

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
CLINICAL MEDICINE**

УДК: 616.71/.72-018.4-053.81-078:57.088.6/7

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-3-7

Терешкин К.И.,
Терешкина Е.И.**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ
ТКАНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРОЗОМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКОГО АПЕЛИНА
И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЛАКТАЗЫ**Харьковский национальный медицинский университет
пр. Ленина Научный, 4, Харьков, 61000, Украина
E-mail: doktorr1989@mail.ru**Аннотация**

В исследовании проведено детальное изучение влияния уровня содержания плазматического апелина-13 на развитие нарушений структурно-функционального состояния костной ткани у пациентов с остеоартрозом (ОА) в зависимости от разных вариантов полиморфизма гена лактазы (LCT). В комплексном исследовании 96-ти больных ОА определено, что среди всех пациентов, которые принимали участие в исследовании, преобладают лица с гетерозиготным генотипом СТ и гомозиготным СС, частота которых выявлена достоверно более высокой, чем пациентов с генотипом ТТ (соответственно, 50%, 40,6% и 9,3%, $p < 0,05$). Выявлено, что пациенты с ОА с олигоморфным вариантом С преобладали (более, чем в 10 раз, $p < 0,001$) над лицами с генотипом ТТ. Доказано влияние полиморфизма гена LCT на уровни вариативности концентрации плазматического апелина: вариант полиморфизма СС является наиболее неблагоприятным по формированию остеопороза (76,8% лиц имели нарушения СФСКТ). Поэтому можно констатировать, что возможной метаболической индивидуальностью таких пациентов (гомозиготных по СС) является относительное уменьшение концентрации плазматического апелина на фоне формирования остеопенических состояний.

Ключевые слова: остеоартроз; остеопороз; остеопения; апелин-13; ген лактазы.

Tereshkin K.I.,
Tereshkina O.I.**THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATUS OF THE BONE IN YOUNG
PEOPLE WITH OSTEOARTHRITIS DEPENDING ON THE LEVEL OF
PLASMA APELIN AND POLYMORPHISM OF THE LACTASE GENE**Kharkiv National Medical University
4 Lenina Nauchny Ave., Kharkiv, 61000, Ukraine
E-mail: doktorr1989@mail.ru**Abstract**

The authors carried out a detailed study of the influence of the plasmatic levels of apelin-13 on the development of structural and functional disorders condition of the bone tissue in patients with osteoarthritis (OA), depending on different versions of the polymorphism of the lactase gene (LCT). In a comprehensive study of 96 patients with OA, the authors revealed that among all patients participating in the study, the dominant group is composed of those with heterozygous genotype СТ and homozygous СС, the frequency of which was found significantly higher than in patients with genotype ТТ (respectively, 50%, 40,6% and 9.3%, $p < 0.05$). It was found that patients with OA with oligomorphic variant prevailed (more than 10-fold, $p < 0.001$) over the individuals with genotype ТТ. The study has proved the impact of polymorphism of the LCT gene variability in the levels of plasmatic concentrations of apelin: the polymorphism СС variant is the most unfavorable for the development of osteoporosis (76.8% of patients had impaired bone density). Therefore, the authors state that the possible metabolic individuality of these patients (homozygous СС) is a relative decrease in the concentrations of plasmatic apelin on the background of the formation of osteopenic states.

Keywords: osteoarthritis; osteoporosis; osteopenia; apelin-13; lactase gene.

Введение. Остеопороз (ОП) и остеоартроз (ОА) относят к числу наиболее распространенных заболеваний, имеющих общую тенденцию к прогрессированию с возрастом. Оба заболевания характеризуются хроническим болевым синдромом, существенно снижают качество жизни и приводят к ранней инвалидизации пациентов [15].

Известно, что ОП – распространенное системное метаболическое заболевание скелета, сопровождающееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани с последующим повышением ее хрупкости и увеличением риска переломов, тогда как ОА – метанолическое дегенеративное заболевание, при котором поражаются все компоненты сустава: суставной хрящ, капсула, субхондральная кость и периартикулярные ткани [1].

Исследования взаимосвязи между ОА и ОП проводят на разных уровнях – популяционном, организменном, тканевом, клеточном и молекулярном [11]. Изучают минеральную плотность костной ткани (МПКТ), сходство и различие в проявлении боли и функциональной активности пациентов, а также используют экспериментальные модели, методы генетики и биомеханики [16].

ОП – одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний, проявляющееся нарушением плотности костной ткани и повышенным риском переломов. Во всем мире в структуре заболеваемости и смертности ОП занимает ведущее место среди населения старших возрастных групп. Однако в последние годы проявления остеопении и остеопороза встречаются и у молодых людей. Это связано с соматической патологией, эндокринными заболеваниями, образом жизни, дефицитом кальция и витамина D в питании и другими факторами [17].

Одним из путей развития склонности к ОА является лактазная непереносимость (ЛН), при которой из-за отсутствия кишечной лактазы, лактоза не может быть расщеплена до глюкозы и галактозы [8]. Ряд публикаций свидетельствуют о высокой информативности, доступности и малоинвазивности генетических методов диагностики ЛН [10]. Исследование полиморфизма -13910 C>T гена лактазы (LPH, или LCT) имеет диагностическое и прогностическое значение, позволяет выявить лактозную непереносимость и предусмотреть ее развитие [12]. Ген LPH (LCT) кодирует аминокислотную последовательность фермента лактазы. Этот фермент образуется в тонком кишечнике и участвует в расщеплении лактозы.

Полиморфизм этого гена влияет на выработку лактазы. При этом нормальный вариант полиморфизма (С) связан со снижением синтеза лактазы, а мутантный вариант Т – с сохранением лактазной активности во взрослом возрасте. Таким образом, гомозиготные носители варианта С способны к усвоению лактозы (уровень синтеза мРНК гена лактазы у них снижен до 2-22%). Гомозиготные носители варианта Т легко усваивают лактозу [5].

Распространенность ЛН у взрослых варьирует в зависимости от региона от 3% – в Дании, в Финляндии и Швейцарии – 16%, в Германии – 18%, в Австрии – 20-25%, в Англии – 20-30%, Франции – 42%, 50-60% – в Греции, Испании и Италии, более 75% – в Турции, в странах Юго-Восточной Азии, среди афроамериканцев США – 80-100%, в Европейской части России – 16-18%, ЛН у взрослых евреев-ашкенази – 70-80% [2, 9]. То есть, чем южнее ареал обитания популяции, тем чаще встречается генетический вариант СС полиморфизму – 13910 С>Т гена лактазы (LCT). Такая взаимосвязь, по-видимому, обусловлена нарушением в метаболизме кальция вследствие уменьшения толерантности к лактозе [7]. Для гетерозигот ЛН не характерна [12].

В 2010 Ну Р.Ф. исследована взаимосвязь ОА с активностью отдельных гормонов жировой ткани, а именно апелина; обнаружено, что уровень апелина в сыворотке крови и синовиальной жидкости коррелирует с тяжестью ОА, а уровни рецепторов в хондроцитах значительно выше, чем у практически здоровых людей [6]. Эти данные позволяют предположить, что избыток апелина в сыворотке крови может способствовать прогрессированию ОА [6]. Следует отметить, что экспрессия одного из факторов ожирения – апелина – модулируется воспалительными медиаторами, такими как фактор некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкин-6 и интерферон, то есть уровень апелина коррелирует с маркерами воспаления; допускается, что изменения содержания апелина в крови является ответом на воспаление и компенсаторным механизмом при дисметаболических нарушениях [14].

Цель исследования заключалась в изучении содержания апелина в сыворотке крови у больных остеоартрозом во взаимосвязи с полиморфизмом гена лактазы и структурно-функциональным состоянием костной ткани.

Материалы и методы исследований. В исследовании задействованы 96 пациентов (24 мужского и 72 женского пола) в возрасте 35,54 ±

0,9 г. с верифицированным диагнозом ОА. Пациенты дополнительно обследованы для определения полиморфизма гена LCT (выполнено с использованием наборов фирмы «Литех» (Россия) методом полимеразной цепной реакции для амплификации в режиме реального времени с использованием флюоресцентных меток на шести канальном анализаторе Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia). Диагностику нарушений структурно-функционального состояния костной ткани (СФСКТ) выполняли по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «Explorer QDR W» (Hologic); критериями оценки были: показатель отклонения костной массы (BMD), в том числе T- и Z-критерии [4]. Определяли содержание апелина в сыворотке крови с использованием наборов "Phoenix" (USA), методом иммуноферментного анализа. При обобщении результатов использованы методы клинко-статистического анализа и вариационной статистики (расчет средних величин, погрешностей, одностороннего критерия

достоверности Стьюдента), а также элементы полиномиального анализа и моделирования, реализованными стандартным пакетом прикладных программ вариационной статистики: Stadia 6.0, Statistica for Windows 6.0.

Результаты и их обсуждение.

Определено, что среди больных ОА преобладают пациенты с генотипами СТ и СС, частота которых выявлена достоверно более высокой, чем пациентов с генотипом ТТ (соответственно 50%, 40,6% и 9,3%, $p < 0,05$). Пациенты с ОА с олигоморфным вариантом С преобладали (более, чем в 10 раз, $p < 0,001$) над лицами с генотипом ТТ.

Анализ содержания плазматического апелина среди больных ОА во взаимосвязи с полиморфизмом гена лактазы и СФСКТ (табл. 1) обнаружил, что у пациентов, которые имели генотип СС и СТ, уровень плазматического апелину был достоверно выше, чем у пациентов с генотипом ТТ (соответственно, $(71,27 \pm 2,24)$, $(72,60 \pm 3,18)$ и $(50,50 \pm 4,31)$ пг/мл, $p < 0,05$).

Таблица 1

Уровень плазматического апелина у больных остеоартрозом с различными вариантами полиморфизма гена лактазы при различных структурно-функциональных состояниях костной ткани

Table 1

The level of plasmatic apelin in osteoarthritis patients with different variants of the lactase gene polymorphisms with different structural and functional state of the bone tissue

Полиморфные варианты гена		Пациенты с ОА		Структурно-функциональное состояние костной ткани					
				Нарушенное				Не нарушенное	
				остеопения		остеопороз			
код	аллели	абс., чел.	M±m, пг/мл	абс., чел.	M±m, пг/мл	абс., чел.	M±m, пг/мл	абс., чел.	M±m, пг/мл
С-13910Т	СС	39	71,27 ±2,24 ^a	20	65,72 ±3,07 ^b	10	68,03 ±3,89	9	87,21 ±5,62 ^{a, b}
	СТ	48	72,60 ±3,18	22	74,26 ±4,53 ^d	3	63,45 ±3,71	23	73,22 ±4,82
	ТТ	9	50,50 ±4,31 ^c	1	51,01	1	41,03	7	51,78 ±5,68 ^c
	Всего	96	70,23 ±2,87	43	71,34 ±2,04 ^d	14	65,02 ±2,64	39	72,60 ±5,87

Примечание: ^a – достоверное различие соответствующих показателей между гомозиготами по 1-й аллели и гомозиготами по 2-й аллели; ^b – между гомозиготами по 1-й аллели и гетерозиготами; ^c – между гомозиготами по 2-й аллели и гетерозиготами; ^d – между пациентами с остеопенией и остеопорозом, на уровне не менее $p < 0,05$.

Выявлено, что и среди пациентов с генотипами СТ и СС с сочетанным течением ОА и ОП уровни содержания апелина обнаружены практически одинаково более низкими, чем в группе больных ОА без нарушения СФСКТ (соответственно, гомозиготы СС с ОП – $(68,03 \pm 3,89)$, гетерозиготы с ОП – $(63,45 \pm 3,71)$ пг/мл, гомозиготы СС без нарушений СФСКТ – $(87,21 \pm 5,62)$, гетерозиготы без нарушений СФСКТ – $(73,22 \pm 4,82)$ пг/мл, $p < 0,05$).

Следует отметить, что у больных с

генотипом СС при сочетании остеоартроза и остеопении уровни содержания плазматического апелина также были ниже $(65,72 \pm 3,07)$, чем у пациентов без нарушения СФСКТ $(87,21 \pm 5,62)$ пг/мл, $p < 0,05$. Также выявлено, что уровень плазматического апелина у пациентов с генотипом ТТ среди больных ОА без нарушений СФСКТ был достоверно ниже $(51,78 \pm 5,68)$, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом СТ $(73,22 \pm 4,82)$ пг/мл, $p < 0,05$.

Сравнительный анализ содержания

плазматического апелина в зависимости от полиморфизма гена лактазы обнаружил, что у 22-х гетерозиготных пациентов с генотипом СТ, которые имели остеопению, уровень

плазматического апелина составил $(74,26 \pm 4,53)$ пг/мл, $p < 0,05$, что является достоверно выше, чем у пациентов с тем же генотипом, которые имели остеопороз $(63,45 \pm 3,71)$ пг/мл, $p < 0,05$.

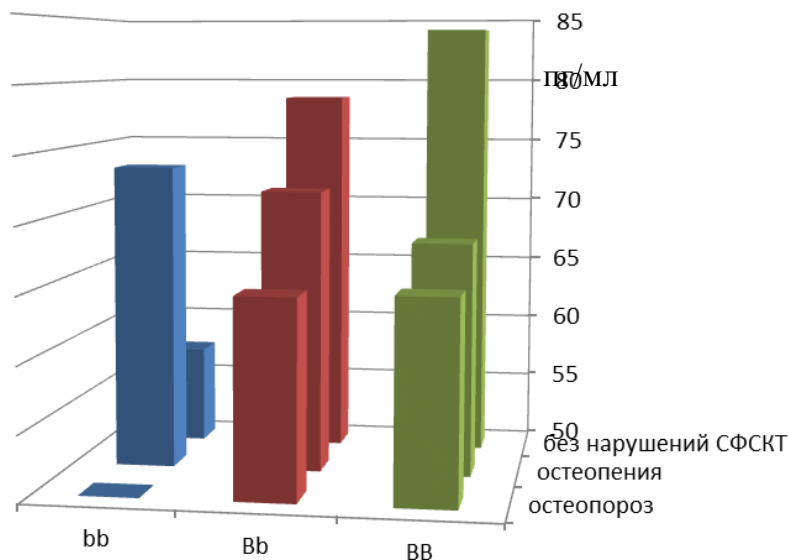


Рис.1. Уровень плазматическому апелину у пациентов с остеоартрозом в зависимости от полиморфизма гена лактазы и структурно-функционального состояния костной ткани

Fig.1. The level of plasmatic apelin in patients with osteoarthritis depending on the lactase gene polymorphisms and the structural-functional state of the bone tissue

Итак, исходя из того, что среди гомозиготных пациентов с генотипом ТТ с ОА только в 22,2% случаев (табл. 1) выявлены нарушения СФСКТ и учитывая относительно пониженные уровни плазматического апелина, можно констатировать, что вариант полиморфизма СС гена LCT является наиболее неблагоприятным при формировании остеопороза (76,8% лиц имели нарушения СФСКТ). Отдельно отмечаем, что возможной метаболической индивидуальностью таких пациентов (гомозиготных по СС) является относительное уменьшение концентрации плазматического апелину на фоне формирования остеопенических состояний (рис. 1).

Выводы.

1. Таким образом, установлено, что среди больных ОА преобладают пациенты с генотипом СТ и СС, частота которых выявлена достоверно более высокой, чем у пациентов с генотипом ТТ (соответственно 50%, 40,6% и 9,3%, $p < 0,05$). Больные с ОА с олигоморфным вариантом С преобладали (более, чем в 10 раз, $p < 0,001$) над пациентами с генотипом ТТ.

2. Доказано влияние полиморфизма гена LCT на уровни вариативности концентрации плазматического апелина: вариант полиморфизма СС является наиболее неблагоприятным по формированию остеопороза (76,8% лиц имели

нарушения СФСКТ). Поэтому можно констатировать, что возможной метаболической индивидуальностью таких пациентов (гомозиготных по СС) является относительное уменьшение концентрации плазматического апелина на фоне формирования остеопенических состояний.

Перспективы дальнейших исследований связаны с клиническим изучением особенностей течения ОА под влиянием полиморфизма других генов для разработки системы прогнозирования заболевания.

Список литературы

1. Корж Н.А., Яковенчук Н.Н., Дедух Н.В. Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания? // Ортопедия, травматология и протезирование. 2013. № 4. С. 102-110.
2. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах восточной Европы и Центральной Азии 2010 // International Osteoporosis Foundation. 2011. 68 с.
3. Поворознюк В.В., Плудовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування // Донецьк: Заславський О. Ю. 2014. 262 с.
4. Радченко В.А., Костерин С.Б., Дедух Н.В., Побел Е.А. Костная денситометрия в клинической практике // Ортопедия, травматология и протезирование. 2015. № 2. С. 100-108.

5. Boschmann S.E., Boldt A.B., de Souza I.R., Petzl-Erler M.L. The Frequency of the LCT * – 13910 C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil. *Med. Princ. Pract.* 2016. Vol. 25. Pp. 18-20.

6. Hu P.F., Chen W.P., Tang J.L., Bao J.P., Wu L.D. Apelin plays a catabolic role on articular cartilage: in vivo and in vitro studies. *Int. J. Mol. Med.* 2010. Vol. 26(3). Pp.357-63.

7. Jellema P., Schellevis F.G., Windt D.A. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *QJM.* 2010. Vol. 103. Pp. 555-572.

8. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas).* 2013. Vol. 49. Pp. 177-184.

9. Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2012. Vol. 5. Pp. 113-121.

10. Misselwitz B., Pohl D., Frühauf H., Fried M., Vavricka R.S. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United. European. Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 3. Pp.151-159.

11. Pelletier J.-P. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and 108 differences in experimental models. *Osteoporosis Int.* 2013. Vol. 24. Pp. 1-71.

12. Płoszaj T., Jerszyńska B., Jędrychowska-Dańska K., Lewandowska M. Mitochondrial DNA genetic diversity and LCT -13910 and delta F508 CFTR alleles typing in the medieval sample from Poland. *Homo.* 2015. Vol. 66. P. 229-250.

13. Pohl D., Savarino E., Hersberger M. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104. Pp. 900-907.

14. Rai M.F., Sandell L.J. Relationship of age and body mass index to the expression of obesity and osteoarthritis-related genes in human meniscus. *Int. J. Obes. (Lond).* 2013. Vol. 37(9). Pp. 1238-1246.

15. Ramonda R., Sartori L., Ortolan A., Frallonardo P., Lorenzin M. The controversial relationship between osteoarthritis and osteoporosis: an update on hand subtypes. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 10. Pp. 954-960.

16. Valdes A. M. Human genetics of osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2013. Vol. 24. – P. 70.

References

1. Korzh N.A., Yakovenchuk N.N., Dedukh N.V. Osteoporosis and Osteoarthritis: pathogenesis related diseases? *Orthopedics, Traumatology and Prosthetics.* 2013. № 4. Pp. 102-110.

2. Lesniak O.M. Audit of the state of osteoporosis problems in Eastern Europe and Central Asia in 2010. *International Osteoporosis Foundation.* 2011. 68 p.

3. Povorozniuk V.V., Pludovski P. The deficit and the lack of Vitamin D: epidemiology, diagnostics, prevention and treatment. *Donetsk, Zaslavsky A. Yu / V.V. Povorozniuka,* 2014. 262 p.

4. Radchenko V.A., Kosteryn S.B., Dedukh N.V., Pobel E.A. Bone densitometry in clinical practice. *Orthopedics, Traumatology and Prosthetics.* 2015. № 2. Pp. 100-108.

5. Boschmann S.E. The Frequency of the LCT * – 13910 C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil / S.E. Boschmann, A.B. Boldt, I.R. de Souza, M.L. Petzl-Erler [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2016. – Vol. 25. – P. 18-20.

5. Boschmann S.E., Boldt A.B., de Souza I.R., Petzl-Erler M.L. The Frequency of the LCT * – 13910 C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil. *Med. Princ. Pract.* 2016. Vol. 25. Pp. 18-20.

6. Hu P.F., Chen W.P., Tang J.L., Bao J.P., Wu L.D. Apelin plays a catabolic role on articular cartilage: in vivo and in vitro studies. *Int. J. Mol. Med.* 2010. Vol. 26(3). Pp.357-63.

7. Jellema P., Schellevis F.G., Windt D.A. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *QJM.* 2010. Vol. 103. Pp. 555-572.

8. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas).* 2013. Vol. 49. Pp. 177-184.

9. Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2012. Vol. 5. Pp. 113-121.

10. Misselwitz B., Pohl D., Frühauf H., Fried M., Vavricka R.S. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United. European. Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 3. Pp.151-159.

11. Pelletier J.-P. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and 108 differences in experimental models. *Osteoporosis Int.* 2013. Vol. 24. Pp. 1-71.

12. Płoszaj T., Jerszyńska B., Jędrychowska-Dańska K., Lewandowska M. Mitochondrial DNA genetic diversity and LCT -13910 and delta F508 CFTR alleles typing in the medieval sample from Poland. *Homo.* 2015. Vol. 66. P. 229-250.

13. Pohl D., Savarino E., Hersberger M. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104. Pp. 900-907.

14. Rai M.F., Sandell L.J. Relationship of age and body mass index to the expression of obesity and osteoarthritis-related genes in human meniscus. *Int. J. Obes. (Lond).* 2013. Vol. 37(9). Pp. 1238-1246.

15. Ramonda R., Sartori L., Ortolan A., Frallonardo P., Lorenzin M. The controversial relationship between osteoarthritis and osteoporosis: an update on hand subtypes. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 10. Pp. 954-960.

16. Valdes A. M. Human genetics of osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2013. Vol. 24. – P. 70.

Терешкин Константин Игоревич, ассистент кафедры физической реабилитации и спортивной медицины

Терешкина Елена Игоревна, студентка 2 курса

Tereshkin Kostiantyn, Assistance Lecturer, Department of Physical Rehabilitation and Sports

Tereshkina Olena, 2nd-year Student