson CS, et al. Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2015;97(17):1386-97. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01141>

22. Skousgaard SG, Skytthe A, Möller S, et al. Sex differences in risk and heritability estimates on primary knee osteoarthritis leading to total knee arthroplasty: a nationwide population based follow up study in Danish twins. *Arthritis Research and Therapy*. 2016;18:46. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0939-8>

23. Zengini E, Finan C, Wilkinson JM. The Genetic Epidemiological Landscape of Hip and Knee Osteoarthritis: Where Are We Now and Where Are We Going? *The Journal of Rheumatology*. 2016;43(2):260-266. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.150710>

24. Новаков ВБ, Новакова ОН, Чурносков МИ. Полногеномные исследования остеоартроза коленного сустава: обзор литературы. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(4):131-144. DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-1580>

25. Novakov V, Novakova O, Churnosova M, et al. Intergenic interactions of SBNO1, NFAT5 and GLT8D1 determine the susceptibility to knee

- osteoarthritis among Europeans of Russia. *Life*. 2022;13(2):405. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13020405>
26. MacGregor AJ, Li Q, Spector TD, et al. The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at the hand, hip and knee. *Rheumatology*. 2009;48(3):277-280. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken475>
27. Zhai G, Ding C, Stankovich J, et al. The genetic contribution to longitudinal changes in knee structure and muscle strength: a sibpair study. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(9):2830-2834. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.21267>
28. Novakov V, Novakova O, Churnosova M, et al. The pronounced effect of obesity on the association of the rs143384 GDF5 with knee osteoarthritis. *Life*. 2022;12:x. DOI: <https://doi.org/10.3390/xxxxx>
29. Алексеева ЛИ. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *Русский медицинский журнал*. 2019;4:2-6.
30. Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *The Journal of rheumatology*. Supplement. 1991;27:10-12.
31. Абрамова МЮ. Генетические маркеры тяжелого течения преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(3):305-316. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4>
32. Zeggini E, Panoutsopoulou K, Southam L, et al. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. *The Lancet*. 2012;380(9844):815-823. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60681-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60681-3)
33. Styrkarsdottir U, Lund SH, Thorleifsson G, et al. Meta-analysis of Icelandic and UK data sets identifies missense variants in SMO, IL11, COL11A1 and 13 more new loci associated with osteoarthritis. *Nature Genetics*. 2018;50(12):1681-1687. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0247-0>
34. Tachmazidou I, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. *Nature Genetics*. 2019;51(2):230-236. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0327-1>
35. Boer CG, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell*. 2021;184(18):4784-4818.e17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.038>
36. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D877-D881. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
37. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Starodubova NI, et al. Smoking status modifies the relation between CYP1A1*2C gene polymorphism and idiopathic male infertility: the importance of gene-environment interaction analysis for genetic studies of the disease. *Reproductive Sciences*. 2013;20(11):1302-1307. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719113483013>
38. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980-986. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12367>
39. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(4):306-311. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562>
40. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:66-72. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>
41. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(3):559-75. DOI: <https://doi.org/10.1086/519795>
42. Решетников ЕА. Поиск ассоциаций генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(3):338-349. DOI: [10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5](https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5)
43. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>
44. Yau MS, Yerges-Armstrong LM, Liu Y, et al. Genome-Wide Association Study of Radiographic Knee Osteoarthritis in North American Caucasians. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(2):343-351. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.39932>

45. Liu B, Cheng H, Ma W, et al. Common variants in the GNL3 contribute to the increasing risk of knee osteoarthritis in Han Chinese population. *Scientific Reports*. 2018;8(1):9610. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27971-4>

46. Шаповалова ДА. Изучение молекулярно-генетических основ остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной [диссертация]. Уфа; 2020.

47. Panoutsopoulou K, Thiagarajah S, Zengini E, et al. Radiographic endophenotyping in hip osteoarthritis improves the precision of genetic association analysis. *Annals of The Rheumatic Diseases*. 2017;76(7):1199-1206. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210373>

48. Romanova L, Kellner S, Katoku-Kikyo N, et al. Novel role of nucleostemin in the maintenance of nucleolar architecture and integrity of small nucleolar ribonucleoproteins and the telomerase complex. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(39):26685-94. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.013342>

49. Gee F, Clubbs CF, Raine EV, et al. Allelic expression analysis of the osteoarthritis susceptibility locus that maps to chromosome 3p21 reveals cis-acting eQTLs at GNL3 and SPCS1. *BMC Medical Genetics*. 2014;15:53. DOI: <https://doi.org/10.1074/10.1186/1471-2350-15-53>

50. Louka ML, Zakaria ZM, Nagaty MM, et al. Expression of nucleostemin gene in primary osteoarthritis. *Gene*. 2016;587(1):27-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.04.019>

References

1. Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AV, et al. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15-21. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-15-21>

2. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2619. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052619>

3. Madry H, Luyten FP, Facchini A. Biological aspects of early osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2012;20(3):407-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1705-8>

4. Pape D, Tischer T. Kniearthrose des jungen Patienten [Osteoarthritis of the knee in young patients]. *Der Orthopäde*. 2021;50(5):345. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00132-021-04095-8>

5. Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-39. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>

6. Deshpande BR, Katz JN, Solomon DH, et al. Number of Persons With Symptomatic Knee Osteoarthritis in the US: Impact of Race and Ethnicity, Age, Sex, and Obesity. *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. 2016;68(12):1743-1750. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.22897>

7. Gaudreault N, Maillette P, Coutu MF, et al. Work disability among workers with osteoarthritis of the knee: risks factors, assessment scales, and interventions. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2014;37(4):290-296. DOI: <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000082>

8. Tan JS, Tikoft E, O'Sullivan P, et al. The Relationship Between Changes in Movement and Activity Limitation or Pain in People With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 2021;51(10):492-502. DOI: <https://doi.org/10.2519/jospt.2021.10418>

9. Weinstein AM, Rome BN, Reichmann WM, et al. Estimating the burden of total knee replacement in the United States. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2013;95(5):385-92. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00206>

10. Kornilov NN, Kulyaba TA, Fil AS, et al. Data of knee arthroplasty register of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics for period 2011-2013. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2015;21(1):136-151. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2015-0-1-136-151>

11. Hardenberg M, Speklé EM, Coenen P, et al. The economic burden of knee and hip osteoarthritis: absenteeism and costs in the Dutch workforce. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022;23(1):364. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05306-9>

12. Leung K, Zhang B, Tan J, et al. Prediction of Total Knee Replacement and Diagnosis of Osteoarthritis by Using Deep Learning on Knee Radiographs: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Radiology*. 2020;296(3):584-593. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192091>

13. Marsh J, Joshi I, Somerville L, et al. Health care costs after total knee arthroplasty for satisfied and dissatisfied patients. *Canadian Journal of Surgery*. 2022;65(5):E562-E566. DOI: <https://doi.org/10.1503/cjs.006721>

14. Hussain SM, Neilly DW, Baliga S, et al. Knee osteoarthritis: a review of management options. *Scottish Medical Journal*. 2016;61(1):7-16. DOI: <https://doi.org/10.1177/0036933015619588>
15. Haider MZ, Bhuiyan R, Ahmed S, et al. Risk factors of knee osteoarthritis in Bangladeshi adults: a national survey. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2022;23(1):333. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05253-5>
16. Novakov VB, Novakova ON, Churnosov MI. Risk factors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis (literature review). *Genij Ortopedii*. 2021;27(1):112-120. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120>
17. Curry ZA, Beling A, Borg-Stein J. Knee osteoarthritis in midlife women: unique considerations and comprehensive management. *Menopause*. 2022;29(6):748-755. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001966>
18. Werner DM, Golightly YM, Tao M, et al. Environmental Risk Factors for Osteoarthritis: The Impact on Individuals with Knee Joint Injury. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2022;48(4):907-930. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2022.06.010>
19. Madyanov IV, Madyanova TS. Menopausal hormone therapy in certain diseases of therapeutic profile. *Lechaschi Vrach*. 2018;3:50. Russian.
20. Povoroznyuk VV, Grigorieva NV. Osteoarthritis in postmenopausal women: risk factors and association with bone tissue. *Reproductive Endocrinology*. 2012;6(8):64-71. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.8.64-71>
21. Kremers HM, Larson DR, Crowson CS, et al. Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2015;97(17):1386-97. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01141>
22. Skousgaard SG, Skytthe A, Möller S, et al. Sex differences in risk and heritability estimates on primary knee osteoarthritis leading to total knee arthroplasty: a nationwide population based follow up study in Danish twins. *Arthritis Research and Therapy*. 2016;18:46. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0939-8>
23. Zengini E, Finan C, Wilkinson JM. The Genetic Epidemiological Landscape of Hip and Knee Osteoarthritis: Where Are We Now and Where Are We Going? *The Journal of Rheumatology*. 2016;43(2):260-266. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.150710>
24. Novakov VB, Novakova ON, Churnosov MI. Genome-wide Studies of Knee Osteoarthritis: Review. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(4):131-144. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-1580>
25. Novakov V, Novakova O, Churnosova M, et al. Intergenic interactions of SBNO1, NFAT5 and GLT8D1 determine the susceptibility to knee osteoarthritis among Europeans of Russia. *Life*. 2022;13(2):405. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13020405>
26. MacGregor AJ, Li Q, Spector TD, et al. The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at the hand, hip and knee. *Rheumatology*. 2009;48(3):277-280. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken475>
27. Zhai G, Ding C, Stankovich J, et al. The genetic contribution to longitudinal changes in knee structure and muscle strength: a sibpair study. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(9):2830-2834. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.21267>
28. Novakov V, Novakova O, Churnosova M, et al. The pronounced effect of obesity on the association of the rs143384 GDF5 with knee osteoarthritis. *Life*. 2022;12:x. DOI: <https://doi.org/10.3390/xxxxx>
29. Alekseeva LI. Update of clinical guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis 2019. *Russian Medical Journal*. 2019;4:2-6. Russian.
30. Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *The Journal of rheumatology*. Supplement. 1991;27:10-12.
31. Abramova MYu. Genetic markers of severe preeclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(3):305-316. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4>
32. Zeggini E, Panoutsopoulou K, Southam L, et al. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. *The Lancet*. 2012;380(9844):815-823. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60681-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60681-3)
33. Styrkarsdottir U, Lund SH, Thorleifsson G, et al. Meta-analysis of Icelandic and UK data sets identifies missense variants in SMO, IL11, COL11A1 and 13 more new loci associated with osteoarthritis. *Nature Genetics*. 2018;50(12):1681-1687. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0247-0>
34. Tachmazidou I, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. *Nature Genetics*.

- 2019;51(2):230-236. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0327-1>
35. Boer CG, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell*. 2021;184(18):4784-4818.e17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.038>
36. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D877-D881. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
37. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Starodubova NI, et al. Smoking status modifies the relation between CYP1A1*2C gene polymorphism and idiopathic male infertility: the importance of gene-environment interaction analysis for genetic studies of the disease. *Reproductive Sciences*. 2013;20(11):1302-1307. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719113483013>
38. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980-986. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12367>
39. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(4):306-311. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562>
40. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of polymorphism rs4986938 of the ESR2 gene with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:66-72. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>
41. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(3):559-75. DOI: <https://doi.org/10.1086/519795>
42. Reshetnikov EA. Study of associations of candidate genes differentially expressing in the placenta with the development of placental insufficiency with fetal growth restriction. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(3):338-349. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>
43. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>
44. Yau MS, Yerges-Armstrong LM, Liu Y, et al. Genome-Wide Association Study of Radiographic Knee Osteoarthritis in North American Caucasians. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(2):343-351. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.39932>
45. Liu B, Cheng H, Ma W, et al. Common variants in the GNL3 contribute to the increasing risk of knee osteoarthritis in Han Chinese population. *Scientific Reports*. 2018;8(1):9610. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27971-4>
46. Shapovalova D A. The study of the molecular genetic basis of osteoarthritis in women with undifferentiated connective dysplasia [dissertation]. Ufa; 2020. Russian.
47. Panoutsopoulou K, Thiagarajah S, Zengini E, et al. Radiographic endophenotyping in hip osteoarthritis improves the precision of genetic association analysis. *Annals of The Rheumatic Diseases*. 2017;76(7):1199-1206. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210373>
48. Romanova L, Kellner S, Katoku-Kikyo N, et al. Novel role of nucleostemin in the maintenance of nucleolar architecture and integrity of small nucleolar ribonucleoproteins and the telomerase complex. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(39):26685-94. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.013342>
49. Gee F, Clubbs CF, Raine EV, et al. Allelic expression analysis of the osteoarthritis susceptibility locus that maps to chromosome 3p21 reveals cis-acting eQTLs at GNL3 and SPCS1. *BMC Medical Genetics*. 2014;15:53. DOI: <https://doi.org/10.1074/10.1186/1471-2350-15-53>
50. Louka ML, Zakaria ZM, Nagaty MM, et al. Expression of nucleostemin gene in primary osteoarthritis. *Gene*. 2016;587(1):27-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.04.019>

Статья поступила в редакцию 18 сентября 2022 г.
Поступила после доработки 19 ноября 2022 г.
Принята к печати 7 января 2023 г.

Received 18 September 2022

Revised 19 November 2022

Accepted 7 January 2023

Информация об авторах

Виталий Борисович Новаков, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный

национальный исследовательский университет»; врач травматолог-ортопед ОГБУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: v.novakov@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>.

Ольга Николаевна Новакова, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: litovkina@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>.

Инна Николаевна Сорокина, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: sorokina@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9438-4858>.

Ирина Витальевна Батлущая, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биотехнологии и микробиологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: bat@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>.

Ольга Алексеевна Ефремова, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: efremova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>.

Валентина Семеновна Орлова, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород,

Российская Федерация, E-mail: orlova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>.

Information about the authors

Vitaly B. Novakov, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University; traumatologist-orthopedist, City Hospital №2 of Belgorod, Belgorod, Russia, E-mail: v.novakov@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>.

Olga N. Novakova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: litovkina@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>.

Inna N. Sorokina, Doct. Sci. (Biology), Associate Professor, Professor at the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: sorokina@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9438-4858>.

Irina V. Batlutskaya, Doct. Sci. (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Biotechnology and Microbiology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: bat@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>.

Olga A. Efremova, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: efremova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>.

Valentina S. Orlova, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: orlova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>.