

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

НОВОСЕЛЕЦЬКИЙ ВАЛЕРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 616.72-007.248: 616.728.3-003.7:79-055.2]:577.175.8:575.113

**ДИСФУНКЦІЯ М'ЯЗІВ У ЖІНОК З ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛІННИХ
СУГЛОБІВ: ЗВ'ЯЗОК З ЛЕПТИНЕМІЄЮ, ПОЛІМОРФІЗМОМ
Q223R(rs1137101) ГЕНА *LEPR* ТА МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ**

14.01.12 – ревматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового
ступеня кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця.

Науковий керівник -

доктор медичних наук, професор **Станіславчук Микола Адамович**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Борткевич Олег Петрович**, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології;

доктор медичних наук, професор **Гнилорібов Андрій Михайлович**, Медичний центр «Клініка сучасної ревматології», м. Київ, керівник відділу клінічних досліджень.

Захист дисертації відбудеться « 12 » лютого 2019 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 20__ р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради**

Деяк С.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Актуальність проблеми остеоартрозу (ОА) в цілому, та ОА колінних суглобів зокрема, визначається значною втратою працездатності та досить часто необхідністю хірургічного втручання, в результаті деструктивних змін у хрящі, субхондральній кістці та прогресувальної дисфункції. Актуальність ОА лежить також у площині значної поширеності захворювання. Встановлено, що у США понад 26 мільйонів людей мають певну форму ОА (Hunter D.J. et al., 2014; Vos T., et al., 2015). Поширеність ОА залежить від віку та статі, так ОА колінних суглобів значно частіше виявляється у жінок – співвідношення жінки/чоловіки коливається від 1,5:1 до 4:1 (Juhl C. et al., 2014).

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених вивченню механізмів формування деструктивних змін у суглобах при ОА та втраті функціональної здатності, на сьогодні єдиної думки з цього приводу не існує. Останніми роками значна увага дослідників прикута до вивчення ролі адипокінів, а саме, дисбалансу адипокінів, як тригерного фактора розвитку захворювань суглобів, у тому числі й ОА (DeClercq V. et al., 2017). Дослідження концентрації лептину в різних видах тканин показало, що вона є різною у таких тканинах ураженого суглобу, як хрящ, остеофіти, синовіальна мембрана тощо, і саме тканини остеофітів демонстрували найвищу концентрацію лептину. Це дозволило стверджувати, що саме вони є джерелом продукції лептину та тригерним фактором у каскаді запальних реакцій (Kim H. et al., 2016). Незважаючи на вищенаведені переконливі дані, щодо прозапального характеру лептину, широко дискутується і його можлива протекторна роль, адже введення ендогенного лептину в експериментальному дослідженні на щурах, підвищувало продукцію інсуліноподібного фактора росту-1, трансформувального фактора росту- β , як факторів, що стимулюють анаболічні процеси в хрящі, хоча з іншого боку – високий вміст цих чинників посилює ріст остеофітів при ОА (Scotece M., Mobasher A., 2015).

Втрата функціональної здатності хворих на ОА залежить не лише від розвитку деструктивних змін у суглобах, але й від залучення в патологічний процес м'язів. Втрата сили та маси м'язів через виразний больовий синдром та зменшення фізичної активності цієї категорії хворих призводить до зниження стабільності суглобів і прогресування захворювання. Значною мірою анаболічні процеси в м'язах залежать від стану лептин-рецепторного комплексу, у зв'язку з наявністю в м'язах лептинових рецепторів (Dagogo-Jack S., 2015) та здатність м'язів продукувати лептин (Wolsk E. et al., 2012; Yin Y. et al., 2017).

Під впливом лептину активується синтез компонентів м'язової тканини, однак ефекти лептину реалізуються через лептинові рецептори, а зменшення їх кількості в м'язах чи розвиток лептинової резистентності спричиняє формування саркопенії – зменшення маси м'язів. Найбільшою мірою формування лептинової резистентності характерне для хворих із надлишковою масою тіла та ожирінням, а фізична активність є одним із чинників подолання резистентності до лептину та відновлення м'язової маси (Vuolteenaho K. Et al., 2014; Dagogo-Jack S., 2015).

Саме тому вивчення поліморфізму генів лептинових рецепторів у комплексі з

оцінкою лептинемії та стану м'язів у хворих на ОА колінних суглобів дозволило б не лише розкрити окремі ланки патогенезу дисфункції м'язів, але й розробити підходи до їх корекції з використанням індивідуалізованого фізичного навантаження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана в рамках планових НДР кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Клініко-лабораторні та психологічні предиктори важкості перебігу та функціональної недостатності у хворих з системними захворюваннями сполучної тканини та фіброміалгією», № 0107U003479 і «Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань» № 0115U001282. Автор є співвиконавцем фрагменту цих тем.

Мета і завдання дослідження. Покращити ефективність діагностики та лікування хворих на ОА колінних суглобів на основі вивчення рівнів лептину сироватки крові, поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR*, стану м'язів згиначів/розгиначів гомілки та включення до комплексу лікування дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження (ДІФН).

Для досягнення мети були сформульовані наступні завдання:

1. Визначити поширеність частот алелів і особливості розподілу генотипів гена рецептора лептину (*LEPR Q223R, rs1137101*) у жінок із ОА колінних суглобів та проаналізувати характер асоціації генотипів із ризиком розвитку захворювання.

2. Дослідити зв'язок поліморфізму гена рецептора лептину (*LEPR Q223R, rs1137101*) з основними клініко-лабораторними показниками при ОА колінних суглобів.

3. Вивчити вміст лептину в сироватці крові у жінок із ОА колінних суглобів та оцінити зв'язок із клінічними проявами захворювання.

4. Оцінити вплив одноразового та курсового ДІФН на рівень лептину сироватки крові у жінок із ОА колінних суглобів.

5. Визначити силу м'язів згиначів та розгиначів гомілок у жінок на ОА колінних суглобів та дослідити зв'язок із рівнем лептину сироватки крові.

6. Оцінити вплив ДІФН на силу м'язів, функціональний стан і якість життя жінок, хворих на ОА колінних суглобів.

Об'єкт дослідження: клініко-патогенетичні особливості лептинемії та функціональний стан м'язів згиначів/розгиначів гомілок у хворих на ОА колінних суглобів.

Предмет дослідження: рівень лептину в сироватці крові, поліморфізм *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR*, сила м'язів згиначів/розгиначів гомілок, зв'язок цих показників із клініко-демографічними особливостями ОА, ДІФН та його вплив на показники сили м'язів і якість життя.

Методи дослідження: загальноклінічні (скарги, анамнез, дані об'єктивного обстеження); лабораторні; імуноферментні (вміст лептину сироватки крові); молекулярно-генетичні (генотипування за поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR*); інструментальні (рентгенографія колінних суглобів, вимірювання ізометричної сили м'язів згиначів/розгиначів гомілок), статистичні методи обробки отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна дослідження полягає в тому, що в подільській популяції жінок із ОА колінних суглобів, уперше визначені частоти алелів та особливості розподілу генотипів за поліморфними варіантами *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* та встановлено їх асоціацію з ризиком розвитку ОА колінних суглобів у рецесивній моделі успадкування. Показано, що ризик розвитку ОА зростає у гомозиготних носіїв *GG*: відношення шансів (ВШ) = 2,15 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,03-4,50) ($p=0,04$).

Уперше виявлено, що в групі хворих носіїв генотипів *AG* і *GG* має місце вищий ризик швидкого прогресування ОА колінних суглобів. Встановлено, що у хворих із генотипом *AG* і *GG* шанси прогресування ОА до II – III рентгенологічної стадії після 5 років захворювання більше ніж у 5 разів вищі, ніж у хворих із генотипом *AA* (ВШ=5,17 (95 % ДІ: 1,04-25,57), ($p=0,03$).

Встановлено формування м'язової дисфункції у хворих на ОА колінних суглобів, що проявлялось значним зниженням сили м'язів згиначів/розгиначів гомілки. Вперше запропоновано визначати питому силу м'язів, як частку ділення сумарної сили м'язів на індекс маси тіла (ІМТ), що дозволяє нівелювати значний вплив маси тіла на силу м'язів.

Встановлено підвищення рівня лептину в плазмі крові хворих на ОА. Показано достовірні відмінності рівня лептину щодо рентгенологічної стадії ОА ($p=0,0432$) та достовірний зв'язок між рівнем лептину та функціональним станом хворих за опитувальником Health Assessment Questionnaire (HAQ) ($p=0,026$).

Практичне значення одержаних результатів. Продемонстровано, що наявність генотипів *AG* та *GG* у хворих на ОА колінних суглобів є предикторами швидкого прогресування захворювання і це створює передумови для формування груп ризику і розробки окремих схем спостереження та лікування цих хворих.

Сконструйовано, виготовлено і запатентовано вимірювач сили м'язів нижніх кінцівок (деклараційний патент України на корисну модель № 81950), що дозволяє на основі встановлення субмаксимальної сили призначати і проводити ДПФН.

Уперше розроблено й науково обґрунтовано необхідність використання комплексу ДПФН для м'язів згиначів/розгиначів гомілки, що включає застосування субмаксимальної інтенсивності скорочення м'язів із тривалістю скорочення – 5 с, тривалістю розслаблення – 5 с, кількістю повторень – 10 і кількістю підходів – 3, упродовж 30 діб, щоденно.

Включення до комплексу лікування хворих на ОА ДПФН упродовж 30 діб достовірно зменшує інтенсивність больового синдрому, підвищує функціональну здатність хворих та істотно покращує їх якість життя.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати проведених досліджень впроваджено у лікувальну практику ревматологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, ревматологічного відділення Хмельницької обласної лікарні, ревматологічного відділення КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» м. Харкова. Крім того, отримані результати дослідження використовуються у науковій роботі та науково-педагогічному процесі ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Харківського національного медичного університету, НДІ реабілітації інвалідів

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Внесок дисертанта є основним і полягає у виборі теми дисертації, формулюванні мети та завдань роботи, розробці методології дослідження, пошуку та аналізі даних літератури, проведенні клінічних досліджень, створенні бази даних і їх статистичній обробці, оформленні дисертації. Основні положення роботи, висновки, практичні рекомендації обговорені з науковим керівником і сформульовані автором самостійно. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались і представлялись на VI Національному конгресі ревматологів України (Київ, 19–21 листопада 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодення» (Вінниця, 24 лютого 2016); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 27–28 квітня 2016); VII Національному конгресі ревматологів України (Київ, 18–20 жовтня 2017); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE» (Київ, 19–21 квітня 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 26 квітня 2018).

Ключові положення дисертаційної роботи були заслухані на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини № 1, внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3, пропедевтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини медичного факультету № 2, кафедри клінічної фармакології та фармації, кафедри біологічної та загальної хімії, кафедри медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 22 від 05 квітня 2018 року).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, серед яких 4 статті в наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, та 1 стаття у закордонному спеціалізованому науковому журналі, 6 тез опубліковано в матеріалах конгресів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 191 сторінці та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Список використаних літературних джерел складається з 270 джерел, із яких 30 кирилицею та 240 – латиницею. Робота ілюстрована 28 рисунками та 53 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було проведене відповідно до принципів Гельсінської декларації та було схвалене Етичним

комітетом при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова. Відповідно до мети та завдань дослідження було обстежено 104 жінки, хворих на ОА колінних суглобів, які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова та відповідали критеріям ОА згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 року. До дослідження не включали хворих із поєднанням ОА з іншими ревматичними захворюваннями, супутніми захворюваннями внутрішніх органів у стадії декомпенсації, алкогольною та наркотичною залежністю, онкологічними захворюваннями та жінки у період вагітності й лактації. Контрольну групу склали жінки без ОА, системних чи аутоімунних захворювань.

Біохімічні дослідження були виконані на базі Науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015 р.).

Генетичні дослідження виконані в навчально-науковій клініко-діагностичній лабораторії ПЛР ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про атестацію № 051/15 від 02.03.2015 р.).

Усім хворим було проведено клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження згідно з протоколом ведення хворого на ОА; крім того, проведено опитування щодо оцінки альгофункціонального індексу Лекена, NAQ, Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS: KOOS 1 (біль), KOOS 2 (симптоми та скутість), KOOS 3 (функція, повсякденне життя), KOOS 4 (функція, спорт та активний відпочинок), KOOS 5 (якість життя)), European Quality of Life 5 dimensions (EQ-5D), Western Ontario and Mc Master University (WOMAC: WOMAC 1 (біль), WOMAC 2 (вираженість і тривалість скутості), WOMAC 3 (функціональна недостатність в умовах повсякденної діяльності)).

Генотипування за поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* було проведено 99 особам із обстежених хворих на ОА колінних суглобів та 62 практично здоровим жінкам контрольної групи. Вміст лептину (нг/мл) в сироватці крові за допомогою імуноферментного методу було визначено в 71 пацієнтки та 32 осіб групи контролю. З метою вимірювання максимальної ізометричної сили м'язів згиначів і розгиначів гомілки було створено прилад «Вимірювач сили м'язів нижніх кінцівок» (деклараційний патент України на корисну модель № 81950).

Для визначення можливої клініко-патогенетичної ролі лептину в розвитку ОА, вивчення впливу комплексу ізометричних фізичних тренувань на силу м'язів нижніх кінцівок було сформовано наступні групи обстежуваних:

I група – 36 хворих на ОА колінних суглобів, яким до стандартного лікування ОА був запропонований комплекс тренувань м'язів гомілки в ізометричному режимі впродовж 30 діб. Обстеження хворих проводили двічі (до початку тренування та через 30 діб), що включало в себе: стандартне клініко-лабораторне обстеження, опитувальники, визначення вмісту лептину сироватки крові та вимірювання сили м'язів нижніх кінцівок.

II група – 35 хворих на ОА, які отримували стандартне лікування ОА без тренувального комплексу вправ. Комплекс обстежень був аналогічним I групі.

III група – 32 практично здорові жінки, що склали групу контролю. Жінкам цієї групи було проведено визначення вмісту лептину сироватки крові та виміряна сила м'язів нижніх кінцівок.

Результати дослідження. Для вирішення завдань дослідження обстежено 104 жінки з діагнозом ОА, більшість із яких була працездатного віку (середній вік $57,60 \pm 11,69$ роки) з середньою тривалістю захворювання $7,14 \pm 4,88$ років. У дослідження не було включено хворих із моноостеоартрозом, при цьому олігоостеоартроз був виявлений у 70 жінок, і у 34 – поліостеоартроз. Серед обстежених нами хворих переважали особи з II рентгенологічною стадією, а саме, 58 жінок (55,76 %).

Характеристика обстежених хворих за ІМТ виявила, що лише 10 пацієнток, що становить 9,6 %, мали нормальну масу тіла, а у більшій частини спостерігалась надмірна маса або ожиріння того чи іншого ступеня.

Нами визначено частоти алелів та особливості розподілу генотипів за поліморфними варіантами *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у жінок, хворих на ОА колінних суглобів. Частота варіантного алеля *G* в групі хворих на ОА колінних суглобів становила 0,54, в групі контролю – 0,43. Відмінності були недостовірними, хоча мали характер тенденції ($p = 0,06$). У хворих на ОА розподіл генотипів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* достовірно відрізнявся від закону Харді-Вайнберга ($p = 0,002$), що було обумовлено більшою частотою гомозигот обох типів, ніж теоретично очікувані при рівноважному стані. Виявлена асоціація поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із ризиком розвитку ОА колінних суглобів у рецесивній моделі успадкування (*GG/AA+AG*): ВШ = 2,15 (95 % ДІ: 1,03 – 4,50), $p = 0,04$. Зв'язку поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* з такими клініко-лабораторними показниками як клінічна форма, порушення функції суглобів, ІМТ, концентрацією лептину в сироватці крові не виявлено. Встановлено, що в носіїв генотипів *AG + GG* достовірно більший ризик розвитку швидкого прогресування ОА згідно з рентгенологічною стадією (II та III рентгенологічної стадії, порівняно з I) після 5 років захворювання: ВШ = 5,17 (95 % ДІ: 1,04 – 25,57), $p = 0,03$.

Оцінка вмісту лептину сироватки крові у хворих на ОА та порівняння його з референтними показниками контрольної групи виявила, що за рівнем лептину в крові групи хворих на ОА та практично здорових осіб достовірно відрізняються, а саме – в осіб із ОА рівень лептину виявився достовірно вищим ($11,90 \pm 7,08$ нг/мл проти $9,75 \pm 5,21$ нг/мл, $p=0,047$).

Проведена оцінка рівня лептину стосовно клініко-демографічних показників у хворих на ОА виявила відсутність достовірних відмінностей у розподілі рівнів лептину за віком як між хворими на ОА та особами контрольної групи ($p=0,89$), так і в когорті пацієнтів з ОА ($p=0,59$).

Розподіл рівнів лептину за ІМТ серед хворих на ОА та осіб контрольної групи виявив достовірну відмінність ($p < 0,001$) за методом Крускала-Валліса. Так, у групі хворих на ОА спостерігається ріст рівня лептину зі збільшенням ІМТ, таке ж спрямування спостерігається і в осіб контрольної групи, однак при детальному аналізі рівнів лептину у хворих на ОА було встановлено, що більш тісний прямий зв'язок лептину з ІМТ спостерігається у пацієнтів із надлишковою масою тіла.

Не встановлено зв'язку рівнів лептину з тривалістю захворювання та кількістю уражених суглобів. Встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку між втратою функціональної здатності хворих і рівнем лептину в крові – вищим значенням показника НАQ, який асоціюються з погіршенням функціональної здатності пацієнта, відповідали вищі показники рівня лептину сироватки крові.

З огляду на відомий зв'язок функціональної здатності хворих зі станом м'язів, нами оцінено силу м'язів згиначів та розгиначів гомілки у хворих на ОА. З цією метою було сконструйовано, виготовлено та запатентовано “Вимірювач сили м'язів нижніх кінцівок” (деклараційний патент України на корисну модель № 81950); в його основі лежить нерухома опора, до якої з обох кінців закріплена напрямна, що оснащена вимірювальним пристроєм з'єднаного за допомогою гнучкого нерозтяжного елемента з дистальним кінцем гомілки. Результати вимірювання ізометричної сили м'язів згиначів і розгиначів обох гомілок у хворих ОА та осіб контрольної групи наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Початкова максимальна ізометрична сила м'язів згиначів/розгиначів гомілки, сумарна та питома сила м'язів у хворих на остеоартроз і групи контролю (кг)

Групи	Гомілка				Сумарна сила м'язів	Питома сила м'язів
	Згиначі		Розгиначі			
	Права	Ліва	Права	Ліва		
Контрольна група, n=32 (M±SD)	13,31±1,84	12,86±1,67	16,53±2,23	15,94±2,51	58,65±6,59	2,21±0,24
min-max	10,10-16,90	9,60 – 14,90	13,60-22,50	12,60-22,20	47,8-73,4	1,63-2,65
Хворі на ОА, n=71 (M±SD)	5,71±1,85*	5,94±2,19*	9,75±3,79*	10,33±3,79*	31,97±9,25*	1,03±0,32*
min-max	0,70-11,70	1,30-12,10	3,30-20,30	4,10-19,30	(16,3-61,8)	0,47-2,1

Примітка. * – p<0,001 відносно контролю.

Результати оцінки сили м'язів у хворих на ОА засвідчили формування локальної м'язової дисфункції, на що вказувало значне зниження сили м'язів у порівнянні з особами контрольної групи. Так, у практично здорових осіб сила м'язів згиначів гомілок була в межах 9,6–16,9 кг, а м'язів розгиначів – 12,6–22,5 кг. У хворих на ОА сила обох груп м'язів гомілок була достовірно нижчою, та була від мінімальної до максимальної в межах 0,7–12,1 кг для групи згиначів та для м'язів розгиначів – 3,3–20,3 кг. При цьому, як і в осіб контрольної групи, сила м'язів розгиначів виявилась вищою відносно згиначів.

З огляду на те, що ефекти лептину мають системний характер, а ураження

суглобів при ОА значною мірою характеризується асиметричністю патологічного процесу, для оцінки зв'язку рівнів лептину з силою м'язів нами була розрахована сумарна сила м'язів, яка становила суму сили м'язів згиначів та розгиначів обох гомілок, і питома сила м'язів, як відношення сумарної сили до ІМТ пацієнта. Необхідність у розрахунку питомої сили м'язів обумовлена значними міжіндивідуальними коливаннями маси тіла та сили м'язів (залежної від маси тіла). Введення коригувального коефіцієнта у вигляді ІМТ значною мірою згладило міжіндивідуальні розбіжності, обумовлені різницею в масі тіла.

З'ясувалось, що сумарна сила м'язів у хворих на ОА становила $31,97 \pm 9,25$ кг, тоді як така у практично здорових осіб становила $58,65 \pm 6,59$ кг ($p < 0,001$). При цьому розрахована питома сила м'язів у хворих ОА становила $1,03 \pm 0,32$ кг проти контролю – $2,21 \pm 0,24$ кг ($p < 0,001$), відповідно. З наведених даних випливає, що у хворих на ОА має місце не лише зниження загальної сили м'язів, але й, більшою мірою, питомої сили м'язів. Якщо загальна сила м'язів хворих по відношенню до здорових була меншою у 1,8 раза, то питома сила – більше ніж у 2 рази (2,15 раза).

За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що зв'язок між сумарною силою м'язів і вмістом лептину у хворих на ОА виявився недостовірним ($r = -0,05$, $p > 0,05$), однак виявлено, на рівні тенденції, обернений кореляційний зв'язок між питомою силою м'язів та рівнем лептину ($r = -0,2$, $p = 0,09$). Отже, у хворих на ОА колінних суглобів зі зростанням вмісту лептину сироватки крові зменшується питома сила м'язів, що свідчить про зменшення продуктивності м'язів, якості м'язової тканини за умови гіперлептинемії.

У групі практично здорових осіб виявлено недостовірний прямий кореляційний зв'язок між сумарною силою м'язів ($r = 0,12$, $p > 0,05$) і лептином, та обернений, достовірний – між питомою силою та вмістом лептину ($r = -0,412$, $p < 0,05$). Наявність такої сили оберненого кореляційного зв'язку незаперечно свідчить про негативний вплив лептину на стан м'язової тканини і його підвищення в крові асоціюється зі зниженням сили м'язів. У той же час значно нижчий коефіцієнт кореляції між лептином і питомою силою м'язів у хворих вказує на те, що, крім лептину, значний вклад у зниження сили м'язів вносить саме захворювання – ОА, причому, очевидно, що цей вклад перевищує роль лептину.

З метою корекції сили м'язів у хворих на ОА нами запропоновано використовувати ДІФН. На першому етапі було оцінено ефект одноразового сеансу ізометричного фізичного навантаження на рівень лептину сироватки крові.

Сеанс фізичного навантаження включав у себе почергове субмаксимальне скорочення м'язів згиначів і розгиначів обох гомілок із використанням індивідуального пристрою, який дозволяв визначити максимальну та субмаксимальну силу відповідних груп м'язів і використовувати упродовж сеансу субмаксимальне ізометричне навантаження. Тривалість одного сеансу становила 20–25 хвилин. Аналіз ефекту одноразового фізичного тренування м'язів нижніх кінцівок у наших хворих виявив недостовірне підвищення рівня лептину ($p = 0,276$) стосовно початкових даних. Так, до тренування вміст лептину становив $9,41 \pm 5,44$ нг/мл, а відразу після нього – $10,85 \pm 5,19$ нг/мл.

Для вивчення впливу курсу ізометричного фізичного навантаження на рівень лептину сироватки крові, силу м'язів та клінічні прояви ОА нами було сформовано

дві репрезентативні групи хворих: I група – хворі з ОА (n=36), які на тлі стандартної терапії упродовж 30 діб виконували щоденні сеанси ДПФН та II група – хворі з ОА (n=35), які отримували стандартну терапію без фізичного навантаження. Обидві групи були репрезентативними за віком, ІМТ та особливостями клінічного перебігу ОА.

Аналіз рівня вмісту лептину в крові виявив деяке його підвищення, порівняно з початковими даними, в обох групах хворих, однак детальний аналіз отриманих результатів за допомогою статистичного методу WinBUGS, за умов незалежності впливу інших факторів, встановив, що приріст вмісту лептину сироватки крові в групі хворих із ДПФН відносно групи пацієнтів без ДПФН, збільшується по закінченню 30-денного тренування на 7,21 %, що не є суттєвим ($p>0,05$).

Вимірювання сили м'язів згиначів і розгиначів гомілок в обох групах по закінченню курсу лікування, тривалістю впродовж 30 діб виявило достовірне зростання сили м'язів у групі хворих із тренуванням м'язів, у порівнянні з групою хворих без фізичного навантаження (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка сили м'язів нижніх кінцівок під впливом різних варіантів лікування (M±SD)

Показник		ОА без ДПФН, n=35	ОА з ДПФН, n=36
Ізометрична сила м'язів згиначів правої гомілки (кг)	до лікування	5,69±1,6	5,72±2,28
	після лікування	5,49±1,6*	9,37±2,34 [#]
	динаміка (%)	-4,15±6,89	65,13±33,1
Ізометрична сила м'язів згиначів лівої гомілки (кг)	до лікування	6,06±1,89	5,83±2,42
	після лікування	5,90±1,95*	9,43±2,21 [#]
	динаміка (%)	-2,99±6,58	66,74±28,25
Ізометрична сила м'язів розгиначів правої гомілки (кг)	до лікування	8,36±2,6	11,10±4,2
	після лікування	8,03±2,66*	14,64±4,14 [#]
	динаміка (%)	-4,17±4,96	37,53±23,1
Ізометрична сила м'язів розгиначів лівої гомілки (кг)	до лікування	9,17±2,9	11,45±4,2
	після лікування	8,94±2,9*	14,44±4,08 [#]
	динаміка (%)	-2,79±4,86	29,14±16,13

Примітки: 1. * – $p>0,05$ відносно до лікування ОА без ДПФН;

2. # – $p<0,001$ відносно до лікування ОА з ДПФН.

Так, ізометрична сила м'язів згиначів правої гомілки в групі хворих із ДПФН зросла з початкових показників – 5,72±2,28 кг до 9,37±2,34 кг ($p<0,001$), що становить – 65,13±33,1 %. Для ізометричної сили м'язів згиначів лівої гомілки спостерігається така ж достовірна тенденція зростання – 66,74±28,25 %.

Також зросла і сила м'язів розгиначів гомілки, а саме: ізометрична сила м'язів розгиначів правої гомілки до тренування становила 11,1±4,2 кг, а після – 14,64±4,14 кг, відповідно, динаміка становила 37,53±23,1 %. Динаміка сили м'язів

розгиначів лівої гомілки, відповідно, становила $29,14 \pm 16,13$ %. Таким чином, запропонований нами комплекс вправ виявився ефективним щодо покращення сили м'язів у хворих з ОА колінних суглобів. Варто зазначити, що таке зростання сили м'язів отримало своє відображення на якості життя пацієнтів, яке оцінювалось за допомогою анкет EQ-5D, KOOS, HAQ, WOMAC та альгофункціонального індексу Лекена.

Згідно зі шкалою KOOS 1, яка відображає оцінку больових відчуттів пацієнтом, до початку лікування в обох групах пацієнтів не було виявлено достовірних відмінностей ($p=0,378$), тобто обидві групи були репрезентативними щодо інтенсивності больових відчуттів. Повторна оцінка KOOS 1 через 30 днів виявила достовірне зниження інтенсивності болю ($p<0,05$) у групі пацієнтів із ізометричним тренуванням нижніх кінцівок, і не виявилось такого покращення в групі пацієнтів, які його не виконували ($p>0,05$).

Аналіз шкали KOOS 2, яка відображає клінічну симптоматику щодо ураження колінних суглобів, свідчить про достовірне зниження вираженості клінічних симптомів ($p<0,05$) у групі хворих із ізометричним тренуванням, на відміну від пацієнтів без тренувальної програми.

Ізометричне тренування справило позитивний вплив і на фізичну функцію (KOOS 3), яка відображає спроможність хворого рухатись і піклуватись про себе. Показник KOOS 3 з початкового $53,1 \pm 14,2$ зріс до $65,2 \pm 13,6$ ($p<0,05$) із позитивною динамікою 26,8 %.

Вплив тренувальної програми виявився позитивним і на можливість заняття спортом та активним відпочинком які відображаються показником KOOS 4. Крім того, узагальнений показник якості життя – KOOS 5 засвідчив достовірне покращення в групі хворих, які здійснювали ізометричні тренування, порівняно з хворими, які їх не виконували ($p<0,05$).

Така ж позитивна динаміка впливу фізичних тренувань спостерігається і щодо шкали WOMAC 1 – 3 ($p<0,05$) щодо всіх її компонентів – болю, вираженості та тривалості скутості, функціональної недостатності в умовах повсякденної діяльності.

Варто відмітити, що такі ж достовірні відмінності між обома групами пацієнтів після лікування виявлено і при використанні шкали HAQ ($p<0,05$) та альгофункціонального індексу Лекена ($p<0,05$). При цьому динаміка показників HAQ при призначенні комплексу тренувань була значно більшою і становила 18,8 %.

За допомогою статистичного методу WinBUGS, який дозволяє виокремити вплив різних факторів, було встановлено, що з віком і зі збільшенням ІМТ ефективність застосування ізометричного тренування зменшується. Також встановлено, що ефективність ДПФН є кращою в дебюті захворювання і зменшується з тривалістю хвороби.

Таким чином, наші дослідження показали, що у хворих на ОА колінних суглобів має місце формування локальної м'язової дисфункції, яка є важливою складовою втрати функціональної здатності та зниження якості життя. Встановлено негативний вплив гіперлептинемії на стан м'язів як у хворих на ОА, так і в осіб контрольної групи. Поліморфізм гена лептинових рецепторів асоціюється з

розвитком і прогресуванням ОА колінних суглобів. Комплекс ДПФН дозволяє істотно зменшити прояви м'язової дисфункції, симптоми захворювання та поліпшити якість життя хворих на ОА.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі отримано результати, які є вирішенням актуального завдання сучасної ревматології, що полягає у розкритті клініко-патогенетичних особливостей ОА колінних суглобів у жінок на підставі вивчення поліморфізму гена лептинових рецепторів, лептинемії та в поліпшенні ефективності лікування шляхом застосування ДПФН.

1. Уперше в подільській популяції жінок із ОА колінних суглобів визначені частоти алелів і особливості розподілу генотипів за поліморфними варіантами *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR*. Виявлена асоціація поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із ризиком розвитку ОА колінних суглобів у рецесивній моделі успадкування (*GG* проти *AA + AG*): ВШ = 2,15 (95 % ДІ: 1,03 – 4,50), $p=0,04$.

2. Хворі на ОА носії генотипів *AG* та *GG* характеризуються високим ризиком швидкого прогресування ОА колінних суглобів: шанси прогресування до II – III рентгенологічної стадії після п'яти років захворювання більше ніж у 5 разів вищі в порівнянні з носіями інших генотипів (ВШ = 5,17 (95 % ДІ: 1,04 – 25,57), $p=0,03$). Не встановлено зв'язку поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із клінічною формою ОА, порушенням функції суглобів, ІМТ, вмістом лептину в сироватці крові.

3. У жінок із ОА колінних суглобів реєструється підвищений рівень лептину сироватки крові порівняно зі здоровими – $11,90 \pm 7,08$ проти $9,75 \pm 5,21$ нг/мл, відповідно ($p < 0,05$). Виявлено достовірні відмінності рівня лептину щодо рентгенологічної стадії ($p=0,0432$) та зв'язок із функціональним станом хворих за опитувальником НАQ ($p=0,026$). Не виявлено зв'язку рівня лептину з віком хворих ($p=0,59$) і тривалістю захворювання ($p=0,33$). Надлишкова маса тіла у хворих із ОА асоціюється з підвищенням рівня лептину в сироватці крові.

4. У хворих із ОА колінних суглобів не виявлено впливу одноразового та курсового ДПФН на рівень лептину сироватки крові (одноразове ДПФН ($p=0,276$), курсове ДПФН ($p > 0,05$)).

5. У хворих із ОА колінних суглобів має місце формування локальної м'язової дисфункції, яка характеризується достовірним зниженням ізометричної сили м'язів згиначів/розгиначів гомілок ($p < 0,001$) порівняно з особами контрольної групи. Встановлено наявність оберненого кореляційного зв'язку на рівні тенденції між вмістом лептину в крові та питомою силою м'язів у хворих на ОА ($r = -0,2$; $p=0,09$). В осіб контрольної групи сила зв'язку між цими показниками була значно вищою ($r = -0,412$; $p < 0,05$).

6. ДПФН, включене до стандартного лікування хворих на ОА, достовірно збільшує ізометричну силу м'язів згиначів/розгиначів гомілок ($p < 0,001$), зменшує інтенсивність больового синдрому (KOOS 1, $p < 0,05$), вираженість клінічних симптомів (KOOS 2, $p < 0,05$), покращує фізичну функцію та активність хворих

(KOOS 3 та KOOS 4, $p < 0,05$) і підвищує якість життя хворих на ОА (KOOS 5, $p < 0,05$), HAQ ($p < 0,05$) і WOMAC 1–3 ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При проведенні досліджень із метою виявлення груп ризику розвитку ОА колінних суглобів рекомендовано визначати поліморфний маркер *Q223R (rs1137101)* гена *LEPR*, та за наявності генотипу *GG* вважати цих осіб схильними до розвитку ОА.

2. З метою раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком швидкого прогресування ОА колінних суглобів доцільно в план обстеження включити визначення генотипу *AG* або *GG*, та при його виявленні пацієнтів слід включати в групу, для якої розробляти індивідуальні програми лікування та реабілітації.

3. Жінкам із ОА колінних суглобів доцільно вимірювати силу м'язів згиначів/розгиначів гомілки та за умови виявлення зниженої сили м'язів із метою підвищення ефективності лікування до стандартної терапії доцільно додавати комплекс ДПФН (субмаксимальна інтенсивність скорочення, тривалість скорочення – 5 с, тривалість розслаблення – 5 с, кількість повторень – 10, кількість підходів – 3, почергове виконання) з курсом тривалістю 30 діб.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Новоселецький В.О. Ефективність дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження у хворих на остеоартроз колінних суглобів. *ScienceRise: Medical Science*. 2018. № 3(23). С. 4–9.

2. Новоселецький В.О. Клінічні особливості остеоартрозу колінних суглобів у жіночій популяції Вінницької області. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017. № 29. С. 169–173.

3. Новоселецький В. О., Станіславчук М. А. Рівні лептину крові у хворих на остеоартроз: зв'язок з клінічними проявами захворювання. *ScienceRise: Medical Science*. 2018. № 2(22). С. 10–14. (Особистий внесок: обстеження хворих, обробка даних і їх аналіз, написання та підготовка статті до друку).

4. Новоселецький В. О., Станіславчук М. А., Шкарупа В. М. Поліморфізм *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у хворих на остеоартроз колінних суглобів. *Український ревматологічний журнал*. 2017. № 4(70). С. 31–34. (Особистий внесок: обстеження хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).

5. Novoseletskyi V.O., Stanislavchuk M.A., Shkarupa V.M., Shvets L.V. Characterization of *LEPR* gene *Q223R (rs1137101)* genotypes in patients with knee joint osteoarthritis of different radiographic stages. *Wiadomosci lekarskie*. 2018. TOM 71, Nr 1 cz II. P. 188–192. (Особистий внесок: обстеження хворих, провів відбір пацієнтів, виконав обробку та аналіз даних, підготував статтю до друку).

6. Новоселецький В.О. Актуальність вимірювання сили м'язів нижніх кінцівок у хворих на остеоартрит. *Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодення: збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної*

конференції (Вінниця, 24 лютого 2016 р.). Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінницький медичний коледж ім. академіка Д.К. Заболотного. С. 72–73.

7. Новоселецький В.О., Станіславчук М.А. Вимірювач сили м'язів нижніх кінцівок. *Український ревматологічний журнал*. 2013. № 3(53): Матеріали VI Національного конгресу ревматологів України (Київ, 19–21 листопада 2013 р.). С. 141–142. (*Особистий внесок: обстеження хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку*).

8. Новоселецький В.О., Станіславчук М.А. Ефективність дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження у хворих на остеоартроз колінних суглобів. *Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб: матеріали науково-практичної конференції* (Вінниця, 26 квітня 2018 р.). С. 41–42. (*Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку*).

9. Новоселецький В.О., Станіславчук М.А. Зв'язок рівнів лептину крові з клініко-демографічними показниками при остеоартрозі колінних суглобів. *European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України* (Київ, 19–21 квітня 2018 р.). С. 83–85. (*Особистий внесок: виконав відбір та обстеження хворих, аналіз даних, здійснив написання та підготовку тез до друку*).

10. Новоселецький В.О., Станіславчук М.А. Зв'язок рівня лептину сироватки крові з функціональним статусом хворих на остеоартроз. *Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб: матеріали науково-практичної конференції* (Вінниця, 26 квітня 2018 р.). С. 40–41. (*Особистий внесок: відбір пацієнтів та їх обстеження, аналіз та статистична обробка даних, написання тез*).

11. Новоселецький В.О., Станіславчук М.А. Фізична реабілітація хворих на остеоартроз колінних суглобів. *Український ревматологічний журнал*. 2017. № 3(69). Матеріали VII Національного конгресу ревматологів України (Київ, 18–20 жовтня 2017 р.). С. 68–69. (*Особистий внесок: провів набір матеріалу, статистичну обробку даних та підготував тези до друку*).

АНОТАЦІЯ

Новоселецький В.О. Дисфункція м'язів у жінок з остеоартрозом колінних суглобів: зв'язок з лептинемією, поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* та можливості корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національна академія медичних наук України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена покращенню ефективності ранньої діагностики, прогнозу перебігу та лікування хворих на ОА колінних суглобів на основі вивчення рівнів лептину сироватки крові, поліморфізму $Q223R(rs1137101)$ гена *LEPR*, стану м'язів згиначів/розгиначів гомілки та включення до комплексу лікування ДІФН.

Уперше досліджено поліморфізм $Q223R(rs1137101)$ гена *LEPR* у популяції жінок із ОА та виявлено швидке прогресування ОА у носіїв генотипу *AG* та *GG*. Вивчено вплив ДІФН на рівень лептину, інтенсивність больового синдрому, вираженість клінічних симптомів і якість життя хворих на ОА, що дає підстави рекомендувати додавати його до комплексного лікування захворювання.

Ключові слова: остеоартроз, лептин, ген *LEPR*, ізометрична сила м'язів.

АННОТАЦІЯ

Новоселецкий В.А. Дисфункция мышц у женщин с остеоартрозом коленных суставов: связь с лептинемией, полиморфизмом $Q223R(rs1137101)$ гена *LEPR* и возможности коррекции. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – ревматология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеска» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2019.

Диссертационная работа посвящена улучшению эффективности ранней диагностики, прогноза течения и лечения больных ОА коленных суставов на основе изучения уровней лептина сыворотки крови, полиморфизма $Q223R(rs1137101)$ гена *LEPR*, состояния мышц сгибателей/разгибателей голени и включения в комплекс лечения дозированной индивидуализированной изометрической физической нагрузки (ДИИФН).

В работе представлено решение актуальной задачи современной ревматологии на основе изучения клинико-патогенетических особенностей лептинемии и полиморфизма гена лептиновых рецепторов у больных с ОА коленных суставов, исследования функционального состояния мышц сгибателей/разгибателей голени и оптимизации лечения больных с добавлением программы ДИИФН.

Впервые в подольской популяции женщин с ОА коленных суставов определены частоты аллелей и особенности распределения генотипов по полиморфным вариантам $Q223R(rs1137101)$ гена *LEPR*. Впервые обнаружена ассоциация полиморфизма $Q223R(rs1137101)$ гена *LEPR* с риском развития ОА коленных суставов в рецессивной модели наследования (*GG* против *AA* + *AG*): ОШ = 2,15 (95 % ДИ: 1,03 - 4,50), $p = 0,04$.

Установлено, что больные ОА, носители генотипов *AG* и *GG*, характеризуются высоким риском быстрого прогрессирования ОА коленных суставов: шансы прогрессирования до II – III рентгенологической стадии после пяти лет заболевания более чем в 5 раз выше по сравнению с носителями других генотипов (ОШ = 5,17 (95 % ДИ: 1,04 – 25,57), $p = 0,03$), и не установлена связь

полиморфизма *Q223R (rs1137101)* гена *LEPR* с клинической формой ОА, нарушением функции суставов, индексом массы тела, а также содержанием лептина в сыворотке крови.

У больных с ОА коленных суставов не выявлено влияния одноразового и курсового ДИИФН на уровень лептина сыворотки крови (одноразовое ДИИФН ($p = 0,276$), курсовое ДИИФН ($p > 0,05$)).

У больных с ОА коленных суставов имеет место достоверное снижение изометрической силы мышц сгибателей/разгибателей голени ($p < 0,001$) по сравнению с лицами контрольной группы. Установлено наличие обратной корреляционной связи на уровне тенденции между содержанием лептина в крови и удельной силой мышц у больных ОА ($r = -0,2$; $p = 0,09$). У лиц контрольной группы сила связи между этими показателями была значительно выше ($r = -0,412$; $p < 0,05$).

ДИИФН, включенное к стандартному лечению больных ОА, достоверно увеличивает изометрическую силу мышц сгибателей/разгибателей голени ($p < 0,001$), уменьшает интенсивность болевого синдрома (KOOS1, $p < 0,05$), выраженность клинических симптомов (KOOS 2, $p < 0,05$), улучшает физическую функцию и активность больных (KOOS 3 и KOOS 4, $p < 0,05$), повышает качество жизни (KOOS 5, $p < 0,05$), NAQ ($p < 0,05$) и WOMAC 1–3 ($p < 0,05$), а также улучшает альгофункциональный индекс Лекена ($p < 0,05$).

Ключевые слова: остеоартроз, лептин, ген *LEPR*, изометрическая сила мышц.

SUMMARY

Novoseletskyi V.O. Muscle dysfunction in female patients with knee osteoarthritis: association with leptinemia, *Q223R(rs1137101)* polymorphism of *LEPR* gene and possible correction – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.12 – rheumatology. – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the improvement of the diagnosis effectiveness and treatment of knee osteoarthritis (OA) patients by studying serum leptin levels, the *LEPR* gene *Q223R* polymorphism (*rs1137101*), the condition of leg muscles and inclusion in the treatment of a dosed isometric exercise.

For the first time, the polymorphism of the *LEPR* gene *Q223R(rs1137101)* in the population of women with OA was researched and rapid progression of OA in the carriers of the genotype *AG* and *GG* was detected. The research of the effect of dosed isometric physical activity on the level of leptin, the intensity of pain syndrome, the severity of clinical symptoms and the quality of life of patients with OA, gives the base to recommend adding it to the comprehensive treatment of the disease.

Key words: osteoarthritis, leptin, *LEPR* gene, isometric muscle strength.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВШ	- відношення шансів
ДІ	- довірчий інтервал
ДПФН	- дозоване індивідуалізоване ізометричне фізичне навантаження
ДИИФН	- дозированная индивидуализированная изометрическая физическая нагрузка
ІМТ	- індекс маси тіла
ОА	- остеоартроз
EQ-5D	- European Quality of Life 5 Dimensions
HAQ	- Health Assessment Questionnaire
KOOS	- Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score
ОА	- osteoarthritis
WinBUGS	- Bayesian inference using Gibbs
WOMAC	- Western Ontario and McMaster University

Підписано до друку 27.12.2018 р. Заовл. № 886.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,7 Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

