

В.Б. Новаков, О.Н. Новакова, М.И. Чурносков

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ С РАЗВИТИЕМ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.17

УДК 616.728.3-007.248

Изучены ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов *GDF5* (rs143384), *NFAT5* (rs6499244), *WWP2* (rs34195470), *SBNO1* (rs1060105, rs56116847) с развитием остеоартроза коленного сустава у больных с ожирением.

Анализ ассоциаций изучаемых полиморфных локусов с развитием остеоартроза (ОА) коленного сустава у больных с ожирением выявил статистически значимые различия только для полиморфизма гена *GDF5* (rs143384). Установлено, что частота генотипа G/G rs143384 у больных ОА коленного сустава с ожирением составила 14,12 %, что в 1,8 раза меньше по сравнению с группой контроля. Показана модифицирующая роль ожирения в характере ассоциаций полиморфного маркера rs143384 гена *GDF5* с развитием ОА коленного сустава у населения Центрального Черноземья России. Выявлено, что генотип G/G rs143384 является протективным фактором развития заболевания у больных с ожирением.

Ключевые слова: остеоартроз коленного сустава, *GDF5*, гены-кандидаты, ожирение.

The associations of candidate genes polymorphic loci *GDF5* (rs143384), *NFAT5* (rs6499244), *WWP2* (rs34195470), *SBNO1* (rs1060105, rs56116847) with the development of knee OA in patients with obesity were studied.

Analysis of the associations of the studied polymorphic loci with the development of knee OA in obese patients revealed significant differences only for the *GDF5* (rs143384) gene polymorphism. It was established that the frequency of the G/G genotype rs143384 in obese knee OA patients was 14.12 %, which is 1.8 times less compared to the control (25.36 %, $p = 0.043$, OR = 0.48). The modifying role of obesity on the nature of the rs143384 polymorphic marker *GDF5* gene associations with the developing knee OA in the population of the Russia Central Chernozem Region was shown. The G/G genotype rs143384 was found to be a protective factor in the development of knee OA in obese patients.

Keywords: knee osteoarthritis, *GDF5*, candidate genes, obesity.

Введение. Остеоартрозом (ОА) коленного сустава называют хроническое заболевание суставов, которое сопровождается прогрессирующим размягчением и разрушением хряща, ростом нового хрящевого и костного материала у суставных краев, а также формированием участков склероза, кист в субхондральной кости [2]. ОА коленного сустава, или гонартроз, имеет широкое распространение в связи с увеличением продолжительности жизни населения, а также ростом ожирения [16]. Согласно данным S. Safiri et al. (2020) распространенность ОА коленного и тазобедренного суставов во всем мире составляет 3754,2 на 100 тыс. населения [10]. Высока социальная и экономическая значимость

ОА. ОА тазобедренного и коленного суставов занимает 11-е место по инвалидизации населения в мире и 38-е место по количеству прожитых лет с инвалидностью [24].

ОА коленного сустава является хроническим заболеванием с многофакторным патогенезом [1, 16]. Ведущими факторами риска развития ОА коленного сустава являются возраст, генетическая предрасположенность и ожирение [16]. У лиц с ожирением риск развития ОА в три раза выше, чем у индивидов с нормальным весом [6]. Известно, что у больных ОА коленного сустава, имеющих ожирение или избыточный вес, чаще наблюдается прогрессирование заболевания. Роль ожирения в патогенезе гонартроза сводится не только к избыточной нагрузке на сустав, а также к секреции самой жировой тканью множества биологически активных веществ, например, адипокинов, обладающих различными негативными эффектами по отношению к суставу [21]. Так, адипокины усиливают катаболические процессы в хрящевой ткани и повышают синтез провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др.) в тканях сустава [21].

Остеоартроз и ожирение возникают в результате взаимодействия множества генетических и средовых факто-

ров [7, 23], при этом эти заболевания имеют общие патофизиологические механизмы. Доля генетической детерминанты в развитии остеоартроза составляет до 50 % [25]. Стоит отметить, что, несмотря на многочисленные данные, указывающие на значительную связь между ожирением и развитием/прогрессированием ОА коленного сустава, генетические исследования, раскрывающие роль отдельных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в развитии заболевания при взаимодействии с ожирением или избыточной массой тела, ограничены, что и определяет актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфных локусов кандидатных генов *GDF5* (rs143384), *NFAT5* (rs6499244), *WWP2* (rs34195470), *SBNO1* (rs1060105, rs56116847) с развитием остеоартроза коленного сустава у больных с ожирением.

Материалы и методы. Выборка для исследования включала 322 индивида с ожирением: 255 больных ОА коленного сустава и 67 чел. группы контроля. Индекс массы тела (ИМТ) был рассчитан стандартным методом как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м). Согласно ВОЗ ожирение определяли у лиц, имеющих ИМТ ≥ 30 кг/м². Выборка для иссле-

НОВАКОВ Виталий Борисович – врач травматолог-ортопед Городской больницы №2 г. Белгорода, аспирант мед. ин-та Белгородского гос. нац. иссл. ун-та, v.novakov@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>; **НОВАКОВА Ольга Николаевна** – к.б.н., доцент Белгородского гос. нац. иссл. ун-та, litovkina@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>; **ЧУРНОСОВ Михаил Иванович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой мед. ин-та Белгородского гос. нац. иссл. ун-та, churnosov@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

дования была сформирована на базе ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода».

Критерии включения в группу больных были следующие: а) диагностированный первичный ОА коленного сустава, б) возраст не менее 40 лет, в) 2 – 4 рентгенологические стадии заболевания по классификации Келлгрена – Лоренса, г) наличие боли в коленном суставе по визуально-аналоговой шкале более 40 баллов, д) наличие добровольного информированного согласия на проведение исследования. В контрольную группу были включены индивиды без какой-либо патологии опорно-двигательного аппарата (обследовались при профилактических осмотрах). Критерии исключения из исследуемых групп: а) не европейское происхождение, проживание и/или рождение вне Центрально-Чернозёмного региона России, б) наличие тяжёлых форм заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной систем, почечно-печёночной патологии, онкологии, травм суставов в анамнезе, врождённых пороков развития опорно-двигательной системы.

У каждого пациента была определена рентгенологическая стадия заболевания по шкале Келлгрена – Лоренса: 98 (38,43 %) больных имели 2 рентгенологическую стадию заболевания, 114 (44,71 %) больных – 3 стадию, 43 (16,86 %) пациента – 4 стадию ОА коленного сустава. У всех участников исследования был проведен забор периферической венозной крови ($\approx 4 - 5$ мл) и выделена ДНК стандартным фенол-хлороформным методом.

Для данного исследования были отобраны пять однонуклеотидных полиморфизмов генов-кандидатов (rs1060105 и rs56116847 гена *SBNO1* 12 хромосомы, rs34195470 гена *WWP2* и rs6499244 гена *NFAT5* 16 хромосомы, rs143384 гена *GDF5* 20 хромосомы), показавших значимые ассоциации на полногеномном уровне ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) с ОА коленного сустава в выборках европейского происхождения [5, 8, 14-15, 19], обладающих выраженным функциональным значением и имеющих частоту минорного аллеля не менее 5 %. Отбор полиморфизма генов-кандидатов выполнен из каталога полногеномных исследований (GWAS) (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>). Функциональное значение изучаемых SNPs оценивали с помощью современных баз по функциональной геномике – онлайн ресурсы NhaploReg (v4.2) и GTExPortal [3].

Генотипирование образцов ДНК всех участников исследования прово-

дили с помощью стандартной ПЦР в реальном времени на амплификаторе CFX96 с включением положительного и отрицательного контроля.

Отдельно в группе больных ОА коленного сустава и контроле проводили оценку соответствия наблюдаемого распределения генотипов изучаемых SNPs теоретически ожидаемому распределению согласно закономерности Харди – Вайнберга. Статистически значимыми считали отклонения при $p_{HWE} \leq 0,05$. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных локусов между группой больных и контролем проводили в таблицах сопряженности 2×2 с применением критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Ассоциативные связи генетических маркеров с ОА коленного сустава оценивали с помощью отношения шансов (OR) и 95 % CI (95 % доверительный интервал для OR). За статистически значимый уровень принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Изучаемые группы больных ОА коленного сустава и контроля с ожирением не отличались по половозрастному составу, а также росту ($p > 0,05$) (табл. 1). Однако больные ОА коленного сустава имели более высокий ИМТ в сравнении с контрольной группой ($p = 0,0001$).

Установлено, что для распределения генотипов по всем полиморфным локусам генов-кандидатов *GDF5*

(rs143384), *NFAT5* (rs6499244), *WWP2* (rs34195470), *SBNO1* (rs1060105, rs56116847) в группе больных ОА коленного сустава, а также в контрольной группе выполняется закономерность Харди – Вайнберга ($p_{HWE} > 0,05$) (табл. 2).

При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных локусов кандидатных генов между группой больных и контролем статистически значимые различия установлены только для rs143384 гена *GDF5*. Выявлено, что частота генотипа G/G rs143384 гена *GDF5* в контроле 1,8 раза больше, чем в группе пациентов ($p = 0,043$) (табл. 2).

В нашей работе установлено, что генотип G/G rs143384 гена *GDF5* является протективным фактором развития ОА коленного сустава (OR = 0,48). На данный момент времени, согласно пяти опубликованным полногеномным исследованиям, установлена связь полиморфизма rs143384 *GDF5* с ОА коленного сустава [5, 8, 14-15, 19]. В трёх работах [5, 15, 19] показано, что аллельный вариант А данного полиморфного локуса является фактором риска развития ОА коленного сустава (OR = 1,07 – 1,10). В полногеномном исследовании U. Styrkarsdottir et al. (2019) установлена ассоциация аллельного варианта G rs143384 *GDF5* с гонартрозом в выборке европейского происхождения (OR = 0,91) [14].

Таблица 1

Характеристика больных остеоартрозом и контрольной группы с ожирением

Показатель		Больные ОА с ожирением [n = 255]	Контрольная группа с ожирением [n = 67]	p
Мужчины, n [%]		86 [33,73]	26 [38,80]	0,53
Женщины, n [%]		169 [66,27]	41 [61,20]	
Средний возраст, лет	Me [Q25 – Q75]	53,0 [50,0 – 56,0]	54,0 [50,0 – 58,0]	0,12
	Min/Max	40,0/68,0	42,0/70,0	
	M [σ]	52,55 [5,48]	53,54 [6,15]	
Рост, см	Me [Q25 – Q75]	167,0 [162,0 – 173,0]	165,0 [160,0 – 173,0]	0,20
	Min/Max	156,0/193,0	156,0/180,0	
	M [σ]	167,89 [7,23]	166,78 [7,67]	
ИМТ, кг/м ²	Me [Q25 – Q75]	33,87 [31,60 – 36,73]	31,92 [31,10 – 34,34]	0,0001
	Min/Max	30,00/47,05	30,04/38,67	
	M [σ]	34,50 [3,50]	32,72 [2,32]	

Примечание. Me – медиана; Q25-Q75 – интерквартильный размах – 25-й и 75-й процентиля; Min/Max – минимальное/максимальное значения; M – среднее значение; σ – стандартное отклонение; p – уровень статистической значимости.

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных локусов кандидатных генов у больных и в контрольной группе с ожирением

Полиморфизм	Аллель, генотип	Больные ОА с ожирением n [%]	Контрольная группа с ожирением n [%]	OR [95% CI]	p
rs1060105	C	401 [78,63]	110 [82,09]	0,80 [0,48–1,34]	0,447
	T	109 [21,37]	24 [17,91]	1,25 [0,75–2,10]	
	C/C	157 [61,57]	46 [68,66]	0,73 [0,40–1,35]	0,355
	C/T	87 [34,12]	18 [26,87]	1,41 [0,75–2,69]	0,328
	T/T	11 [4,31]	3 [4,47]	0,96 [0,24–4,49]	1,000
	H ₀ /H _e [P _{HWE}]	0,341/0,336 [1,000]	0,269/0,294 [0,422]	-	-
rs56116847	G	334 [65,49]	83 [61,94]	1,17 [0,77–1,76]	0,507
	A	176 [34,51]	51 [38,06]	0,86 [0,57–1,30]	
	G/G	116 [45,49]	24 [35,82]	1,50 [0,83–2,71]	0,200
	A/G	102 [40,00]	35 [52,24]	0,61 [0,34–1,08]	0,096
	A/A	37 [14,51]	8 [11,94]	1,25 [0,52–3,09]	0,733
	H ₀ /H _e [P _{HWE}]	0,400/0,452 [0,072]	0,522/0,472 [0,447]	-	-
rs6499244	T	279 [54,71]	81 [60,45]	0,79 [0,53–1,19]	0,275
	A	231 [45,29]	53 [39,55]	1,27 [0,84–1,90]	
	T/T	73 [28,63]	26 [38,81]	0,63 [0,34–1,15]	0,145
	A/T	133 [52,16]	29 [43,28]	1,43 [0,80–2,55]	0,249
	A/A	49 [19,21]	12 [17,91]	1,09 [0,52–2,33]	0,947
	H ₀ /H _e [P _{HWE}]	0,522/0,496 [0,449]	0,433/0,478 [0,448]	-	-
rs34195470	G	278 [54,51]	75 [55,97]	0,94 [0,63–1,41]	0,839
	A	232 [45,49]	59 [44,03]	1,06 [0,71–1,58]	
	G/G	74 [29,02]	19 [28,36]	1,03 [0,55–1,96]	1,000
	A/G	130 [50,98]	37 [55,22]	0,84 [0,47–1,50]	0,630
	A/A	51 [20,00]	11 [16,42]	1,27 [0,59–2,78]	0,626
	H ₀ /H _e [P _{HWE}]	0,510/0,496 [0,706]	0,552/0,493 [0,457]	-	-
rs143384	A	302 [59,22]	72 [53,73]	1,25 [0,84–1,87]	0,296
	G	208 [40,78]	62 [46,27]	0,80 [0,54–1,19]	
	A/A	83 [32,55]	22 [32,85]	0,98 [0,54–1,82]	1,000
	G/A	136 [53,33]	28 [41,79]	1,59 [0,89–2,84]	0,123
	G/G	36 [14,12]	17 [25,36]	0,48 [0,24–0,98]	0,043
	H ₀ /H _e [P _{HWE}]	0,533/0,483 [0,096]	0,418/0,497 [0,220]	-	-

Примечание. H₀/H_e – наблюдаемая/ожидаемая гетерозиготность, P_{HWE} – уровень значимости отклонения от закона Харди – Вайнберга.

Аналогичные результаты получены в самом крупном на сегодняшний день мета-анализе GWAS данных С. Henkel et al. (2023) (исследовалась выборка, включающая около 700 тыс. индиви-

дов с ОА и контрольную группу), в котором также показана связь аллеля G данного полиморфизма с идиопатическим ОА коленного сустава у европейцев (OR = 0,94) [8]. Таким образом,

можем отметить, что полученные нами результаты о протективной роли генотипа G/G rs143384 гена *GDF5* в развитии ОА коленного сустава у больных с ожирением полностью согласуются с данными, представленными в независимых источниках по этому вопросу.

В ряде полногеномных исследований выявлена связь изучаемого полиморфизма гена *GDF5* с весом и различными антропометрическими параметрами, которые могут иметь связь с избыточной массой тела, ожирением [4, 9, 13]. Аллельный вариант G rs143384 гена *GDF5* ассоциирован с более низким распределением жировой ткани в организме у женщин ($\beta = -0,044$, $p = 1 \times 10^{-40}$) [9], соотношением талии к бедрам с поправкой на ИМТ ($\beta = -0,035$, $p = 3 \times 10^{-28}$) [13]. При этом в GWAS S. Sakaue Sakaue et al. (2021) аллель G rs143384 связан с увеличением веса тела у европейцев и азиатов ($\beta = 0,028$, $p = 3 \times 10^{-57}$) [4].

Фактор дифференцировки роста 5 (*GDF5*) является морфогенетическим белком хрящевого происхождения и представителем суперсемейства TGF β , который играет важную роль при формировании скелета [18]. Известна также роль *GDF5* в хондрогенной дифференцировке мезенхимальных клеток [38]. С.М. Coleman et al. (2013) отмечают, что сверхэкспрессия *GDF5* в мезенхимальных стволовых клетках человека приводит к усилению хондрогенеза *in vitro* [11]. В работе К. Kania et al. (2020) выявлена высокая экспрессия *GDF5* в хряще при восстановлении после односторонней дестабилизации медиального мениска у мышей [20]. Е. Hinoi et al. (2013) наблюдали повышение экспрессии гена *GDF5* в бурой жировой ткани у мышей, имеющих ожирение [12]. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что системная сверхэкспрессия *GDF5* в адипоцитах уменьшает неалкогольное ожирение печени, вызванное диетой с высоким содержанием жиров [22].

В основе ассоциаций rs143384 гена *GDF5* с ОА коленного сустава могут лежать установленные нами *in silico* выраженные регуляторные эффекты полиморфизма в организме человека (данные онлайн ресурса HaploReg (v4.2)): находится в эволюционно консервативной области, в регионе гистонов, маркирующих активные промоторы H3K9ac в жировой ткани (жировые ядра, культивированные клетки адипоцитов, полученные из мезенхимальных стволовых клеток), в области гистонов, маркирующих активные энхансеры

H3K27ac в жировых ядрах, в области гиперчувствительности к ДНКазе I типа в 16 тканях и регионе одного регуляторного мотива Ascl2 ДНК. Также известно, что rs143384 *GDF5* связан с уровнем экспрессии 21 гена в более чем 30 различных тканях и органах (данные онлайн ресурса GTExPortal), в том числе вовлечённых в патогенез гонартроза (жировая ткань, щитовидная железа и др.). При этом стоит отметить, что 6 генов из этих 21 (*CPNE1*, *EDEM2*, *GDF5*, *PROCR*, *RPL36P4*, *UQCC1*) экспрессируются в подкожной и висцеральной жировой ткани. Также аллельный вариант G локуса rs143384 ассоциирован с высокой экспрессией в жировой ткани двух генов *GDF5* и *RPL36P4* ($\beta = -0.14 - -0.34$ для противоположного аллеля A).

Таким образом, можем отметить важную роль гена *GDF5* в формировании и развитии скелета, а также его участие в процессах, происходящих в жировой ткани, что в конечном итоге может определить установленную нами связь генотипа G/G rs143384 *GDF5* с ОА коленного сустава у больных с ожирением.

Заключение. В нашем исследовании показана модифицирующая роль ожирения в характере ассоциаций полиморфного маркера rs143384 гена фактора дифференцировки роста 5 с развитием ОА коленного сустава у населения Центрального Черноземья России. Установлено, что генотип G/G rs143384 гена *GDF5* является протективным фактором развития ОА коленного сустава у больных с ожирением.

Литература

1. Генетические маркеры остеоартроза коленного сустава у женщин Центрального Черноземья России / В.Б. Новаков [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. 2023. Т. 9, № 2. С 191–205. DOI:10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-4.
2. Genetic markers of knee osteoarthritis in women of the Central Chernozem region of Russia / Novakov V.B. [et al.] // Research Results in Biomedicine. 2023. Vol. 9. No. 2. P. 191–205. DOI:10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-4.
3. Лисицын М.П., Заремук А.М., Атлуханов Р.Я. Артроскопия коленного сустава при гонартрозе // Эндоскопическая хирургия. 2019. Т. 25, № 4. С. 55–64. DOI:10.17116/endoskop20192504155.
4. Lisitsyn M.P., Zaremuk A.M., Atlukhanov R.Ya. Knee arthroscopy for gonarthrosis // Endoscopic Surgery. 2019. Vol. 25. No. 4. P. 55–64. DOI:10.17116/endoskop20192504155.
5. Полоников А.В., Клёсова 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. Т. 7. № 1. С. 15–31. DOI:10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2.
6. 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. Vol. 7. No. 1. P. 15–31. DOI:10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2.
7. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes / Sakaue S. [et al.] // Nat Genet. 2021. Vol. 53. No 10. P. 1415–1424. DOI:10.1038/s41588-021-00931-x.
8. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations / Boer C.G. [et al.] // Cell. 2021. Vol. 184. No 18. P. 4784–4818.e17. DOI:10.1016/j.cell.2021.07.038.
9. Epidemiology of osteoarthritis / Allen K.D. [et al.] // Osteoarthritis Cartil. 2022. Vol. 30. P. 184–195. DOI:10.1016/j.joca.2021.04.020.
10. Genetic and Epigenetic Interactions in the Etiopathogenesis of Osteoarthritis. Selected Molecular Factors in OA Etiopathogenesis / Snochowska A. [et al.] // Ortop Traumatol Rehabil. 2017. Vol. 19. No 3. P. 227–237. DOI:10.5604/15093492.1240791.
11. Genome-wide association meta-analysis of knee and hip osteoarthritis uncovers genetic differences between patients treated with joint replacement and patients without joint replacement / Henkel C. [et al.] // Ann Rheum Dis. 2023. Vol. 82. No 3. P. 384–392. DOI:10.1136/ard-2022-223199.
12. Genome-wide association study of body fat distribution identifies adiposity loci and sex-specific genetic effects / Rask-Andersen M. [et al.] // Nat Commun. 2019. Vol. 10. No 1. P. 339. DOI:10.1038/s41467-018-08000-4.
13. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 / Safiri S. [et al.] // Ann Rheum Dis. 2020. Vol. 79. No 6. P. 819–828. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216515.
14. Growth differentiation factor-5 enhances in vitro mesenchymal stromal cell chondrogenesis and hypertrophy / Coleman C.M. [et al.] // Stem Cells Dev. 2013. Vol. 22. No 13. P. 1968–1976. DOI:10.1089/scd.2012.0282.
15. Growth differentiation factor-5 promotes brown adipogenesis in systemic energy expenditure / Hinoi E. [et al.] // Diabetes. 2014. Vol. 63. No 1. P. 162–175. DOI:10.2337/db13-0808.
16. GWAS of allometric body-shape indices in UK Biobank identifies loci suggesting associations with morphogenesis, organogenesis, adrenal cell renewal and cancer / Christakoudi S. [et al.] // Sci Rep. 2021. Vol. 11. No 1. P. 10688. DOI:10.1038/s41598-021-89176-6.
17. GWAS of bone size yields twelve loci that also affect height, BMD, osteoarthritis or fractures / Styrkarsdottir U. [et al.] // Nat Commun. 2019. Vol. 10. No 1. P. 2054. DOI:10.1038/s41467-019-09860-0.
18. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data / Tachmazidou I. [et al.] // Nat Genet. 2019. Vol. 51. No 2. P. 230–236. DOI:10.1038/s41588-018-0327-1.
19. Knee Osteoarthritis: Epidemiology, Pathogenesis, and Mesenchymal Stem Cells: What Else Is New? / An Update. Giorgino R. [et al.] // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24. No 7. P. 6405. DOI:10.3390/ijms24076405.
20. Lifetime medical costs of knee osteoarthritis management in the United States: impact of extending indications for total knee arthroplasty / Losina E. [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). 2015. Vol. 67. No 2. P. 203–215. DOI:10.1002/acr.22412.
21. Mechanisms of GDF-5 action during skeletal development / Francis-West P.H. [et al.] // Development. 1999. Vol. 126. No 6. P. 1305–1315. DOI:10.1242/dev.126.6.1305.
22. Meta-analysis of Icelandic and UK data sets identifies missense variants in SMO, IL11, COL11A1 and 13 more new loci associated with osteoarthritis / Styrkarsdottir U. [et al.] // Nat Genet. 2018. Vol. 50. No 12. P. 1681–1687. DOI:10.1038/s41588-018-0247-0.
23. Regulation of Gdf5 expression in joint remodelling, repair and osteoarthritis / Kania K. [et al.] // Sci Rep. 2020. Vol. 10. No 1. P. 157. DOI:10.1038/s41598-019-57011-8.
24. Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis / Chang J. [et al.] // Osteoarthritis Cartil. 2018. Vol. 26. No 7. P. 864–871. DOI:10.1016/j.joca.2018.03.004.
25. Systemic Overexpression of GDF5 in Adipocytes but Not Hepatocytes Alleviates High-Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver in Mice / Yang Y. [et al.] // Can J Gastroenterol Hepatol. 2021. Vol. 2021. P. 8894685. DOI:10.1155/2021/8894685.
26. The contribution of genetics and environment to obesity / Albuquerque D. [et al.] // Br Med Bull. 2017. Vol. 123. No 1. P. 159–173. DOI:10.1093/bmb/ldx022.
27. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study / Cross M. [et al.] // Ann Rheum Dis. 2014. Vol. 73. No 7. P. 1323–1330. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204763.
28. 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. Vol. 43. No 2. P. 260–266. DOI:10.3899/jrheum.150710.