



## Полногеномные исследования остеоартроза коленного сустава: обзор литературы

В.Б. Новаков<sup>1,2</sup>, О.Н. Новакова<sup>2</sup>, М.И. Чурносков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода», г. Белгород, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»  
Минобрнауки России, г. Белгород, Россия

### Реферат

**Актуальность.** Остеоартроз (ОА) коленного сустава — это многофакторное заболевание, являющееся результатом взаимодействия множества средовых, эпигенетических и генетических факторов риска, причем на долю последних приходится от 40 до 65%. Генетические основы ОА коленного сустава на основе полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), активно изучаются многими научными коллективами мира. При этом полученные результаты часто противоречивы и неоднозначны. Что касается и проведенных репликативных исследований ОА коленного сустава. Это диктует необходимость проведения дополнительных репликативных исследований в различных популяциях, в том числе в России. **Материал и методы.** Поиск публикаций был выполнен в электронных базах PubMed, PubMedCentral, eLIBRARY, в каталоге GWAS за период с 2008 г. по настоящее время по ключевым словам: остеоартроз коленного сустава (knee osteoarthritis), GWAS-исследования (GWAS studies), гены-кандидаты (candidate genes). **Результаты.** За период с 2008 по 2021 г. выполнено 15 полногеномных исследований ОА коленного сустава (8 GWAS, 6 метаанализов GWAS данных, 1 исследование — сочетание GWAS и метаанализа GWAS данных), в результате которых установлено 78 полиморфных локусов, ассоциированных с риском развития остеоартроза коленного сустава при  $p \leq 5 \times 10^{-8}$ . Подавляющее большинство этих локусов (62 из 78 SNPs, 79%) показали GWAS-значимые ассоциации с ОА в метаанализах GWAS данных и только 16 локусов (21%) — в GWAS исследованиях. Почти 95% GWAS-значимых для ОА коленного сустава локусов (74 SNPs) выявлены на выборках европеоидного происхождения. 21 из 78 GWAS-значимых SNPs ассоциированы с ОА коленного сустава изолированной локализации, а 57 SNPs — с ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов руки (смешанная выборка). Все полногеномные исследования ОА коленного сустава и метаанализы GWAS данных проведены за рубежом на выборках из различных зарубежных популяций, причем в эти исследования выборки из Российской Федерации не были включены. Лишь два GWAS-значимых для ОА полиморфных локуса (rs143384 гена *GDF5* для ОА коленного сустава изолированной локализации и rs3771501 гена *TGFA* для ОА любой локализации) реплицированы на полногеномном уровне значимости ( $p \leq 5 \times 10^{-8}$ ) в двух различных исследованиях. **Заключение.** Полученные материалы о GWAS-значимых локусах могут быть использованы как при отборе полиморфизмов при репликативных исследованиях ОА в различных популяциях России, так и для расширения представлений о молекулярно-генетических механизмах развития заболевания.

**Ключевые слова:** остеоартроз коленного сустава, GWAS-исследования, полногеномный поиск ассоциаций, гены-кандидаты.

**Источник финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

📖 Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Полногеномные исследования остеоартроза коленного сустава: обзор литературы. *Травматология и ортопедия России*. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-1580>.

**Cite as:** Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. [Genome-wide studies of knee osteoarthritis: review]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-1580>.

✉ Новаков Виталий Борисович / Vitaly B. Novakov; v.novakov@bk.ru

Рукопись получена: 18.01.2021. Рукопись одобрена: 06.08.2021. Статья опубликована онлайн: 27.10.2021.  
Submitted: 18.01.2021. Accepted: 06.08.2021. Published Online: 27.10.2021.



## Genome-wide studies of knee osteoarthritis: review

Vitaly B. Novakov<sup>1,2</sup>, Olga N. Novakova<sup>2</sup>, Mikhail I. Churnosov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Hospital No 2 of Belgorod, Belgorod, Russia

<sup>2</sup> Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

### Abstract

**Background.** Knee Osteoarthritis (OA) is a multifactorial disease resulting from the interaction of many environmental, epigenetic and genetic risk factors, and the latter account for 40% to 65%. Genetic bases of the knee OA based on genome-wide association study (GWAS) are being actively studied by many scientific teams around the world. At the same time, the results obtained are often contradictory and ambiguous, as for the conducted replicative studies of knee OA. This dictates the need for additional replicative studies in various populations, including populations of Russia. The aim of the study was to analyze genome-wide studies of knee OA and to establish GWAS-significant polymorphic loci associated with OA. **Materials and Methods.** The search for publications was carried out in the electronic databases PubMed, PubMedCentral, eLIBRARY, in the GWAS catalog for the period from 2008 to the present by the keywords: knee osteoarthritis, GWAS studies, candidate genes. **Results.** Firstly, for the period from 2008 to the present (2021), 15 genome-wide studies of knee OA were performed (8 GWAS, 6 meta-analyses of GWAS data, 1 study — a combination of GWAS and meta-analysis of GWAS data), as a result of which 78 polymorphic loci were found associated with the risk of developing osteoarthritis of the knee joint at  $p \leq 5 \times 10^{-8}$ . Secondly, the vast majority of these loci (62 out of 78 SNPs, 79%) showed GWAS-significant associations with OA in meta-analyses of GWAS data and only 16 loci (21%) in GWAS studies. Thirdly, almost 95% of GWAS-significant loci for knee OA (74 SNPs) were found in samples of Caucasian origin. Fourthly, 21 out of 78 GWAS-significant SNPs are associated with isolated knee OA, and 57 SNPs are associated with knee, hip and hand OA (mixed sample). Fifth, all genome-wide studies of knee OA and meta-analyses of GWAS data were carried out abroad on samples from various foreign populations, and samples from the Russian Federation were not included in these studies. Sixth, only two GWAS-significant polymorphic loci for OA (rs143384 of the *GDF5* gene for knee OA isolated localization and rs3771501 of the *TGFA* gene for OA of any localization) were replicated at the whole genome level of significance ( $p \leq 5 \times 10^{-8}$ ) in two different studies. **Conclusion.** The main genome-wide studies of knee OA were reviewed and GWAS-significant polymorphisms associated with OA were identified. The obtained materials on GWAS-significant loci can be used both in the selection of polymorphisms in replicative studies of OA in various populations of Russia, and for expanding the understanding of the molecular genetic mechanisms of the disease development.

**Keywords:** knee osteoarthritis, GWAS studies, genome-wide study, candidate genes.

**Funding:** no funding or sponsorship was received for this study.

### Введение

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов, которое чаще всего поражает тазобедренный и коленный суставы, позвоночник и мелкие суставы кисти и стопы [1]. ОА вызывает потерю суставного хряща, образование остеофитов, изменения в субхондральной кости и синовит. Распространенность ОА неуклонно растет во всем мире, что связывают с увеличением продолжительности жизни населения, ростом ожирения, а также с низким качеством лечебно-профилактических мероприятий [2, 3]. По данным ВОЗ, 9,6% мужчин и 18,0% женщин старше 60 лет во всем мире имеют симптоматический ОА [4]. Распространенность ОА среди жителей России в возрасте 18 лет и старше составляет 13% [5].

ОА приводит к существенному снижению работоспособности и инвалидизации людей тру-

доспособного возраста [6]. Во всем мире с каждым годом наблюдается неуклонное увеличение материальных затрат как со стороны пациентов, так и государства на тотальное эндопротезирование суставов [7]. Согласно данным отечественных и зарубежных ученых, доля пациентов, не удовлетворенных исходом тотального эндопротезирования коленного сустава, может составлять 17–25% [8, 9, 10, 11, 12, 13]. При этом ревизионные вмешательства в течение первых 2–5 лет после первичного эндопротезирования проводятся в 60–80% случаев [14, 15]. Поэтому хотя тотальное эндопротезирование и признают одним из эффективных методов лечения дегенеративных, системных и посттравматических заболеваний коленного сустава [10], статистика говорит о том, что современные технологии эндопротезирования не позволяют в полной мере решить данную проблему. Это диктует необходимость даль-

нейшего развития и совершенствования подходов к решению этой проблемы, в том числе с использованием генетических данных.

Остеоартроз — это многофакторное заболевание, являющееся результатом взаимодействия множества средовых, эпигенетических и генетических факторов риска [16], причем на долю генетической компоненты приходится от 40 до 65% [1, 17]. В настоящее время значительное количество зарубежных исследователей [18, 19, 20, 21, 22, 23] и ряд отечественных ученых [24, 25, 26, 27, 28, 29] занимаются изучением генетических основ возникновения, развития, прогрессирования остеоартроза коленного сустава.

При изучении вклада генетических факторов в формирование и развитие многих многофакторных заболеваний, к которым относится и остеоартроз [30], используется полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) [31]. Генетические основы ОА на основе GWAS активно изучаются различными научными коллективами. При этом следует отметить, что полученные данные неоднозначны, нередко противоречивы и имеют низкую воспроизводимость в других популяциях мира.

**Цель работы** — провести анализ имеющихся полногеномных исследований ОА коленного сустава и установить GWAS-значимые полиморфные локусы, ассоциированные с ОА коленного сустава.

### Материал и методы

Поиск англо- и русскоязычных публикаций по полногеномным, а также репликативным исследованиям ОА коленного сустава за период с 2008 г. по настоящее время был выполнен в каталоге GWAS, в электронных базах данных PubMed, PubMedCentral и eLIBRARY по ключевым словам: остеоартроз коленного сустава (knee osteoarthritis), GWAS-исследования (GWAS studies), гены-кандидаты (candidate genes).

### Результаты

На момент написания обзора (апрель 2021 г.) в каталоге полногеномных исследований National Human Genome Research Institute (GWAS) (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) представлены результаты 24 работ, посвященных ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов руки, в результате которых выявлено более 250 GWAS-значимых однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), ассоциированных с развитием ОА. Стоит отметить, что 15 из 24 исследований посвящены изучению роли генетических факторов в развитии ОА коленного сустава [18, 19, 20, 21, 22, 23, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40], из которых 8 работ являются «классическими» GWAS-исследованиями [19, 20, 21, 32, 33, 35, 38, 39], 6 — метаанализами GWAS-данных [18, 22, 23, 30, 37, 40], в одной работе представлены

результаты как полногеномного исследования ОА коленного сустава, так и метаанализа GWAS-данных [34]. Из 15 полногеномных исследований ОА коленного сустава в 7 работах рассматривался только ОА изолированной локализации, в 5 работах — ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов руки (смешанная выборка) и в 3 работах изучался как ОА коленного сустава изолированной локализации, так и ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов руки (смешанная выборка). В результате этих исследований выявлено 78 SNPs, GWAS-значимых для ОА.

### Полногеномные исследования остеоартрита коленного сустава изолированной локализации

В результате 10 проведенных к настоящему времени полногеномных исследований ОА коленного сустава изолированной локализации (5 GWAS, 4 метаанализа GWAS-данных, 1 исследование — сочетание GWAS и метаанализа GWAS-данных) статистически значимые данные были получены в 7 исследованиях (2 GWAS, 4 метаанализа GWAS-данных, 1 исследование — сочетание GWAS и метаанализа GWAS-данных).

Первое GWAS-исследование ОА коленного сустава было опубликовано А.М. Valdes с соавторами в 2008 г. [33]. В данной работе на выборках из 1534 больных ОА коленного сустава и 2620 индивидуумов контрольной группы европейского происхождения (из стран Европы и США) наиболее значимая ассоциация установлена для rs4140564 гена *PTGS2* с ОА коленного сустава ( $p = 6,9 \times 10^{-07}$ ).

В работе Y. Miyamoto с соавторами на выборках японцев из 740 больных ОА коленного сустава и 1289 индивидуумов контрольной группы был установлен полиморфный локус rs7639618 гена *DVWA*, показавший наиболее значимые ассоциации с ОА ( $p = 7,3 \times 10^{-08}$ ) [32].

В рамках GWAS-исследования М. Nakajima с соавторами, в общей сложности включающего около 4800 японцев и 2000 европейцев, был выявлен однонуклеотидный полиморфизм (rs7775228), ассоциированный с ОА коленного сустава у японцев [34].

Первый этап GWAS-исследования консорциума arcOGEN (Arthritis Research UK Osteoarthritis Genetics), включающий изучение 514898 SNPs на выборках из 3177 больных ОА коленного и тазобедренного суставов и 4894 человек контрольной группы, имеющих европейское происхождение, а также репликативные исследования (*in silico* анализ 44449 участников и *de novo* анализ 14534 больных и контроля) не выявили статистически значимых ( $p \leq 5 \times 10^{-08}$ ) ассоциаций [38].

Второй этап крупномасштабного GWAS-исследования консорциума arcOGEN, выполненного на выборках из 7410 больных ОА, 80% из ко-

торых получили тотальное эндопротезирование, и 11 009 индивидуумов контрольной группы, а также репликативные исследования (выполнены на выборках из 7473 больных ОА и 42 938 индивидуумов контроля европейского происхождения) позволили выявить статистически значимые ассоциации полиморфизма rs12107036 с тотальным эндопротезированием у больных ОА коленного сустава ( $p = 6,71 \times 10^{-08}$ ) [39].

M.S. Yau с соавторами провели GWAS-исследование ОА у европейцев северо-американского происхождения (3898 больных ОА коленного сустава и 3168 индивидуумов контрольной группы), которое включало в себя 1-й этап исследования на выборках OAI (Osteoarthritis Initiative) и JoCo (Johnston County Osteoarthritis Project) (2672 больных и 1776 человек контроля), а также 2-й этап исследования (репликация проведена на выборках MOST (Multicenter Osteoarthritis Study) и GO Genetics of Osteoarthritis Study) (1226 больных ОА и 1392 человека контрольной группы) [19]. При объединении двух этапов исследования не было выявлено статистически значимых ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) ассоциаций с ОА коленного сустава. Наиболее достоверный уровень значимости был установлен для rs4867568 гена *LSP1P3* ( $p = 3,02 \times 10^{-06}$ ). Также были выявлены ассоциации ОА коленного сустава с ранее установленными локусами (rs143383, rs835487 и rs8044769), но уровень значимости для них не достиг полногеномного ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ).

#### Метаанализы GWAS-данных остеоартрита коленного сустава изолированной локализации

Метаанализ GWAS-данных M. Nakajima с соавторами на выборках из европейцев и японцев выявил однонуклеотидный полиморфизм (rs10947262), показавший значимые ассоциации с ОА коленного сустава ( $p = 5,1 \times 10^{-09}$ ) [34].

В работе E. Evangelou с соавторами в результате метаанализа 4 GWAS-исследований на выборках из 6709 больных ОА коленного сустава и 44439 индивидуумов контрольной группы были установлены еще два полиморфных локуса rs4730250 гена *DUS4L* и rs10953541 гена *BCAP29*, которые ассоциированы с ОА коленного сустава у лиц европейского происхождения ( $p = 9,17 \times 10^{-09}$  и  $3,90 \times 10^{-08}$  соответственно) [37].

Метаанализ GWAS-данных Y. Liu с соавторами, проведенный на выборке из 1217 афроамериканцев с ОА коленного сустава, выявил значимые ассоциации аллеля С локуса LINC01006 (rs7792864) с данным заболеванием. Ассоциации пяти других однонуклеотидных полиморфизмов (rs145965284, rs78571182, rs76983122, rs4920343, rs9783397) с ОА коленного сустава достигали уровня значимости, близкого к полногеномному ( $p = 5 \times 10^{-08}$ ) [40]. Этой же группой ученых было проведено репликатив-

ное исследование 12 SNPs, показавших значимые ассоциации с ОА в европейских популяциях в ранее проведенном исследовании [39]. Установлено, что ни один из рассмотренных ранее SNPs не ассоциирован с ОА коленного сустава у афроамериканцев [40].

В самом крупном на сегодняшний день (апрель 2021) метаанализе GWAS-данных (изучена выборка из 17 151 больных ОА тазобедренного сустава, 23 877 пациентов с ОА коленного сустава и около 562 000 индивидуумов контрольной группы) U. Styrkarsdottir с соавторами выявлены 22 полиморфных локуса, ассоциированные с ОА, 16 из которых были новыми (12 SNPs для ОА тазобедренного сустава и 4 SNPs для ОА коленного сустава: rs2061026, rs1078301, rs1060105, rs34195470) [22].

В метаанализе GWAS-данных I. Tachmazidou с соавторами (рассматривалась выборка из 77 052 больных ОА коленного сустава, ОА тазобедренного сустава, ОА коленного и/или тазобедренного суставов, ОА любой локализации и 378 169 индивидуумов контрольной группы) установлены статистически значимые ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) ассоциации с ОА коленного сустава 9 SNPs, причем 7 SNPs были новыми [23].

Таким образом, в результате 7 полногеномных исследований (2 GWAS, 4 метаанализа GWAS-данных, 1 исследование — сочетание GWAS и метаанализа GWAS-данных) было выявлено 21 SNPs, ассоциированных с ОА коленного сустава изолированной локализации. Следует отметить, что, во-первых, подавляющее большинство этих ОА-значимых локусов — 18 SNPs (85%) установлены в результате метаанализов GWAS-данных и лишь 3 SNPs показали связь с ОА коленного сустава изолированной локализации в GWAS-исследованиях. Во-вторых, 17 из 21 GWAS-значимых для ОА коленного сустава полиморфных локусов (более 80%) были установлены на выборках европейского происхождения, и лишь 4 SNPs выявлены на смешанных выборках (европейцы, японцы, афроамериканцы). В-третьих, установлен один локус rs143384 гена *GDF5*, показавший значимые ассоциации с ОА коленного сустава в двух метаанализах GWAS-данных для европейских популяций. Следует отметить достаточно высокий уровень значимости этих ассоциаций —  $p = 4,77 \times 10^{-23}$  [23] и  $p = 1,40 \times 10^{-19}$  [22].

С помощью современных мировых баз по функциональной геномике [41] нами изучены функциональные эффекты полиморфного локуса rs143384 гена *GDF5*: регуляторный потенциал (использовалась онлайн программа HaploReg v 4.1 (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>), влияние полиморфизма на экспрессию и альтернативный сплайсинг генов

(использовались данные проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>)). Установлено, что полиморфизм rs143384, расположенный в 5'-UTR области гена *GDF5*, имеет выраженный регуляторный потенциал: находится в эволюционно консервативном участке ДНК, регионе мотива ДНК, являющегося сайтом связывания с транскрипционным фактором *Ascl2*, в области гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры в различных тканях и органах, имеющих патогенетическую значимость для ОА (первичные клетки остеобластов, фибробласты, жировая ткань и т.д.), в регионе гиперчувствительности к ДНКазе 1 в 16 культурах клеток/тканях (клетки предшественники нейронов, фибробласты и т.д.). Согласно данным GTEx проекта выявлено, что полиморфизм rs143384 значимо ассоциирован с уровнем экспрессии 21 гена (*CEP250*, *CPNE1*, *EDEM2*, *EIF6*, *EPB41L1*, *ERGIC3*, *FAM83C*, *FER1L4*, *GDF5*, *MAP1LC3A*, *MMP24*, *MMP24-AS1*, *MYH7B*, *NFS1*, *NORAD*, *PROCR*, *RP4-614O4.13*, *RPL36P4*, *SCAND1*, *TRPC4AP*, *UQCC1*) в более чем 20 органах и тканях, в том числе патогенетически значимых для развития ОА: *UQCC1* и *RPL36P4* в фибробластах ( $p = 2,7E-50$  и  $p = 1,3E-10$  соответственно), *GDF5* в щитовидной железе ( $p = 1,2E-10$ ), *CPNE1* в крови ( $p = 3,5E-11$ ), *CPNE1* в жировой ткани ( $p = 1,4E-10$ ) и т.д. Также локус rs143384 связан с уровнем альтернативного сплайсинга транскриптов 8 генов (*CEP250*, *EIF6*, *ERGIC3*, *FER1L4*, *GSS*, *RBM39*, *TRPC4AP*, *UQCC1*) в разных органах и тканях и в том числе, вовлеченных в патофизиологию ОА: *UQCC1* в скелетных мышцах и большеберцовом нерве ( $p = 5,6E-65$  и  $p = 1,0E-9$  соответственно), *ERGIC3* в подкожной жировой клетчатке ( $p = 8,7E-10$ ) и т.д.

Следует отметить, что GWAS-значимый «рисковый» для ОА коленного сустава изолированной локализации аллель А rs143384 гена *GDF5* (OR = 1,1) [22, 23] разнонаправленно ассоциирован с транскрипционной активностью и альтернативным сплайсингом разных генов. Так, данный аллель связан с низкой экспрессией генов *MAP1LC3A* ( $\beta = -0,097...-0,16$ ), *RPL36P4* ( $\beta = -0,26...-0,40$ ), *GDF5* ( $\beta = -0,14...-0,45$ ) и др., высокой транскрипционной активностью генов *CPNE1* ( $\beta = 0,19-0,26$ ), *PROCR* ( $\beta = 0,11-0,16$ ), *FAM83C* ( $\beta = 0,13-0,23$ ), *UQCC1* ( $\beta = 0,12-0,51$ ) и др., высоким уровнем альтернативного сплайсинга генов *CEP250* ( $\beta = 0,27-0,48$ ), *ERGIC3* ( $\beta = 0,24-0,49$ ), *TRPC4AP* ( $\beta = 0,23-0,27$ ) и др., низким уровнем альтернативного сплайсинга генов *FER1L4* ( $\beta = -0,34...-0,42$ ), *UQCC1* ( $\beta = -0,28...-0,71$ ) и др., низкой афинностью регуляторного мотива ДНК к фактору транскрипции *Ascl2* ( $\Delta LOD = -1,0$ ).

Таким образом, полиморфный локус rs143384 гена *GDF5* характеризуется выраженными эпигенетическими эффектами, ассоциирован с уровнем

экспрессии и альтернативного сплайсинга более 20 различных генов в разных органах и тканях организма, и в том числе вовлеченных в патогенез ОА коленного сустава, что может быть медико-биологической основой ассоциаций данного полиморфного локуса с заболеванием, установленных в полногеномных исследованиях.

#### *Генетические исследования остеоартрита коленного, тазобедренного суставов и суставов руки, выполненные на смешанных выборках*

К настоящему времени проведено 8 полногеномных исследований ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов руки на смешанных выборках больных (4 GWAS и 4 метаанализа GWAS-данных).

В исследовании Н.Ж. Kerkhof с соавторами, выполненном на выборках европейского происхождения в объеме 1341 больного ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов руки, а также 3496 индивидуумов контрольной группы, был установлен минорный аллель С rs3815148 гена *COG5* (7q22), являющийся фактором риска ОА коленного сустава и/или кисти ( $p = 8 \times 10^{-08}$ ) [35]. Также выявлено, что данный SNP находится в неравновесии по сцеплению с rs3757713, который связан с уровнями экспрессии гена *GPR22* в культуре клеток лимфоцитов ( $p = 4 \times 10^{-12}$ ).

GWAS-исследование консорциума arcOGEN позволило выявить статистически значимые ассоциации пяти полиморфных локусов с остеоартрозом при необходимом уровне значимости  $p < 5 \times 10^{-8}$  [39]. Наиболее достоверные ассоциации с ОА у больных, получивших тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, установлены для rs6976 гена *GLT8D1* ( $p = 7,24 \times 10^{-11}$ ), находящегося в неравновесии по сцеплению с rs11177 гена *GNL3*, который также показал значимые ассоциации с ОА. Следует отметить, что в данной работе реплицирован на полногеномном уровне значимости GWAS-значимый для ОА коленного сустава изолированной локализации полиморфизм rs12107036 гена *TP63*.

В работе Е. Casalone с соавторами на выборках из 23 304 больных ОА коленного сустава и/или тазобедренного сустава после тотального эндопротезирования (ТЭП), и 99 406 человек контрольной группы выявлен rs10116772 гена *GLIS3*, ассоциированный с ОА коленного и/или тазобедренного суставов у больных после ТЭП [21].

В GWAS-исследовании Е. Zengini с соавторами (рассматривалась выборка из 30 727 больных ОА и 297 191 человек контрольной группы) были установлены 5 новых GWAS-значимых локусов, ассоциированных с ОА: rs2820436, rs375575359, rs11335718, rs3771501, rs116882138 [20].

*Метаанализы GWAS-данных по остеоартриту коленного, тазобедренного суставов и суставов руки, полученные на смешанных выборках*

Опираясь на результаты ранее проведенного GWAS-исследования консорциумом arcOGEN [38], A.G. Day-Williams с соавторами выполнили метаанализ GWAS-данных на выборках из 19041 больного ОА и 24504 индивидуумов контрольной группы европейского происхождения, в результате которого был обнаружен полиморфный локус rs11842874 гена *MCF2L*, ассоциированный с ОА ( $p = 2,1 \times 10^{-08}$ ) [36].

Метаанализ данных репликативных исследований на выборках консорциума arcOGEN, UK Biobank и deCODE, в общей сложности включающих 23425 больных ОА и 236814 индивидуумов контрольной группы, выполненный S. Hackinger с соавторами, выявил rs12901071, находящийся в интроне гена *SMAD3*, ассоциированный с ОА ( $p = 3,12 \times 10^{-10}$ ) [18].

В метаанализе GWAS-данных U. Styrkarsdottir с соавторами выявлено 8 SNPs, ассоциированных с ОА любой локализации [22], из которых 3 SNPs (rs2061026, rs1078301, rs143384) также показали GWAS-значимые ассоциации с ОА коленного сустава изолированной локализации.

Крупномасштабный метаанализ GWAS-данных I. Tachmazidou с соавторами установил 43 SNPs, GWAS-значимых для ОА: 9 SNPs ассоциированы с ОА коленного сустава изолированной локализации, 8 SNPs с ОА коленного и/или тазобедренного суставов, 26 SNPs — с ОА любой локализации [23].

Таким образом, в результате 8 полногеномных исследований (4 GWAS-исследований и 4 метаанализов GWAS-данных) установлено 57 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов руки (смешанная выборка). Стоит отметить, что, во-первых, более 77% GWAS-значимых локусов (44 SNPs), ассоциированных с ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов руки (смешанная выборка), было выявлено в метаанализах GWAS-данных, 13 SNPs установлены в результате 4 GWAS-исследований. Во-вторых, абсолютно все полиморфные локусы, ассоциированные с ОА, установлены на выборках европеоидного происхождения. В-третьих, полиморфизм rs3771501 гена *TGFA* показал GWAS-значимые ассоциации с ОА любой локализации как в GWAS-исследовании E. Zengini с соавторами, так и в метаанализе GWAS-исследований I. Tachmazidou с соавторами.

В основе установленных на полногеномном уровне значимости ( $p < 5 \times 10^{-08}$ ) ассоциаций полиморфного маркера rs3771501 гена *TGFA* с ОА могут лежать его значимые функциональные эффекты. Материалы, представленные в базе данных

HaploReg (v 4.1) свидетельствуют о важном регуляторном потенциале rs3771501 гена *TGFA*, ассоциированного с развитием ОА. Выявлено, что полиморфный локус rs3771501, расположенный в интроне гена *TGFA*, находится в эволюционно консервативном участке, регионе гистона H3K4me1, маркирующего энхансеры в различных тканях и органах, в том числе играющих важную роль в патогенезе ОА (культура клеток хондроцитов, в тканях головного мозга и т.д.). С помощью онлайн программы GTExportal *in silico* выявлена связь полиморфизма rs3771501 с уровнем экспрессии гена *TGFA* в коре головного мозга и гипоталамусе ( $p = 2,9E-11$  и  $p = 8,5E-09$  соответственно), в большеберцовом нерве ( $p = 1,6E-04$ ) и т.д. При этом рисковый для ОА аллель А rs3771501 (OR = 1,05) [23] ассоциирован с низкой транскрипционной активностью гена *TGFA* (в базе данных GTEx проекта коэффициент линейной регрессии представлен для референсного аллеля G rs3771501,  $\beta = 0,09-0,31$ ).

Таким образом, генетический полиморфизм rs3771501 гена *TGFA* имеет значимые функциональные эффекты демонстрирует выраженный эпигенетический потенциал, ассоциирован с уровнем экспрессии гена *TGFA* в тканях и органах, имеющих важную роль в патогенезе ОА. Это, возможно, и определяет установленную связь изученного полиморфизма с ОА в полногеномных исследованиях.

Итоговые результаты по GWAS-значимым полиморфным локусам, ассоциированным с ОА коленного сустава, приведены в таблицах 1 и 2 (представлены данные по ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов руки, полученные на смешанных выборках). Стоит отметить, что, во-первых, за период с 2008 по 2021 г. выполнено 15 полногеномных исследований ОА коленного сустава (8 GWAS, 6 метаанализов GWAS-данных, 1 исследование — сочетание GWAS и метаанализа GWAS-данных), в результате которых установлено 78 полиморфных локусов, ассоциированных с риском развития остеоартроза коленного сустава при  $p \leq 5 \times 10^{-08}$ . Во-вторых, подавляющее большинство этих локусов (62 из 78 SNPs, 79%) показали GWAS-значимые ассоциации с ОА в метаанализах GWAS-данных и только 16 локусов (21%) — в GWAS-исследованиях. В-третьих, почти 95% GWAS-значимых для ОА коленного сустава локусов (74 SNPs) выявлены на выборках европеоидного происхождения. В-четвертых, 21 из 78 GWAS-значимых SNPs ассоциированы с ОА коленного сустава изолированной локализации, а 57 SNPs — с ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов руки (смешанная выборка). В-пятых, все полногеномные исследования ОА коленного сустава

и метаанализы GWAS-данных проведены за рубежом на выборках из различных зарубежных популяций, причем в эти исследования выборки из Российской Федерации не были включены. В-шестых, лишь два GWAS-значимых для ОА полиморфных локуса (rs143384 гена *GDF5* для ОА коленного сустава изолированной локализации и rs3771501 гена *TGFA* для ОА любой локализации) реплицированы на полногеномном уровне значимости ( $p \leq 5 \times 10^{-8}$ ) в двух различных исследованиях (см. табл. 1, 2). Стоит отметить, что в этих исследованиях «рисковое» значение для развития ОА имеют аллель А rs3771501 гена *TGFA* (OR = 1,05) и аллель А rs143384 гена *GDF5* (OR = 1,10). Согласно результатам нашего *in silico* анализа, эти полиморфные локусы демонстрируют выраженные функциональные эффекты (имеют значимый регуляторный потенциал, связаны с уровнем экспрессии и альтернативного сплайсинга разных генов в различных органах и тканях, в том числе вовлеченных

в патофизиологию ОА). В-седьмых, полученные GWAS-данные указывают на наличие двух регионов хромосом (6p21.32 и 7q22.3), в которых располагается наибольшее количество GWAS-значимых для ОА полиморфных локусов — по 3 SNPs в каждом: 6p21.32 (rs10947262, rs7775228, rs9277552) и 7q22.3 (rs4730250, rs10953541, rs3815148). В-восьмых, при увеличении объема исследуемых выборок больных и контроля количество выявленных GWAS-значимых полиморфизмов, ассоциированных с ОА, также возрастает. Так, например, в первых GWAS-исследованиях, проведенных в среднем на выборках около 6 тыс. больных и контроля, выявлялись 1-2 GWAS-значимых локуса [32, 33], в то время как в метаанализах GWAS-данных ОА коленного сустава последних лет, выполненных на выборках около 500 тыс. больных и 450 тыс. контроля, было установлено уже 43 GWAS-значимых полиморфизма, девять из которых ассоциированы с ОА коленного сустава изолированной локализации [23].

Таблица 1

**Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с остеоартритом коленного сустава изолированной локализации по данным полногеномных исследований**

№ п/п	Полиморфизм	Локус	Ген	Локализация ОА	OR (95% CI)	p	Популяция	Источник
$p \leq 5 \times 10^{-8}$								
1	rs7639618-T	3p24.3	<i>DVWA</i>	ОАК	1,54 (1,32–1,81)	$7,3 \times 10^{-8}$	Японская	[32]*
2	rs10947262-C	6p21.32	<i>BTNL2, TSBP1-AS1</i>	ОАК	1,31 (1,20–1,44)	$5,1 \times 10^{-9}$	Японская Европейская	[34]**
3	rs7775228-C	6p21.32	<i>HLA-DQB1</i>	ОАК	1,34 (1,21–1,49)	$2,43 \times 10^{-8}$	Японская	[34]*
4	rs4730250-G	7q22.3	<i>DUS4L</i>	ОАК	1,17 (1,11–1,24)	$9,17 \times 10^{-9}$	Европейская	[37]**
5	rs10953541-T	7q22.3	<i>BCAP29</i>	ОАК	1,17 (1,10–1,23)	$3,90 \times 10^{-8}$		
6	rs12107036-G	3q28	<i>TP63</i>	ТЭП ОАК у женщин	1,21 (1,13–1,29)	$6,71 \times 10^{-8}$	Европейская	[39]*
7	rs7792864-C	7q36.3	<i>LINC01006</i>	ОАК	2,35 (1,77–3,13)	$4,11 \times 10^{-9}$	Афроамериканская	[40]**
8	rs2061026-A	2p22.3	<i>LTBP1</i>	ОАК	1,06 (1,05–1,09)	$1,40 \times 10^{-11}$		
9	rs1078301-T	9q32	<i>COL27A1, KIF12</i>	ОАК	1,07 (1,05–1,10)	$1,40 \times 10^{-10}$		
10	rs1060105-C	12q24.31	<i>SBNO1</i>	ОАК	1,07 (1,04–1,10)	$1,90 \times 10^{-8}$	Европейская	[22]**
11	rs34195470-G	16q22.1	<i>WWP2</i>	ОАК	1,07 (1,05–1,09)	$2,70 \times 10^{-11}$		
12	rs143384-A	20q11.22	<i>GDF5</i>	ОАК	1,10 (1,07–1,12)	$1,40 \times 10^{-19}$		
13	rs12470967-A	2q32.3	<i>AC098872.1</i>	ОАК	1,06 (1,04–1,08)	$1,50 \times 10^{-8}$		
14	rs35611929-A	5q14.1	<i>AP3B1</i>	ОАК	1,06 (1,04–1,08)	$1,21 \times 10^{-8}$	Европейская	[23]**
15	rs56116847-A	12q24.31	<i>SBNO1</i>	ОАК	1,06 (1,04–1,08)	$3,19 \times 10^{-10}$		

Окончание таблицы 1

№ п/п	Полиморфизм	Локус	Ген	Локализация ОА	OR (95% CI)	p	Популяция	Источник
16	rs35912128-AT	15q21.2	<i>USP8</i>	ОАК	1,08 (1,05–1,11)	2,18×10 <sup>-08</sup>	Европейская	[23]**
17	rs4775006-A	15q21.3	<i>POLR2M, ALDH1A2</i>	ОАК	1,06 (1,04–1,08)	8,40×10 <sup>-10</sup>		
18	rs6499244-A	16q22.1	<i>NFAT5</i>	ОАК	1,06 (1,04–1,08)	3,88×10 <sup>-11</sup>		
19	rs35087650-ATT	17p13.3	<i>SMG6</i>	ОАК	1,07 (1,05–1,1)	1,18×10 <sup>-09</sup>		
20	rs8067763-G	17q24.3	<i>ROCR, AC005144.1</i>	ОАК	1,06 (1,04–1,08)	2,39×10 <sup>-09</sup>		
21	rs143384-A	20q11.22	<i>GDF5</i>	ОАК	1,10 (1,08–1,12)	4,77×10 <sup>-23</sup>		

ОА — остеоартроз; ОАК — остеоартроз коленного сустава; ТЭП — тотальное эндопротезирование; \* — GWAS-исследование; \*\* — метаанализ GWAS-данных.

Таблица 2

**Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с остеоартритом коленного, тазобедренного суставов и суставов руки (смешанная выборка) по данным полногеномных исследований**

№ п/п	Полиморфизм	Локус	Ген	Локализация ОА	OR (95% CI)	p	Популяция	Источник
<b>p ≤ 5 × 10<sup>-08</sup></b>								
1	rs3815148-C	7q22.3	<i>GPR22, COG5</i>	ОАК и/или ОАР	1,14 (1,09–1,19)	8,0×10 <sup>-08</sup>	Европейская	[35]*
2	rs11842874-A	13q34	<i>MCF2L</i>	ОА	1,17 (1,11–1,23)	2,1×10 <sup>-08</sup>	Европейская	[36]**
3	rs6976-T	3p21.1	<i>GLT8D1</i>	ТЭП ОА	1,12 (1,08–1,16)	7,24×10 <sup>-11</sup>	Европейская	[39]*
4	rs6976-T	3p21.1	<i>GLT8D1</i>	ОА	1,09 (1,06–1,12)	6,56×10 <sup>-09</sup>		
5	rs11177-A	3p21.1	<i>GNL3</i>	ТЭП ОА	1,12 (1,08–1,16)	1,25×10 <sup>-10</sup>		
6	rs11177-A	3p21.1	<i>GNL3</i>	ОА	1,09 (1,06–1,12)	5,13×10 <sup>-09</sup>		
7	rs10948172-G	6p21.1	<i>SUPT3H, CDC5L</i>	ОА мужчины	1,14 (1,09–1,20)	7,92×10 <sup>-08</sup>		
8	rs8044769-C	16q12.2	<i>FTO</i>	ОА женщины	1,11 (1,07–1,15)	6,85×10 <sup>-08</sup>		
9	rs12901071	15q22.33	<i>SMAD3</i>	ОА	1,08 (1,05–1,11)	3,12×10 <sup>-10</sup>	Европейская	[18]**
10	rs10116772-A	9p24.2	<i>GLIS3</i>	ТЭП ОАК и/или ОАТБ	0,97 (0,96–0,98)	3,7×10 <sup>-08</sup>	Европейская	[21]*
11	rs2820436-C	1q41	<i>ZC3H11B</i>	ОА#+ ОА установлен в больнице	0,93 (0,91–0,96)	2,01×10 <sup>-09</sup>	Европейская	[20]*
12	rs3771501-G	2p13.3	<i>TGFA</i>	ОА#+ ОА установлен пациентом	0,94 (0,92–0,96)	1,66×10 <sup>-08</sup>		
13	rs11335718-A	4q21.21	<i>ANXA3</i>	ОАК+ ОА установлен пациентом	1,11 (1,07–1,16)	4,26×10 <sup>-08</sup>		



№ п/п	Полиморфизм	Локус	Ген	Локализация ОА	OR (95% CI)	<i>p</i>	Популяция	Источник
14	rs116882138-A	9p21.2	<i>MOB3B</i> , <i>EQTN</i>	ОАК+ОАТБ и/или ОАК установлены в больнице	1,34 (1,21–1,49)	$5,09 \times 10^{-08}$	Европейская	[20]*
15	rs375575359-C	19q13.12	<i>ZNF345</i>	ОАК+ОА установлен пациентом	1,21 (1,14–1,30)	$7,54 \times 10^{-09}$		
16	rs2126643-C	1p21.1	<i>COL11A1</i>	ОА#	1,05	$5,4 \times 10^{-10}$	Европейская	[22]**
17	rs2785988-A	1q41	–	ОА#	1,05	$4,5 \times 10^{-11}$		
18	rs2061026-A	2p22.3	<i>LTBP1</i>	ОА#	1,05	$4,7 \times 10^{-10}$		
19	rs1800562-G	6p22.2	<i>HFE</i>	ОА#	1,39	$7,6 \times 10^{-11}$		
20	rs1078301-T	9q32	–	ОА#	1,05	$1,4 \times 10^{-10}$		
21	rs12901372-C	15q22.33	<i>SMAD3</i>	ОА#	1,04	$9,5 \times 10^{-09}$		
22	rs143384-A	20q11.22	<i>GDF5</i>	ОА#	1,05	$2,1 \times 10^{-10}$		
23	rs117018441-T	22q13.2	<i>CHADL</i>	ОА#	2,84	$9,1 \times 10^{-18}$		
24	ТAAAAAAAAA AAAAAAAA	1	–	ОА#	1,03 (1,02–1,05)	$1,05 \times 10^{-08}$	Европейская	[23]**
25	C	1	–	ОА#	1,03 (1,02–1,05)	$2,54 \times 10^{-08}$		
26	rs2820443 -C	1q41	<i>ZC3H11B</i>	ОАК и/или ОАТБ	1,06 (1,04–1,07)	$6,01 \times 10^{-11}$		
27	rs10218792-G	1q44	<i>KIF26B</i>	ОА#	1,04 (1,02–1,05)	$2,03 \times 10^{-08}$		
28	rs3771501-A	2p13.3	<i>TGFA</i>	ОА#	1,05 (1,03–1,06)	$4,24 \times 10^{-16}$		
29	rs2061027-A	2p22.3	<i>LTBP1</i>	ОА#	1,04 (1,03–1,05)	$3,16 \times 10^{-13}$		
30	rs62182810-A	2q33.2	<i>RAPH1</i>	ОА#	1,03 (1,02–1,05)	$1,65 \times 10^{-09}$		
31	rs62262139-A	3p21.31	<i>RBM6</i>	ОА#	1,04 (1,03–1,05)	$9,09 \times 10^{-11}$		
32	rs34811474-G	4p15.2	<i>ANAPC4</i>	ОА#	1,04 (1,03–1,05)	$2,17 \times 10^{-09}$		
33	rs11732213-T	4p16.3	<i>SLBP</i>	ОАК и/или ОАТБ	1,06 (1,04–1,08)	$8,81 \times 10^{-10}$		
34	rs13107325- T	4q24	<i>SLC39A8</i>	ОА#	1,10 (1,07–1,12)	$8,29 \times 10^{-19}$		
35	rs3884606-G	5q35.1	<i>FGF18</i>	ОАК и/или ОАТБ	1,04 (1,03–1,06)	$8,25 \times 10^{-09}$		
36	rs115740542-C	6p22.2	<i>HIST1H2BC</i>	ОА#	1,06 (1,04–1,08)	$8,59 \times 10^{-09}$		
37	rs9277552-C	6p21.32	<i>HLA-DPB1</i>	ОАК и/или ОАТБ	1,06 (1,04–1,08)	$2,37 \times 10^{-10}$		
38	rs12154055-G	6p21.1	<i>CDC5L</i>	ОА#	1,03 (1,02–1,04)	$2,71 \times 10^{-08}$		
39	rs11409738-TA	7q21.3	<i>DYNC111</i>	ОА#	1,04 (1,03–1,05)	$2,13 \times 10^{-10}$		
40	rs330050-G	8p23.1	AC022784.1	ОА#	1,04 (1,03–1,05)	$1,93 \times 10^{-11}$		
41	rs10974438 -A	9p24.2	<i>GLIS3</i>	ОА#	1,03 (1,02–1,05)	$1,34 \times 10^{-08}$		
42	rs919642-T	9q32	<i>COL27A1</i> , <i>KIF12</i>	ОА#	1,05 (1,04–1,06)	$8,55 \times 10^{-15}$		
43	rs17659798 -A	11p14.1	<i>AC090833.1</i>	ОАК и/или ОАТБ	1,06 (1,04–1,07)	$2,06 \times 10^{-10}$		
44	rs11031191 -T	11p14.1	<i>MPPED2-AS1</i>	ОА#	1,03 (1,02–1,05)	$1,42 \times 10^{-08}$		

№ п/п	Полиморфизм	Локус	Ген	Локализация ОА	OR (95% CI)	p	Популяция	Источник
45	rs1149620 -T	11q13.5	<i>TSKU</i>	ОА#	1,04 (1,02–1,05)	6,93×10 <sup>-10</sup>	Европейская	[23]**
46	rs317630 -T	12q15	<i>CPSF6</i>	ОА#	1,04 (1,02–1,05)	1,97×10 <sup>-08</sup>		
47	rs11105466 -A	12q21.33	<i>AC084200.1</i>	ОАК и/или ОАТБ	1,04 (1,03–1,06)	2,15×10 <sup>-08</sup>		
48	rs2171126-T	12q22	<i>CRADD</i>	ОА#	1,03 (1,02–1,05)	9,07×10 <sup>-10</sup>		
49	rs35206230-T	15q24.1	<i>LMAN1L, CSK</i>	ОА#	1,04 (1,03–1,05)	1,48×10 <sup>-12</sup>		
50	rs9930333-G	16q12.2	<i>FTO</i>	ОАК и/или ОАТБ	1,05 (1,03–1,06)	1,52×10 <sup>-09</sup>		
51	rs1126464 -G	16q24.3	<i>DPEP1</i>	ОА#	1,04 (1,03–1,06)	1,56×10 <sup>-10</sup>		
52	rs2953013 -C	17q11.2	<i>NF1</i>	ОАК и/или ОАТБ	1,05 (1,04–1,07)	3,07×10 <sup>-10</sup>		
53	rs547116051-AC	17q21.31	<i>MAPT</i>	ОА#	1,83 (1,49–2,26)	1,50×10 <sup>-08</sup>		
54	rs10502437 -G	18q11.2	<i>TMEM241</i>	ОА#	1,03 (1,02–1,04)	2,50×10 <sup>-08</sup>		
55	rs1560707-T	19p13.2	<i>SLC44A2</i>	ОА#	1,04 (1,03–1,05)	1,35×10 <sup>-13</sup>		
56	rs75621460 -A	19q13.2	<i>TGFB1</i>	ОА#	1,16 (1,12–1,20)	1,62×10 <sup>-15</sup>		
57	rs528981060 -A	22q13.2	<i>SCUBE1</i>	ОА#	1,68 (1,40–2,02)	2,37×10 <sup>-08</sup>		

ОА — остеоартроз; ОАК — остеоартроз коленного сустава; ОАТБ — остеоартроз тазобедренного сустава; ОАР — остеоартроз суставов руки; ТЭП — тотальное эндопротезирование; ОА# — остеоартроз любой локализации; \* — GWAS-исследование; \*\* — метаанализ GWAS-данных.

Наряду с полногеномными исследованиями ОА важное значение имеет проведение репликативных исследований, которые позволяют установить роль конкретных GWAS-значимых для ОА полиморфных маркеров (из широкого списка около 80 SNPs ассоциированных с ОА на полногеномном уровне) в формировании заболевания в отдельных популяциях мира, в том числе и популяциях России, характеризующихся своеобразием популяционно-генетических характеристик, факторов среды обитания и др. Следует отметить, что к настоящему времени в проведенных репликативных исследованиях ОА, лишь для единичных полиморфных локусов подтверждены ассоциации с данным заболеванием [42, 43, 44, 45, 46, 47, 48].

Репликативное исследование I. Meulenbelt с соавторами [42], выполненное на выборках из 2602 больных ОА коленного и тазобедренного суставов и 2747 индивидуумов контрольной группы европеоидного происхождения, показало, что ни один из трех рассмотренных полиморфных локусов (rs7639618, rs11718863 и rs9864422 гена *DVWA*) не имеет значимых ассоциаций с ОА (полиморфные локусы rs7639618 и rs11718863 выявле-

ны в результате GWAS-исследования Y. Miyamoto с соавторами (2008)). Однако при включении авторами в исследование выборок из японской и китайской популяций (1300 больных ОА и 2637 человек контрольной группы) было установлено, что полиморфный локус rs7639618 гена *DVWA* ассоциирован с ОА коленного сустава ( $p = 2,7 \times 10^{-05}$ ). Репликативное исследование 2 SNPs (rs10947262 гена *BTNL2*, rs7775228 гена *HLA-DQB1*) (ассоциированы с ОА коленного сустава у японцев и европейцев в исследовании M. Nakajima с соавторами), выполненном A.M. Valdes с соавторами [45], не показало значимых ассоциаций с ОА коленного сустава на выборках европеоидного происхождения, включающих 5749 больных ОА коленного сустава и 6408 индивидуумов контрольной группы. В работе D. Shi с соавторами изучена выборка около 2500 больных и контроля. Не выявлены ассоциации двух этих же полиморфных локусов (rs10947262 гена *BTNL2*, rs7775228 гена *HLA-DQB1*) с развитием ОА у китайцев и австралийцев. Но при включении в исследование выборок европейского происхождения значимые ассоциации с ОА коленного сустава были выявлены только для 1 SNP

(rs10947262 гена *BTNL2*,  $p = 3 \times 10^{-08}$ ) [43]. В репликативном исследовании J. Dai с соавторами [47], проведенном на выборках китайцев (890 больных ОА и 844 индивидуумов контрольной группы), посвященном изучению роли полиморфного генетического маркера rs8044769 гена *FTO* в развитии ОА, не установлено значимых ассоциаций с данной патологией. В репликативном исследовании, проведенном T. Zhao с соавторами, изучена выборка из 2556 больных ОА и 1688 человек контроля [48]. Это позволило установить, что из 9 рассмотренных полиморфных локусов с развитием ОА коленного сустава был ассоциирован только rs3884606 гена *FGF18* у китайцев (данный полиморфный локус выявлен в результате метаанализа GWAS-данных I. Tachmazidou с соавторами) [23].

В Российской Федерации исследования молекулярно-генетических основ ОА в основном направлены на изучение роли полиморфизмов различных групп генов-кандидатов в формировании ОА: изучались гены матриксных металлопротеиназ [24, 26, 28], антиоксидантных ферментов [25, 27], рецептора витамина D [26], агреггана [29] и т.д. В литературе представлены результаты лишь одного репликативного исследования GWAS-значимых SNPs в одной из популяций России — республики Башкортостан [49]. Авторы на выборках из 156 женщин с ОА и 161 индивидууме контроля выявили значимые ассоциации полиморфных локусов rs835787 (*CHST11*), rs4836732 (*ASTN2*), rs7639618 (*DVWA*), rs2302061 (*DOT1L*) с ОА в целом. Стоит отметить, что три из четырех полиморфизмов (rs835787, rs4836732, rs2302061) были установлены ранее в GWAS-исследованиях ОА тазобедренного сустава [39, 50]. Для полиморфных маркеров rs6976 гена *GLT8D1* и rs11842874 гена *MCF2L* в этом исследовании не выявлено значимых ассоциаций с ОА (rs6976 установлен в GWAS-исследовании).

### Заключение

Таким образом, следует отметить, что генетические основы ОА коленного сустава на основе полногеномного поиска ассоциаций активно изучаются многими зарубежными научными коллективами мира. При этом полученные результаты часто противоречивы и неоднозначны, этот же вывод касается и проведенных к настоящему времени репликативных исследований. Выше указанные обстоятельства диктуют необходимость проведения дополнительных репликативных исследований в различных популяциях в том числе в популяциях Российской Федерации, характеризующихся значительной этно-территориальной вариативностью, с целью выявления конкретных GWAS-значимых полиморфных маркеров генов-кандидатов, ассоциированных с ОА в данных отдельных популяциях и их дальнейшего

использования в практической медицине для формирования среди населения на доклиническом этапе групп риска по развитию ОА и с последующей реализацией в этих группах мероприятий по профилактике ОА.

### Литература [References]

1. Zengini E., Finan C., Wilkinson J.M. The Genetic Epidemiological Landscape of Hip and Knee Osteoarthritis: Where Are We Now and Where Are We Going? *J Rheumatol.* 2016;43(2):260-266. doi: 10.3899/jrheum.150710.
2. Arden N., Blanco F., Cooper C., Guermazi A., Hayashi D., Hunter D. Atlas of Osteoarthritis. London: Springer, 2014. pp. 11-19. doi: 10.1007/978-1-910315-16-3.
3. Park J., Mendy A., Vieira E.R. Various Types of Arthritis in the United States: Prevalence and Age-Related Trends From 1999 to 2014. *Am J Public Health.* 2018;108(2):256-258. doi: 10.2105/AJPH.2017.304179.
4. World Health Organization, Department of Chronic Diseases and Health Promotion. Chronic rheumatic conditions. Geneva: World Health Organization. Режим доступа: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
5. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространённость ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):32-39. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
6. Galushko E.A., Nasonov E.L. [The prevalence of rheumatic diseases in Russia]. *Al'manah klinicheskoy meditsiny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2018;46(1):32-39. (In Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
7. Cross M., Smith E., Hoy D., Nolte S., Ackerman I., Fransen M. et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1323-1330. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
8. Weinstein A.M., Rome B.N., Reichmann W.M., Collins J.E., Burbine S.A., Thornhill T.S. et al. Estimating the burden of total knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(5):385-392. doi: 10.2106/JBJS.L.00206.
9. Мальшев Е.Е., Павлов Д.В., Горбатов Р.О. Эндопротезирование коленного сустава после переломов проксимального отдела большеберцовой кости. *Травматология и ортопедия России.* 2016;(1):65-73. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-65-73.
10. Malyshev E.E., Pavlov D.V., Gorbatov R.O. [Total knee arthroplasty after proximal tibia fracture] *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and orthopedics of Russia]. 2016;(1):65-73. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-65-73.
9. Карякин Н.Н., Мальшев Е.Е., Горбатов Р.О., Ротич Д.К. Эндопротезирование коленного сустава с применением индивидуальных направлятелей, созданных с помощью технологий 3D-печати. *Травматология и ортопедия России.* 2017;23(3):110-118. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-110-118.
10. Karyakin N.N., Malyshev E.E., Gorbatov R.O., Rotich G.K. [3D Printing Technique for Patient-Specific Instrumentation in Total Knee Arthroplasty]. *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2017;23(3):110-118. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-110-118.
10. Мурьев В.Ю., Алексеев С.С., Елизаров П.М., Куковенко Г.А., Деринг А.А., Хаптагаев Т.Б. Оценка болевого синдрома у пациентов после эндопротезирования коленного сустава.

- Травматология и ортопедия России*. 2019;25(2):19-30. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-2-19-30.
- Murylev V.Yu., Alekseev S.S., Elizarov P.M., Kukovenko G.A., Dering A.A., Khaptagaev T.H. [Evaluation of Pain Syndrome in Patients after Total Knee Replacement]. *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and Orthopedics of Russian]. 2019;25(2):19-30. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-2-19-30.
11. Lunebourg A., Parratte S., Ollivier M., Garcia-Parra K., Argenson J. Lower function, quality of life, and survival rate after total knee arthroplasty for posttraumatic arthritis than for primary arthritis. *Acta Orthop*. 2015; 86(2):189-194. doi: 10.3109/17453674.2014.979723.
  12. Shan L., Shan B., Suzuki A., Nouh F., Saxena A. Intermediate and long-term quality of life after total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(2):156-168. doi: 10.2106/JBJS.M.00372.
  13. Canovas F., Dagneaux L. Quality of life after total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2018;104(1):41-46. doi: 10.1016/j.otsr.2017.04.017.
  14. Scott C.E., Howie C.R., Macdonald D., Biant L.C. Predicting dissatisfaction following total knee replacement: a prospective study of 1217 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(9):1253-1258. doi: 10.1302/0301-620X.92B9.24394.
  15. Hofmann S., Seitlinger G., Djahani O., Pietsch M. The painful knee after TKA: a diagnostic algorithm for failure analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(9):1442-1452. doi: 10.1007/s00167-011-1634-6.
  16. Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносов М.И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2021;27(1):112-120. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120. Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. [Risk factors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis (literature review)]. *Genij ortopedii*. 2021;27(1):112-120. (In Russian). doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120.
  17. Evangelou E., Kerkhof H.J., Styrkarsdottir U., Ntzani E.E., Bos S.D., Esko T. et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel variants associated with osteoarthritis of the hip. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2130-2136. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203114.
  18. Hacking S., Trajanoska K., Styrkarsdottir U., Zengini E., Steinberg J., Ritchie G.R.S. et al. Evaluation of shared genetic a etiology between osteoarthritis and bone mineral density identifies SMAD3 as a novel osteoarthritis risk locus. *Hum Mol Genet*. 2017;26(19):3850-3858. doi: 10.1093/hmg/ddx285.
  19. Yau M.S., Yerges-Armstrong L.M., Liu Y., Lewis C.E., Duggan D.J., Renner J.B. et al. Genome-Wide Association Study of Radiographic Knee Osteoarthritis in North American Caucasians. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):343-351. doi: 10.1002/art.39932.
  20. Zengini E., Hatzikotoulas K., Tachmazidou I., Steinberg J., Hartwig F.P., Southam L. et al. Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis. *Nat Genet*. 2018;50(4):549-558. doi: 10.1038/s41588-018-0079-y.
  21. Casalone E., Tachmazidou I., Zengini E., Hatzikotoulas K., Hacking S., Suveges D. et al. A novel variant in GLIS3 is associated with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):620-623. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211848.
  22. Styrkarsdottir U., Lund S.H., Thorleifsson G., Zink F., Stefansson O.A., Sigurdsson J.K. 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. *Nat Genet*. 2018;50(12):1681-1687. doi: 10.1038/s41588-018-0247-0.
  23. Tachmazidou I., Hatzikotoulas K., Southam L., Esparza-Gordillo J., Haberland V., Zheng J. et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. *Nat Genet*. 2019;51(2):230-236. doi: 10.1038/s41588-018-0327-1.
  24. Забелло Т.В., Мироманов А.М., Мироманова Н.А. Генетические аспекты развития остеоартроза. *Фундаментальные исследования*. 2015;(1):1970-1976. Zabello T.V., Miromanov A.M., Miromanova N.A. [Genetic aspects of development of an osteoarthritis]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2015;(1):1970-1976. (In Russian).
  25. Внуков В.В., Панина С.Б., Милютин Н.П., Кролевец И.В., Забродин М.А. Исследование взаимосвязи между полиморфизмами генов антиоксидантных ферментов и их активностью при посттравматическом остеоартрозе коленного сустава. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;161(1):88-91. Vnukov V.V., Panina S.B., Milyutina N.P., Krolevets I.V., Zabrodin M.A. [Analysis of the relationship between antioxidant enzyme gene polymorphisms and their activity in post-traumatic gonarthrosis]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2016;161(1):88-91. (In Russian).
  26. Хусаинова Р.И., Тюрин А.В., Шаповалова Д.А., Хуснутдинова Э.К. Генетические маркеры остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Генетика*. 2017;53(7):816-826. doi: 10.1134/S1022795417060072. Khusainova R.I., Tyurin A.V., Shapovalova D.A., Khusnutdinova E.K. [Search for Osteoarthritis Genetic Markers in Women with Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia]. *Genetika* [Russian Journal of Genetics]. 2017;53(7):816-826. (In Russian). doi: 10.1134/S1022795417060072.
  27. Внуков В.В., Кролевец И.В., Панина С.Б., Милютин Н.П., Ананян А.А., Плотников А.А., Забродин М.А. Ассоциация полиморфных маркеров генов по синтезу с развитием посттравматического гонартроза у жителей Ростовской области. *Экологическая генетика*. 2015;13(3):15-22. doi:10.17816/ecogen13315-22. Vnukov V.V., Krolevets I.V., Panina S.B., Milyutina N.P., Ananyan A.A., Plotnikov A.A., Zabrodin M.A. [The association between no-syntheses gene polymorphisms and post-traumatic knee osteoarthritis development among Rostov region residents]. *Ekologicheskaya genetika* [Ecological genetics]. 2017;13(3):15-22. (In Russian). doi: 10.17816/ecogen13315-22.
  28. Панина С.Б., Кролевец И.В., Милютин Н.П., Ананян А.А., Забродин М.А., Внуков В.В. Провоспалительные медиаторы и полиморфизм генов MMP1 и MMP12 при посттравматическом гонартрозе. *Клиническая медицина*. 2018;96(1):60-65. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-1-60-65. Panina S.B., Krolevets I.V., Milyutina N.P., Ananyan A.A., Zabrodin M.A., Vnukov V.V. [Proinflammatory mediators and gene polymorphism of MMP1 and MMP12 in post-traumatic knee osteoarthritis]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2018;96(1):60-65. (In Russian). doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-1-60-65.

29. Шаповалова Д.А., Тюрин А.В., Литвинов С.С., Хуснудинова Э.К., Хусаинова Р.И. Роль полиморфного локуса VNTR гена агрекана в развитии остеоартроза у женщин. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018;22(7):865-872. doi: 10.18699/VJ18.427. Shapovalova D.A., Tyurin A.V., Litvinov S.S., Khusnutdinova E.K., Khusainova R.I. [The role of vntr aggregan gene polymorphism in the development of osteoarthritis in women]. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii* [Journal of Genetics and Breeding]. 2018;22(7):865-872. (In Russian). doi: 10.18699/VJ18.427.
30. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и ожирение. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):542-552. doi: 10.14412/1995-4484-2015-542-552. Strebkova E.A., Alekseeva L.I. [Osteoarthritis and obesity]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2015;53(5):542-552. (In Russian). doi: 10.14412/1995-4484-2015-542-552.
31. Dehghan A. Genome-Wide Association Studies. *Methods Mol Biol*. 2018;1793:37-49. doi: 10.1007/978-1-4939-7868-7\_4.
32. Miyamoto Y., Shi D., Nakajima M., Ozaki K., Sudo A., Kotani A. et al. Common variants in DVWA on chromosome 3p24.3 are associated with susceptibility to knee osteoarthritis. *Nat Genet*. 2008;40(8):994-998. doi: 10.1038/ng.176.
33. Valdes A.M., Loughlin J., Timms K.M., van Meurs J.J., Southam L., Doherty S. et al. Genome-wide association scan identifies a prostaglandin-endoperoxide synthase 2 variant involved in risk of knee osteoarthritis. *Am J Hum Genet*. 2008;82(6):1231-1240. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.04.006.
34. Nakajima M., Takahashi A., Kou I., Rodriguez-Fontenla C., Gomez-Reino J.J., Furuichi T. et al. New sequence variants in HLA class II/III region associated with susceptibility to knee osteoarthritis identified by genome-wide association study. *PLoS One*. 2010;5(3):e9723. doi: 10.1371/journal.pone.0009723.
35. Kerkhof H.J., Lories R.J., Meulenbelt I., Jonsdottir I., Valdes A.M., Arp P. et al. A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):499-510. doi: 10.1002/art.27184.
36. Day-Williams A.G., Southam L., Panoutsopoulou K., Rayner N.W., Esko T., Estrada K. et al. A variant in MCF2L is associated with osteoarthritis. *Am J Hum Genet*. 2011;89(3):446-50. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.08.001.
37. Evangelou E., Valdes A.M., Kerkhof H.J., Stykarsdottir U., Zhu Y., Meulenbelt I. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):349-355. doi: 10.1136/ard.2010.132787.
38. Panoutsopoulou K., Southam L., Elliott K.S., Wrayner N., Zhai G., Beazley C. et al. Insights into the genetic architecture of osteoarthritis from stage 1 of the arcOGEN study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):864-867. doi: 10.1136/ard.2010.141473.
39. arcOGEN Consortium, arcOGEN Collaborators, Zeggini E., Panoutsopoulou K., Southam L., Rayner N.W., Day-Williams A.G., Lopes M.C. et al. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. *Lancet*. 2012;380(9844):815-823. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60681-3.
40. Liu Y., Yau M., Yerges-Armstrong L.M., Duggan D.J., Renner J.B., Hochberg M.C. et al. Genetic Determinants of Radiographic Knee Osteoarthritis in African Americans. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1652-1658. doi: 10.3899/jrheum.161488.
41. Решетников Е.А. 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. Reshetnikov E.A. [Study of associations of candidate genes differentially expressing in the placenta with the development of placental insufficiency with fetal growth restriction]. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskih issledovaniy* [Research Results in Biomedicine]. 2020;6(3):338-349. (In Russian). doi: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5.
42. Meulenbelt I., Chapman K., Dieguez-Gonzalez R., Shi D., Tsezou A., Dai J. et al. Large replication study and meta-analyses of DVWA as an osteoarthritis susceptibility locus in European and Asian populations. *Hum Mol Genet*. 2009;18(8):1518-1523. doi: 10.1093/hmg/ddp053.
43. Shi D., Zheng Q., Chen D., Zhu L., Qin A., Fan J. et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in HLA class II/III region with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(11):1454-1457. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.009.
44. Nakajima M., Shi D., Dai J., Tsezou A., Zheng M., Norman P.E. et al. Replication studies in various ethnic populations do not support the association of the HIF-2 $\alpha$  SNP rs17039192 with knee osteoarthritis. *Nat Med*. 2011;17(1):26-27; author reply 27-9. doi: 10.1038/nm0111-26.
45. Valdes A.M., Stykarsdottir U., Doherty M., Morris D.L., Mangino M., Tamm A. et al. Large scale replication study of the association between HLA class II/BTNL2 variants and osteoarthritis of the knee in European-descent populations. *PLoS One*. 2011;6(8):e23371. doi: 10.1371/journal.pone.0023371.
46. Nakajima M., Shi D., Dai J., Tsezou A., Zheng M., Norman P.E. et al. A large-scale replication study for the association of rs17039192 in HIF-2 $\alpha$  with knee osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2012;30(8): 1244-1248. doi: 10.1002/jor.22063.
47. Dai J., Ying P., Shi D., Hou H., Sun Y., Xu Z. et al. FTO variant is not associated with osteoarthritis in the Chinese Han population: replication study for a genome-wide association study identified risk loci. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):65. doi: 10.1186/s13018-018-0769-2.
48. Zhao T., Zhao J., Ma C., Wei J., Wei B., Liu J. Evaluation of Relationship Between Common Variants in FGF18 Gene and Knee Osteoarthritis Susceptibility. *Arch Med Res*. 2020;51(1):76-81. doi: 10.1016/j.arcmed.
49. Шаповалова Д.А., Тюрин А.В., Хусаинова Р.И. Репликативный анализ полиморфных локусов генов ассоциированных с остеоартрозом по результатам полногеномных исследований. *Доклады Башкирского университета*. 2018;3(4):477-482. Shapovalova D.A., Tyurin A.V., Khusainova R.I. [Replicative analysis of polymorphic loci associated with osteoarthritis based on the full genomic studies results]. *Doklady Bashkirskogo universiteta* [Reports of the Bashkir University]. 2018;3(4): 477-482. (In Russian).
50. Evangelou E., Valdes A.M., Castano-Betancourt M.C., Doherty M., Doherty S., Esko T. et al. The DOT1L rs12982744 polymorphism is associated with osteoarthritis of the hip with genome-wide statistical significance in males. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1264-1265. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203182.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Новаков Виталий Борисович* — врач травматолог-ортопед, ОГБУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода»; аспирант медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, г. Белгород, Россия  
e-mail: v.novakov@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>

*Новакова Ольга Николаевна* — канд. биол. наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, г. Белгород, Россия  
e-mail: litovkina@bsu.edu.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>

*Чурносов Михаил Иванович* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, г. Белгород, Россия  
e-mail: churnosov@bsu.edu.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

## AUTHORS' INFORMATION:

*Vitaly B. Novakov* — City Hospital No 2 of Belgorod, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia  
e-mail: v.novakov@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>

*Olga N. Novakova* — Cand. Sci. (Biol.), Belgorod National Research University, Belgorod, Russia  
e-mail: litovkina@bsu.edu.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>

*Mikhail I. Churnosov* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia  
e-mail: churnosov@bsu.edu.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

*Заявленный вклад авторов*

*Новаков В.Б.* — поиск и анализ публикаций по теме обзора, написание текста статьи.

*Новакова О.Н.* — поиск литературы, анализ и обработка материала, подготовка текста статьи.

*Чурносов М.И.* — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация и анализ полученных данных, редактирование.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.