

Роль полиморфных маркеров генов *WWP2* и *GDF5* в прогрессировании гонартроза у населения Центрально-Черноземного региона России

В.Б. Новаков^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>, v.novakov@bk.ru

О.Н. Новакова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>, litovkina@bsu.edu.ru

М.И. Чурносков¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

² Городская больница №2 г. Белгорода; 308036, Россия, Белгород, ул. Губкина, д. 46

Резюме

Введение. Остеоартроз (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательной системы, в развитии и прогрессировании которого важное значение имеют наследственные (генетические) факторы.

Цель. Установить роль полиморфизма генов-кандидатов rs1060105 и rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5* в прогрессировании ОА коленного сустава у населения Центрально-Черноземного региона России.

Материалы и методы. Выборка для исследования, включающая 500 больных ОА коленного сустава, была разделена на две группы: 1-я – пациенты с 3–4-й стадией заболевания по J. Kellgren – J. Lawrence (n = 325), 2-я – со 2-й стадией (n = 175). Исследование проведено в дизайне «случай – контроль». Генотипирование образцов ДНК было выполнено с помощью полимеразной цепной реакции методом TaqMan-зондов. Исследование ассоциаций полиморфных генетических локусов с прогрессированием гонартроза проведено методом логистической регрессии с учетом поправок на возраст, пол, ИМТ.

Результаты. Протективную роль в прогрессировании ОА коленного сустава имеет генотип G/G rs34195470 гена *WWP2* (OR = 0,62, p = 0,029), генотип A/G этого же полиморфизма является фактором риска прогрессирования заболевания (OR = 1,65, p = 0,012). В рамках доминантной генетической модели установлены значимые ассоциации с прогрессированием гонартроза для аллеля A rs34195470 гена *WWP2* (OR = 1,61, p = 0,039, p_{perm} = 0,049) и аллельного варианта G rs143384 гена *GDF5* (OR = 0,59, p = 0,024, p_{perm} = 0,024).

Выводы. Генетическими факторами риска развития ОА коленного сустава 3–4-й рентгенологической стадии являются аллель A и генотип A/G rs34195470 гена *WWP2*. Генотипы G/G rs34195470 гена *WWP2* и аллель G rs143384 гена *GDF5* имеют протективное значение в прогрессировании заболевания у населения Центрального Черноземья России.

Ключевые слова: остеоартроз коленного сустава, *WWP2*, *GDF5*, полиморфизм, ассоциации, гены-кандидаты, прогрессирование

Для цитирования: Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Роль полиморфных маркеров генов *WWP2* и *GDF5* в прогрессировании гонартроза у населения Центрально-Черноземного региона России. *Медицинский совет.* 2023;17(6):164–171. <https://doi.org/10.21518/ms2022-029>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of polymorphic markers of the *WWP2* and *GDF5* gene in the progression of gonarthrosis in the population of the Central Chernozem region of Russia

Vitaliy B. Novakov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>, v.novakov@bk.ru

Olga N. Novakova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>, litovkina@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

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

² Belgorod City Hospital No. 2; 46, Gubkin St., Belgorod, 308036, Russia

Abstract

Introduction. Osteoarthritis (OA) is one of the most common diseases of the musculoskeletal system, in the development and progression of which hereditary (genetic) factors play an important role.

Aim. To establish the role of polymorphisms of candidate genes rs1060105 and rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5* in the progression of knee OA in the population of the Central Chernozem region of Russia.

Materials and methods. The sample for the study, including 500 patients with knee OA, was divided into two groups: group 1 – patients with stages 3–4 of the disease according to J. Kellgren – J. Lawrence (n = 325), group 2 – patients with stage 2 (n = 175). The study was carried out in a case-control design. Genotyping of DNA samples was performed using the polymerase chain reaction method of TaqMan probes. The study of associations of polymorphic genetic loci with the progression of gonarthrosis was carried out by the method of logistic regression, taking into account the corrections – age, sex, BMI.

Results. The G/G genotype rs34195470 of the *WWP2* gene ($OR = 0.62$, $p = 0.029$) has a protective role in the progression of the knee OA, the A/G genotype of the same polymorphism is a risk factor for disease progression ($OR = 1.65$, $p = 0.012$). Within the framework of the dominant genetic model, significant associations with the progression of gonarthrosis were established for the allele A rs34195470 of the *WWP2* gene ($OR = 1.61$, $p = 0.039$, $p_{perm} = 0.049$) and the allele variant G rs143384 of the *GDF5* gene ($OR = 0.59$, $p = 0.024$, $p_{perm} = 0.024$).

Conclusion. Genetic risk factors for the development of OA of the knee joint of 3–4 radiographic stages are the allele A and the genotype A/G rs34195470 of the *WWP2* gene. The genotype G/G rs34195470 of the *WWP2* gene and the allele G rs143384 of the *GDF5* gene are of protective importance in the progression of the disease in the population of the Central Chernozem Region of the Russian Federation.

Keywords: knee osteoarthritis, *WWP2*, *GDF5*, polymorphism, associations, candidate genes, progression

For citation: Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. The role of polymorphic markers of the *WWP2* and *GDF5* genes in the progression of gonarthrosis in the population of the Central Chernozem region of Russia. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(6):164–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-029>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов с ограниченным количеством эффективных методов лечения, ни один из которых не способен полностью замедлить прогрессирование заболевания [1]. Локализация ОА может быть различной, однако среди крупных суставов чаще поражаются именно коленные [2]. ОА коленного сустава, или гонартроз, – одна из ведущих проблем современного здравоохранения во всем мире, что связывают прежде всего с постоянно возрастающей распространенностью данной патологии. Частота встречаемости ОА коленного сустава в странах Европы и США варьирует в достаточно широких диапазонах и составляет от 1,5 до 15,9% при использовании для диагностики клинико-рентгенологических критериев [3]. Согласно данным Р.М. Балабановой и др., опубликованным в 2018 г., по распространенности среди ревматических заболеваний в России ОА занимает лидирующие позиции – более 4 млн случаев [4]. Частота встречаемости ОА коленного и (или) тазобедренного сустава среди жителей нашей страны старше 18 лет составляет 13% [5]. ОА коленного сустава является гетерогенным заболеванием [6, 7], имеющим прогрессирующее течение, особенно в старческом возрасте [8, 9].

Среди факторов риска прогрессирования гонартроза выделяют:

- возраст;
- женский пол;
- интенсивную боль в коленных суставах;
- наличие синовита;
- травмы в анамнезе;
- деформацию суставов;
- повышенный индекс массы тела (ИМТ) и т. д. [3, 10, 11].

Однако стоит отметить, что имеющиеся литературные данные относительно факторов риска прогрессирования ОА коленного сустава остаются противоречивыми [11]. Так, например, в ряде работ [12–14] показано, что возраст имеет рискованное значение в прогрессировании гонартроза; в других исследованиях [15, 16], напротив, такие ассо-

циации не установлены. Противоречивые данные можно отметить и по таким факторам риска, как минеральная плотность костей, ИМТ, травма колена, уровень витамина D в сыворотке крови, вальгусная деформация и т. д. [11].

О роли наследственности или генетической компоненты в развитии и прогрессировании ОА коленного сустава свидетельствует ряд исследований [17–23], в результате которых установлено сравнительно малое число генов-кандидатов (*IL1RN*, *COG5*, *ADAMTS9*, *GDF5*), ассоциированных с прогрессированием или тяжелым течением гонартроза [19–22]. Также имеются исследования, в которых выявлена связь генов *ADAM12*, *CILP*, *OPG*, *TNA* с признаками, определяющими прогрессирование данной патологии, – сужение суставной щели, наличие остеофитов и т. д. [18, 23]. Стоит отметить малочисленность исследований, проведенных до настоящего времени как в отечественной, так и зарубежной литературе по данной проблеме, и, соответственно, низкий охват популяций, включенных в исследования. Учитывая гетерогенность ОА, а также тот факт, что каждая популяция имеет своеобразие генетических характеристик, средовых условий существования, можно отметить, что молекулярно-генетические маркеры прогрессирования гонартроза, установленные в одних популяциях, могут оказаться незначимыми в других.

Таким образом, многообразие факторов риска прогрессирования гонартроза, а также неоднозначность и малочисленность данных по ним в разных литературных источниках свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области, в том числе направленных на выявление молекулярно-генетических предикторов прогрессирования ОА коленного сустава в различных популяциях мира, в том числе российских, отличающихся значительной этнотерриториальной вариативностью.

Цель исследования – установить роль полиморфизма генов-кандидатов rs1060105 и rs56116847 *SBN01*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5* в прогрессировании ОА коленного сустава у населения Центрально-Черноземного региона России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования была сформирована выборка из 500 больных ОА коленного сустава в период с 2016 по 2018 г.

Критерии включения:

- 1) национальность – русские, территория рождения и проживания – Центральное Черноземье РФ;
- 2) возраст от 40 лет;
- 3) диагностированный первичный ОА коленного сустава 2–4-й стадии по J. Kellgren – J. Lawrence (1957);
- 4) наличие болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале более 40 баллов;
- 5) наличие информированного добровольного согласия на исследование.

Критерии исключения:

- 1) национальность – нерусские, проживание и (или) рождение вне Центрально-Черноземного региона России;
- 2) наличие тяжелых форм артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, почечно-печеночной недостаточности, онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, травм суставов в анамнезе, воспалительных заболеваний суставов, врожденных пороков развития опорно-двигательной системы;
- 3) отказ от участия в исследовании.

Исследование проводилось под контролем этического комитета Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, а также при соблюдении всех требований Хельсинской декларации.

Диагностика заболевания на основе клинического осмотра, лабораторного и рентгенологического исследования согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ОА проводилась сертифицированными врачами травматологического отделения №1 Городской больницы №2 г. Белгорода. 175 (39,0%) пациентов имели 2-ю рентгенологическую стадию ОА коленного сустава, 230 (46,0%) – 3-ю, у 95 (19,0%) была диагностирована 4-я рентгенологическая стадия гонартроза.

Для достижения поставленной цели исследования в изучаемой выборке пациентов были выделены две группы: 1-я – объединенная группа пациентов с 3-й и 4-й стадией заболевания ($n = 325$), 2-я – пациенты, имеющие только 2-ю рентгенологическую стадию заболева-

ния ($n = 175$). Стоит отметить, что объединение в одну группу пациентов с 3-й и 4-й стадией заболевания было выполнено с целью повышения мощности проводимого анализа ассоциаций. В *табл. 1* представлены основные характеристики изучаемых групп пациентов. Стоит отметить, что группы различались по возрасту ($p < 0,001$) и ИМТ ($p < 0,05$).

Объектом генетического исследования являлась геномная ДНК. Ее выделение из периферической венозной крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции. В исследование были включены полиморфные генетические маркеры (rs1060105 и rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5*), удовлетворяющие следующим критериям:

- 1) наличие ассоциаций с ОА коленного сустава по данным ранее проведенных полногеномных исследований (genome-wide association studies – GWAS) [24–26];
- 2) значимый регуляторный потенциал согласно данным онлайн-ресурса HaploReg v.4.1¹;
- 3) частота полиморфизма не менее 5%.

Анализ полиморфных локусов генов-кандидатов ОА коленного сустава, отобранных для исследования, осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции на термоциклере CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., Геркулес, США) с применением тест-систем (ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия).

Для изучаемых групп пациентов были получены данные об эмпирическом распределении генотипов и его соответствии теоретически ожидаемому согласно закону Харди – Вайнберга (отклонения принимались за статистически значимые при $P_{HWE} \leq 0,05$). Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов между двумя группами больных ОА коленного сустава проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность, расчеты проводили в таблице сопряженности 2×2 . Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. Изучение ассоциаций исследуемых полиморфных маркеров генов-кандидатов с прогрессированием гонартроза проводили с использованием метода логистической регрессии в рамках четырех генетических моделей (аллельной, аддитивной, рецессивной, доминантной) с учетом трех ковариатов – возраста, пола, ИМТ. Для оценки ассоциативных связей изучаемого полиморфизма генов-кандидатов с прогрессированием заболевания применяли отношение шансов (odds ratio – OR) и 95%-й доверительный интервал для OR (confidence

¹ HaploReg v4.1. Available at: <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>.

- **Таблица 1.** Характеристика групп исследования
- **Table 1.** Characteristics of study groups

Показатель	Больные остеоартрозом 3–4-й стадии, $n = 325$	Больные остеоартрозом 2-й стадии, $n = 175$	p
Мужчины/женщины, n (%)	133/192 (40,92/59,08)	75/100 (42,86/57,14)	0,75
Средний возраст, Ме [Q_{25} ; Q_{75}], лет	59,0 [57,0; 62,0]	52,0 [49,0; 54,0]	<0,001
Рост, Ме [Q_{25} ; Q_{75}], см	169,0 [163,0; 175,0]	169,0 [163,0; 176,0]	0,34
Индекс массы тела, Ме [Q_{25} ; Q_{75}], кг/м ²	31,60 [28,39; 35,99]	30,48 [27,29; 34,31]	0,01

interval – CI). Вычисления были проведены в программе PLINK v.2.050 [27]. Выполнялась коррекция на множественные сравнения с использованием пермутационного теста. Статистически значимым считали уровень $p_{\text{perm}} < 0,05$.

С применением онлайн-ресурсов HaploReg v4.1 и GTExportal² для полиморфных генетических маркеров, ассоциированных с прогрессированием ОА коленного сустава, были изучены эпигенетические эффекты, их связь с уровнем транскрипционной активности (eQTL) и альтернативного сплайсинга генов (sQTL) [28].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование распределения пяти полиморфных локусов генов-кандидатов (rs1060105 и rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5*) в изучаемых группах больных ОА выявило соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому согласно равновесию Харди – Вайнберга ($P_{\text{HWE}} > 0,05$) при частоте минорного аллеля по всем рассматриваемым полиморфизмам выше 21% (табл. 2).

Сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов изучаемых полиморфных маркеров генов-кандидатов позволил установить более высокую частоту генотипа А/Г rs34195470 *WWP2* у пациентов с 3–4-й стадией заболевания по сравнению с пациентами, имеющими 2-ю рентгенологическую стадию ($p = 0,012$) (табл. 2). Напротив, частота генотипа G/G этого же полиморфизма в объединенной группе пациентов с 3–4-й стадией в 1,4 раза ниже, чем у пациентов со 2-й стадией ($p = 0,029$).

Используя логистический регрессионный анализ (рассматривались четыре генетические модели: аллельная, аддитивная, рецессивная и доминантная) были установле-

ны ассоциации аллеля А rs34195470 гена *WWP2* (OR = 1,61, 95% CI 1,02–2,54, $p = 0,039$, $p_{\text{perm}} = 0,049$) и аллеля G rs143384 гена *GDF5* (OR = 0,59, 95% CI 0,37–0,93, $p = 0,024$, $p_{\text{perm}} = 0,024$) с прогрессированием ОА коленного сустава в рамках доминантной генетической модели (табл. 2).

Таким образом, генотип А/Г и аллельный вариант А rs34195470 *WWP2* являются факторами риска прогрессирования ОА коленного сустава, а генотип G/G rs34195470 *WWP2* и аллель G rs143384 *GDF5* определяют протективную направленность в прогрессировании гонартроза.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании установлены ассоциации полиморфизма двух генов-кандидатов rs34195470 *WWP2* и rs143384 *GDF5* с прогрессированием гонартроза у жителей Центрального Черноземья РФ.

Связь rs34195470 гена *WWP2* с развитием ОА коленного сустава установлена в метаанализе GWAS-данных 2018 г. U. Styrkarsdottir et al. на европейской выборке [24]. Авторами выявлено, что фактором риска развития ОА коленного сустава является аллельный вариант G rs34195470 гена *WWP2* (OR = 1,07, $p = 3 \times 10^{-11}$) [24]. Также в крупномасштабном метаанализе GWAS-данных C.G. Boer et al., выполненном в общей сложности на 826 690 индивидах, из которых 177 517 человек из популяций Европы и Азии больны ОА, установлена связь противоположного аллеля А rs34195470 с развитием ОА коленного сустава (OR = 0,95, $p = 3 \times 10^{-13}$) [25].

Медико-биологической основой выявленных ассоциаций rs34195470 гена *WWP2* с прогрессированием гонартроза могут быть выраженные функциональные эффекты

² GTExPortal. Available at: <http://www.gtexportal.org/>.

● Таблица 2. Частота аллелей и генотипов полиморфных локусов генов-кандидатов в исследуемых группах

● Table 2. Allele and genotype frequencies of polymorphic loci candidate genes in the studied groups

Локус	Аллель, генотип	Больные ОА 3–4-й стадии, n (%)	Больные ОА 2-й стадии, n (%)	OR (95% CI)	p
rs1060105	C	505 (77,69%)	376 (78,86%)	0,93 (0,67–1,30)	0,731
	T	145 (22,31%)	74 (21,14%)	1,07 (0,77–1,49)	
	C/C	200 (61,54%)	111 (63,43%)	0,92 (0,62–1,37)	0,750
	C/T	105 (32,31%)	54 (30,86%)	1,07 (0,71–1,62)	0,818
	T/T	20 (6,15%)	10 (5,71%)	1,08 (0,47–2,55)	1,001
	H ₀ /H _e (P_{HWE})	0,323/0,347 (0,261)	0,309/0,334 (0,362)	–	–
	Минорный аллель Т (модель аллельная)	–	–	1,07 (0,78–1,47)	0,671
	C/C vs C/T vs T/T (модель аддитивная)	–	–	1,12 (0,79–1,58)	0,534
	C/C vs C/T + T/T (модель доминантная)	–	–	1,16 (0,76–1,79)	0,485
	C/C + C/T vs T/T (модель рецессивная)	–	–	1,07 (0,44–2,62)	0,878
rs56116847	G	424 (65,23%)	236 (67,43%)	0,91 (0,68–1,21)	0,529
	A	226 (34,77%)	114 (32,57%)	1,10 (0,83–1,47)	
	G/G	136 (41,85%)	84 (48,00%)	0,78 (0,53–1,15)	0,220
	A/G	152 (46,77%)	68 (38,86%)	1,38 (0,94–2,05)	0,109
	A/A	37 (11,38%)	23 (13,14%)	0,85 (0,47–1,54)	0,665

● **Таблица 2 (окончание).** Частота аллелей и генотипов полиморфных локусов генов-кандидатов в исследуемых группах
 ● **Table 2 (ending).** Allele and genotype frequencies of polymorphic loci candidate genes in the studied groups

Локус	Аллель, генотип	Больные ОА 3–4-й стадии, n (%)	Больные ОА 2-й стадии, n (%)	OR (95% CI)	p
rs56116847	H ₀ /H _e (P _{HWE})	0,468/0,454 (0,626)	0,389/0,439 (0,124)	–	–
	Минорный аллель A (модель аллельная)	–	–	1,10 (0,84–1,45)	0,484
	G/G vs A/G vs A/A (модель аддитивная)	–	–	1,08 (0,80–1,47)	0,621
	G/G vs A/G + A/A (модель доминантная)	–	–	1,25 (0,82–1,89)	0,300
	G/G + A/G vs A/A (модель рецессивная)	–	–	0,84 (0,45–1,57)	0,581
rs6499244	T	340 (52,31%)	196 (56,32%)	0,85 (0,65–1,12)	0,253
	A	310 (47,69%)	152 (43,68%)	1,18 (0,90–1,54)	
	T/T	87 (26,77%)	54 (31,04%)	0,81 (0,53–1,24)	0,367
	A/T	166 (51,08%)	88 (50,57%)	1,02 (0,69–1,50)	0,990
	A/A	72 (22,15%)	32 (18,39%)	1,26 (0,78–2,06)	0,385
	H ₀ /H _e (P _{HWE})	0,511/0,499 (0,739)	0,506/0,492 (0,760)	–	–
	Минорный аллель A (модель аллельная)	–	–	1,18 (0,90–1,53)	0,226
	T/T vs A/T vs A/A (модель аддитивная)	–	–	1,25 (0,93–1,68)	0,138
	T/T vs A/T + A/A (модель доминантная)	–	–	1,31 (0,84–2,06)	0,234
	T/T + A/T vs A/A (модель рецессивная)	–	–	1,38 (0,82–2,32)	0,219
rs34195470	G	330 (51,24%)	191 (54,57%)	0,88 (0,67–1,15)	0,349
	A	314 (48,76%)	159 (45,43%)	1,14 (0,87–1,50)	
	G/G	76 (23,60%)	58 (33,14%)	0,62 (0,41–0,96)	0,029
	A/G	178 (55,28%)	75 (42,86%)	1,65 (1,12–2,43)	0,012
	A/A	68 (21,12%)	42 (24,00%)	0,85 (0,54–1,35)	0,531
	H ₀ /H _e (P _{HWE})	0,553/0,500 (0,074)	0,429/0,496 (0,070)	–	–
	Минорный аллель A (модель аллельная)	–	–	1,14 (0,88–1,48)	0,316
	G/G vs A/G vs A/A (модель аддитивная)	–	–	1,21 (0,90–1,62)	0,209
	G/G vs A/G + A/A (модель доминантная)	–	–	1,61 (1,02–2,54)	0,039
	G/G + A/G vs A/A (модель рецессивная)	–	–	0,97 (0,59–1,60)	0,916
rs143384	A	365 (56,50%)	180 (51,43%)	1,23 (0,94–1,61)	0,142
	G	281 (43,50%)	170 (48,57%)	0,82 (0,62–1,07)	
	A/A	109 (33,75%)	44 (25,14%)	1,52 (0,99–2,34)	0,059
	A/G	147 (45,51%)	92 (52,57%)	0,75 (0,51–1,11)	0,159
	G/G	67 (20,74%)	39 (22,29%)	0,91 (0,57–1,46)	0,775
	H ₀ /H _e (P _{HWE})	0,455/0,492 (0,177)	0,526/0,500 (0,547)	–	–
	Минорный аллель G (модель аллельная)	–	–	0,82 (0,63–1,06)	0,125
	A/A vs A/G vs G/G (модель аддитивная)	–	–	0,75 (0,56–1,01)	0,058
	A/A vs A/G + G/G (модель доминантная)	–	–	0,59 (0,37–0,93)	0,024
	A/A + A/G vs G/G (модель рецессивная)	–	–	0,83 (0,50–1,37)	0,462

Примечание. OR – отношение шансов; 95% CI – 95%-й доверительный интервал; p – уровень значимости; H₀ – наблюдаемая гетерозиготность; H_e – ожидаемая гетерозиготность; P_{HWE} – уровень значимости отклонения от закона Харди – Вайнберга; ОА – остеоартроз.

данного полиморфизма в организме человека. Полиморфный локус rs34195470 имеет значимые эпигенетические эффекты (данные онлайн-программы HaploReg v4.1): находится в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в остеобластах, хондроцитах, культуре клеток фибробластов, области четырех регуляторных мотивов ДНК (DMRT5, Dmbx1, OTX, Obox6), регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1. Стоит отметить, что, согласно нашим данным, генотип GG rs34195470 гена *WWP2* определяет протективную направленность в прогрессировании ОА коленного сустава, при этом аллель G данного полиморфизма снижает аффинность ко всем четырем факторам транскрипции – DMRT5, Dmbx1, OTX, Obox6 (различие между LOD scores аллелей G (alt) и A (ref) составляет –11,7...–2,1).

Согласно онлайн-программе GTExportal, аллельный вариант G rs34195470 связан с транскрипцией 12 генов (*CLEC18A*, *CLEC18C*, *EXOSC6*, *NFAT5*, *NOB1*, *NPIPB14P*, *PDXDC2P*, *RP11-296I10.3*, *RP11-394B2.1*, *RP11-394B2.5*, *SMG1P7*, *WWP2*) в разных органах и тканях и в том числе имеющих важное значение в патогенезе ОА (щитовидная железа, скелетные мышцы, культура клеток фибробластов и т. д.). Стоит отметить, что в подавляющем большинстве аллель G rs34195470 определяет пониженную экспрессию этих генов ($\beta = -0,65...-0,19$, $p \leq 3,2 \times 10^{-04}$, $p_{FDR} \leq 0,05$). Также аллельный вариант G rs34195470 (данные онлайн-программы GTExportal) связан с альтернативным сплайсингом мРНК 4 генов (*NOB1*, *NPIPB14P*, *PDXDC2P*, *WWP2*) в жировой ткани, большеберцовых артериях, скелетных мышцах и т. д. Причем данный аллельный вариант связан как с повышенным уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта генов *NOB1* и *PDXDC2P* ($\beta = 0,23-0,31$, $p \leq 2,1 \times 10^{-05}$, $p_{FDR} \leq 0,05$), так и с низким уровнем альтернативного сплайсинга мРНК трех генов – *NOB1*, *NPIPB14P*, *WWP2* ($\beta = -0,38...-0,21$, $p \leq 1,1 \times 10^{-05}$, $p_{FDR} \leq 0,05$) в разных тканях и органах. В работе С.Г. Воег и др. также показано, что rs34195470 ассоциирован с более низкой экспрессией гена *WWP2* в хряще у больных ОА [25].

Стоит отметить, что ген *WWP2* находится на 16-й хромосоме (16q22.1), кодирует белок из семейства лигаз E3 Nedd4, которые участвуют во многих клеточных процессах, в том числе в переносе мембранных белков и их деградации, передаче сигналов, транскрипции и апоптозе [29]. Ген *WWP2* также играет важную роль в хондрогенезе, регуляции иммунных реакций в организме³.

В нашем исследовании установлена связь аллельного варианта G rs143384 гена *GDF5* с прогрессированием ОА коленного сустава (OR = 0,59). Ассоциации полиморфного генетического маркера rs143384 *GDF5* с развитием ОА подтверждают ранее проведенные полногеномные исследования [24–26]. В двух GWAS-исследованиях [24, 26] показано, что мажорный аллель A имеет рискованное значение в развитии заболевания у больных ОА коленного сустава (OR = 1,1, $p = 4,77 \times 10^{-23}$ [26] и OR = 1,10, $p = 1,4 \times 10^{-19}$ [24]) у европейцев. В метаанализе GWAS-данных С.Г. Воег et al. на смешанных выборках из Европы и Азии (изучалось 9 популяций) также

установлена связь аллеля A rs143384 гена *GDF5* с развитием гонартроза (OR = 1,07, $p = 1,01 \times 10^{-23}$) [25], что согласуется с полученными нами результатами. В GWAS-исследовании 2019 г. U. Styrkarsdottir et al. в азиатских и европейских популяциях выявлена связь аллельного варианта G rs143384 гена *GDF5* с ОА коленного сустава у европейцев (OR = 0,91, $p = 4,2 \times 10^{-23}$) [30].

Имеются исследования, в которых показана связь данного полиморфного генетического маркера с различными патологиями опорно-двигательного аппарата, в том числе и ОА других локализаций [31–33]. В исследовании W. Meng et al. установлено, что аллель A rs143384 ассоциирован с наличием боли в коленях у европейцев, больных ОА ($\beta = -0,008$, $p = 1,32 \times 10^{-12}$) [31]. Ряд исследований подтверждают связь данного полиморфного генетического варианта с дисплазией тазобедренного сустава [34], ОА кисти [32]. Имеются работы, демонстрирующие ассоциации rs143383 гена *GDF5*, находящегося вместе с изучаемым нами полиморфным маркером rs143384 на 20-й хромосоме, с развитием ОА коленного сустава в различных популяциях [35, 36], с тяжелым течением данного заболевания у египтян [19, 37], дисплазией тазобедренного сустава у китайцев [38].

GDF5 – фактор дифференциации роста-5, или морфогенетический белок-1 хрящевого происхождения – является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), играет важную роль в морфогенезе сухожилий, связок и костей [38]. *GDF5* может способствовать конденсации мезенхимальных клеток, что является начальной стадией развития хрящевого элемента. Он приводит к усилению хондрогенной дифференцировки мезенхимальных клеток [39, 40].

Установленные в нашей работе ассоциации rs143384 гена *GDF5* с прогрессированием ОА коленного сустава могут быть обусловлены выраженными функциональными эффектами данного полиморфизма в организме. Согласно данным онлайн-программы HaploReg v4.1, rs143384 находится в эволюционно консервативном регионе в области гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры в различных тканях и органах, является областью гиперчувствительности к ДНКазе-1 и местом связывания с фактором – регулятором транскрипции Ascl2. Аллель G rs143384 гена *GDF5* повышает аффинность к транскрипционному фактору Ascl2 (различия между LOD scores аллелей G(alt) и A(ref) составляют 1). Также изучаемый аллельный вариант G гена *GDF5* (данные онлайн-программы GTExportal) связан с экспрессией 21-го гена и влияет на транскрипцию генов *CEP250*, *EIF6*, *ERGIC3*, *FER1L4*, *GSS*, *RBM39*, *TRPC4AP*, *UQCC1* в различных тканях и органах, в том числе вовлеченных в патогенез заболевания (щитовидная железа, большеберцовые артерии и нервы, скелетные мышцы и т. д.).

В некоторых работах также выявлены более высокие уровни экспрессии гена *GDF5* в хряще при ОА у людей и животных [41, 42]. В исследовании L.N. Reynard et al. показано, что экспрессия гена *GDF5* в хрящевой ткани у больных ОА выше, чем в контрольной группе [41]. В экспериментальных моделях ОА на мышах была обнаружена

³ GeneCards. Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=WWP2>.

высокая экспрессия *GDF5* в хряще во время его восстановления после одностороннего повреждения медиального мениска [42], но спустя 8 нед. было зафиксировано снижение экспрессии *GDF5* в хряще.

Таким образом, rs143384 гена *GDF5* и rs34195470 гена *WWP2* связаны с риском развития ОА коленного сустава по данным ранее проведенных полногеномных исследований, показали связь с другими патологиями костно-мышечной системы, имеют выраженные функциональные эффекты в организме (эпигенетические эффекты, связь с экспрессией и альтернативным сплайсингом генов), и, согласно нашим данным, ассоциированы с прогрессированием гонартроза у жителей Центрального Черноземья России.

ВЫВОДЫ

Установлена связь полиморфных генетических маркеров rs143384 гена *GDF5* и rs34195470 гена *WWP2* с прогрессированием ОА коленного сустава у населения Центрального Черноземья России. Генотип G/G rs34195470 гена *WWP2* (OR = 0,62) и аллель G гена rs143384 *GDF5* (OR = 0,59) имеют протективное значение в прогрессировании гонартроза. Аллельный вариант А и генотип А/Г rs34195470 гена *WWP2* являются факторами риска прогрессирования заболевания (OR = 1,61–1,65).



Поступила / Received 12.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 26.01.2023

Принята в печать / Accepted 01.02.2023

Список литературы / References

- Jang S., Lee K., Ju J.H. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2619. <https://doi.org/10.3390/ijms22052619>.
- Heijink A., Gomoll A.H., Madry H., Drobnic M., Filardo G., Espregueira-Mendes J., Van Dijk C.N. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(3):423–435. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1818-0>.
- Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология.* 2019;13(2):9–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
- Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):9–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
- Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.В., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):15–21. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2494>.
- Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.V., Krichevskaya O.A. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):15–21. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2494>.
- Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):32–39. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>.
- Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>.
- Алексеева Л.И., Лила А.М. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. *Современная ревматология.* 2021;15(2):112–119. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-112-119>.
- Alekseeva L.I., Lila A.M. Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):112–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-112-119>.
- Новиков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы). *Гений ортопедии.* 2021;27(1):112–120. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120>.
- Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. Risk factors and molecular basis of the etiopathogenesis of osteoarthritis of the knee (literature review). *Genij Ortopedii.* 2021;27(1):112–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120>.
- Паникар В.И., Щербань Э.А., Павлова И.А. Комплексная гериатрическая оценка остеоартроза коленных суставов в старческом возрасте. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):131–139. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-10>.
- Panikar V.I., Shcherban E.A., Pavlova I.A. Complex geriatric assessment of osteoarthritis of knee joints in the senior age. *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(1):131–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-10>.
- Collins J.E., Neogi T., Losina E. Trajectories of Structural Disease Progression in Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(9):1354–1362. <https://doi.org/10.1002/acr.24340>.
- Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):553–561. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1991>.
- Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):553–561. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1991>.
- Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What Are the Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(9):2969–2989. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4349-z>.
- Schouten J.S., van den Ouweland F.A., Valkenburg H.A. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(8):932–937. <https://doi.org/10.1136/ard.51.8.932>.
- Miyazaki T., Wada M., Kawahara H., Sato M., Baba H., Shimada S. Dynamic load at baseline can predict radiographic disease progression in medial compartment knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(7):617–622. <https://doi.org/10.1136/ard.61.7.617>.
- Muraki S., Akune T., Oka H., Ishimoto Y., Nagata K., Yoshida M. et al. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: a longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1447–1456. <https://doi.org/10.1002/art.33508>.
- Mazzuca S.A., Brandt K.D., Katz B.P., Ding Y., Lane K.A., Buckwalter K.A. Risk factors for progression of tibiofemoral osteoarthritis: an analysis based on fluoroscopically standardised knee radiography. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):515–519. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.039115>.
- Nishimura A., Hasegawa M., Kato K., Yamada T., Uchida A., Sudo A. Risk factors for the incidence and progression of radiographic osteoarthritis of the knee among Japanese. *Int Orthop.* 2011;35(6):839–843. <https://doi.org/10.1007/s00264-010-1073-x>.
- Zhai G., Hart D.J., Kato B.S., MacGregor A., Spector T.D. Genetic influence on the progression of radiographic knee osteoarthritis: a longitudinal twin study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(2):222–225. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.09.004>.
- Valdes A.M., Hart D.J., Jones K.A., Surdulescu G., Swarbrick P., Doyle D.V. et al. Association study of candidate genes for the prevalence and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2497–2507. <https://doi.org/10.1002/art.20443>.
- Abd Elazeem M.I., Abdelaleem E.A., Mohamed R.A. Genetic influence of growth and differentiation factor 5 gene polymorphism (*104T/C) on the development of knee osteoarthritis and its association with disease severity. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(2):98–103. <https://doi.org/10.1515/eur-jrheum.2017.160093>.
- Gok K., Cemeroglu O., Cakirbay H., Gunduz E., Acar M., Cetin E.N. et al. Relationship between cytosine-adenine repeat polymorphism of ADAMTS9 gene and clinical and radiologic severity of knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(4):821–827. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12849>.
- Wu X., Kondragunta V., Kornman K.S., Wang H.Y., Duff G.W., Renner J.B., Jordan J.M. IL-1 receptor antagonist gene as a predictive biomarker of progression of knee osteoarthritis in a population cohort. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(7):930–938. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.04.003>.
- Kerkhof H.J., Lories R.J., Meulenbelt I., Jonsdottir L., 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. <https://doi.org/10.1002/art.27184>.

23. Kerna I., Kisand K., Tamm A.E., Lintrop M., Veske K., Tamm A.O. Missense single nucleotide polymorphism of the *ADAM12* gene is associated with radiographic knee osteoarthritis in middle-aged Estonian cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(8):1093–1098. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.02.006>.
24. Styrkarsdóttir 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. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0247-0>.
25. Boer C.G., Hatzikotoulas K., Southam L., Stefánsdóttir L., Zhang Y., Coutinho de Almeida R. et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell*. 2021;184(18):4784–4818.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.038>.
26. Tachmazidou I., Hatzikotoulas K., Southam L., Eparza-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. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0327-1>.
27. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A., Bender D. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>.
28. Полоников А.В., Клесова Е.Ю., Азарова Ю.Э. Биоинформатические инструменты и интернет-ресурсы для оценки регуляторного потенциала полиморфных локусов, установленных полногеномными ассоциативными исследованиями мультифакториальных заболеваний (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(1):15–31. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2>.
29. Polonikov A.V., Klyosova E.Yu., Azarova I.E. Bioinformatic tools and internet resources for functional annotation of polymorphic loci detected by genome wide association studies of multifactorial diseases (review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(1):15–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2>.
30. Chen W., Jiang X., Luo Z. WWP2: a multifunctional ubiquitin ligase gene. *Pathol Oncol Res*. 2014;20(4):799–803. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9838-y>.
31. Styrkarsdóttir U., Stefansson O.A., Gunnarsdóttir K., Thorleifsson G., Lund S.H., Stefansson L. et al. GWAS of bone size yields twelve loci that also affect height, BMD, osteoarthritis or fractures. *Nat Commun*. 2019;10(1):2054. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09860-0>.
32. Meng W., Adams M.J., Palmer C.N.A., Shi J., Auton A., Ryan K.A. et al. Genome-wide association study of knee pain identifies associations with *GDF5* and *COL27A1* in UK Biobank. *Commun Biol*. 2019;2:321. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0568-2>.
33. Boer C.G., Yau M.S., Rice S.J., Coutinho de Almeida R., Cheung K., Styrkarsdóttir U. et al. Genome-wide association of phenotypes based on clustering patterns of hand osteoarthritis identify *WNT9A* as novel osteoarthritis gene. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):367–375. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217834>.
34. Wilkinson J.M., Zeggini E. The Genetic Epidemiology of Joint Shape and the Development of Osteoarthritis. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(3):257–276. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00702-6>.
35. Hatzikotoulas K., Roposch A., Shah K.M., Clark M.J., Bratherton S., Limbani V. et al. Genome-wide association study of developmental dysplasia of the hip identifies an association with *GDF5*. *Commun Biol*. 2018;1:56. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0052-4>.
36. García-Alvarado F., Rosales-González M., Arellano-Pérez-Vertti D., Espino-Silva P., Meza-Velázquez M., Ruiz-Flores P. Association Between the SNP rs143383 + 104T/C in the *GDF5* Gene and the Risk of Knee Osteoarthritis in a Population from Northern Mexico-A Case-Control Study. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(8):503–506. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0142>.
37. Li Y., Liu F., Xu X., Zhang H., Lu M., Gao W. et al. A novel variant near LSP1P3 is associated with knee osteoarthritis in the Chinese population. *Clin Rheumatol*. 2020;39(8):2393–2398. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04995-8>.
38. Mohasab D.M.F., Saba E.K.A., Saad N.L.M., Sarofeem A.D.H. Genetic Association Between Growth Differentiation Factor 5 Single Nucleotide Polymorphism and Primary Knee Osteoarthritis in a Group of Egyptian Patients: A Pilot Study. *Mediterr J Rheumatol*. 2019;30(2):114–122. <https://doi.org/10.31138/mjr.30.2.114>.
39. Dai J., Shi D., Zhu P., Qin J., Ni H., Xu Y. et al. Association of a single nucleotide polymorphism in growth differentiate factor 5 with congenital dysplasia of the hip: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R126. <https://doi.org/10.1186/ar2540>.
40. Francis-West P.H., Abdelfattah A., Chen P., Allen C., Parish J., Ladher R. et al. Mechanisms of *GDF-5* action during skeletal development. *Development*. 1999;126(6):1305–1315. <https://doi.org/10.1242/dev.126.6.1305>.
41. Coleman C.M., Tuan R.S. Functional role of growth/differentiation factor 5 in chondrogenesis of limb mesenchymal cells. *Mech Dev*. 2003;120(7):823–836. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(03\)00067-4](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(03)00067-4).
42. Reynard L.N., Bui C., Syddall C.M., Loughlin J. CpG methylation regulates allelic expression of *GDF5* by modulating binding of SP1 and SP3 repressor proteins to the osteoarthritis susceptibility SNP rs143383. *Hum Genet*. 2014;133(8):1059–1073. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1447-z>.
43. Kania K., Colella F., Riemen A.H.K., Wang H., Howard K.A., Aigner T. et al. Regulation of Gdf5 expression in joint remodelling, repair and osteoarthritis. *Sci Rep*. 2020 3;10(1):157. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57011-8>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Чурносов М.И.
 Написание текста – Новакова О.Н.
 Сбор и обработка материала – Новакова О.Н.
 Обзор литературы – Новаков В.Б., Новакова О.Н.
 Анализ материала – Чурносов М.И.
 Статистическая обработка – Чурносов М.И.
 Редактирование – Новаков В.Б., Новакова О.Н.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Новакова О.Н., Чурносов М.И.

Contribution of authors:

Study concept and design – Mikhail I. Churnosov
 Text development – Olga N. Novakova
 Collection and processing of material – Olga N. Novakova
 Literature review – Vitaly B. Novakov, Olga N. Novakova
 Material analysis – Mikhail I. Churnosov
 Statistical processing – Mikhail I. Churnosov
 Editing – Vitaly B. Novakov, Olga N. Novakova
 Approval of the final version of the article – Olga N. Novakova, Mikhail I. Churnosov

Информация об авторах:

Новаков Виталий Борисович, аспирант Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; врач – травматолог-ортопед, Городская больница №2 г. Белгорода; 308036, Россия, Белгород, ул. Губкина, д. 46; v.novakov@bk.ru
Новакова Ольга Николаевна, к.б.н., доцент, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; litovkina@bsu.edu.ru
Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Vitaliy B. Novakov, Postgraduate Student of the Medical Institute, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; Traumatologist-Orthopedist, Belgorod City Hospital No. 2; 46, Gubkin St., Belgorod, 308036, Russia; v.novakov@bk.ru
Olga N. Novakova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; litovkina@bsu.edu.ru
Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; churnosov@bsu.edu.ru