

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР»
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Новоселецький Валерій Олександрович

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

ДИСЕРТАЦІЯ
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

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



В.О. Новоселецький

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник – Станіславчук Микола Адамович, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2018

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» – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2018.

Мета дисертаційної роботи – покращити ефективність діагностики та лікування хворих на остеоартроз (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).

Актуальність дослідження визначається значною поширеністю ОА колінних суглобів, втратою працездатності та досить часто необхідністю хірургічного втручання з метою заміни вражених суглобів. Недосконала рання діагностика, зростання в структурі населення частини людей похилого і старечого віку, необхідність у генетичних або інших молекулярних біомаркерах для поліпшення безпеки, ефективності та результатів лікування у пацієнтів із ОА є ключовими моментами, що визначають науковий інтерес.

У дослідження було включено 104 пацієнтки з ОА колінних суглобів, які відповідно до завдань дослідження розподілились на наступні групи: 99 пацієнткам проведено генотипування *LEPR Q223R(rs1137101)*, 71 пацієнтці виміряно ізометричну силу м'язів згиначів/розгиначів гомілки та їх було включено до лікувальної програми. Хворим визначались рівні лептину в крові та частині з них стандартне лікування доповнювалось ДІФН.

Контрольну групу становили 62 практично здорові жінки, яким проведено генотипування *LEPR* Q223R(rs1137101), із них 32 склали контрольну групу для визначення ізометричної сили м'язів згиначів/розгиначів гомілки та рівня лептину сироватки крові.

Усім хворим проведено загальноклінічні (скарги, анамнез, дані об'єктивного обстеження), опитування (індекс Лекена, HAQ, KOOS, EQ-5D, WOMAC), лабораторні, інструментальні (рентгенографія колінних суглобів) обстеження та застосовано методи статистичного аналізу.

Встановлено, що вік, включених у дослідження хворих на ОА, коливався від 30 до 76 років і в середньому становив $57,60 \pm 11,69$ років. У 32 % обстежених тривалість захворювання була від 6 до 10 р., та 90,4 % мали надлишкову масу тіла або ожиріння того чи іншого ступеня.

Проведене нами дослідження вперше в Україні виявило частоти алелів та особливості розподілу генотипів за поліморфними варіантами Q223R(rs1137101) гена *LEPR* у жінок, хворих на ОА колінних суглобів. Частота варіантного алеля G(Arg) у хворих становила 0,54, в групі контролю – 0,43 ($p = 0,06$). У хворих на ОА розподіл генотипів Q223R(rs1137101) гена *LEPR* достовірно відрізнявся від закону Харді-Вайнберга ($p = 0,002$), на відміну від групи контролю, що було обумовлено більшою частотою гомозигот обох типів, ніж теоретично очікувана при рівноважному стані. Виявлена асоціація поліморфізму Q223R(rs1137101) гена *LEPR* із ризиком розвитку ОА колінних суглобів у рецесивній моделі успадкування (GG/AA + AG): (відношення шансів (ВШ) = 2,15 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,03 – 4,50), $p = 0,04$. Зв'язку поліморфізму Q223R(rs1137101) гена *LEPR* із такими клініко-лабораторними показниками, як клінічна форма, порушення функції суглобів, індекс маси тіла, концентрацією лептину в сироватці крові не виявлено. Носії генотипів AG(Gln/Arg) та GG(Arg/Arg) характеризуються достовірно вищим ризиком швидкого прогресування ОА – ВШ = 5,17 (95 % ДІ: 1,04 – 25,57), $p = 0,03$.

Детальний аналіз рівнів лептину продемонстрував, що за цим показником групи хворих на ОА та практично здорових осіб достовірно відрізняються – в

осіб із ОА рівень лептину виявився достовірно вищим ($11,90 \pm 7,08$ нг/мл проти $9,75 \pm 5,21$ нг/мл ($p < 0,05$)). У групі хворих виявлено відмінності в рівні лептину відносно рентгенологічної стадії. Крім того, достовірний взаємозв'язок виявлено між рівнем лептину та функціональним станом хворих за НАQ (тест Фішера, $p = 0,026$). Також простежувалась асоціація надлишкової маси тіла з підвищенням рівня лептину в сироватці крові.

Дослідження максимальної ізометричної сили м'язів згиначів/розгиначів обох гомілок виявило значне зниження сили м'язів у хворих на ОА в порівнянні з особами контрольної групи. Так, у практично здорових осіб сила м'язів згиначів гомілок була в межах (min-max) 9,6 – 16,9 кг, а м'язів розгиначів – 12,6 – 22,5 кг, відповідно. У хворих на ОА сила обох груп м'язів гомілок була в межах 0,7 – 12,1 кг для групи згиначів і 3,3 – 20,3 кг для м'язів розгиначів. При цьому, як і в осіб контрольної групи, сила м'язів розгиначів виявилась вищою відносно згиначів.

Вирахувана сумарна сила м'язів у хворих на ОА становила $31,97 \pm 9,2$ кг, тоді як у практично здорових осіб вона становила $58,65 \pm 6,59$ кг ($p < 0,001$). Розрахована питома сила м'язів у хворих ОА становила $1,03 \pm 0,32$ кг проти $2,21 \pm 0,24$ кг у групі контролю ($p < 0,001$). З наведених даних випливає, що у хворих на ОА має місце не лише зниження загальної сили м'язів, але, більшою мірою, питомої сили м'язів. Якщо загальна сила м'язів у хворих була меншою у 1,8 раз, а ніж у здорових, то питома сила – у 2,2 раза.

За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що відсутній зв'язок між сумарною силою м'язів і вмістом лептину у хворих на ОА ($r = -0,05$, $p > 0,05$), однак виявлено, на рівні тенденції обернений кореляційний зв'язок між питомою силою м'язів і рівнем лептину ($r = -0,2$, $p = 0,09$).

У свою чергу, в 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,

та 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 зниженні сили м'язів відіграє саме захворювання – ОА, причому, очевидно, що цей вклад перевищує роль лептину.

Включення до програми лікування хворих на ОА ДПФН упродовж 30 діб забезпечило достовірне зростання сили м'язів. Так, ізометрична сила м'язів згиначів правої гомілки в групі хворих із ДПФН зросла з початкових показників – $5,72 \pm 2,28$ кг до $9,37 \pm 2,34$ кг ($p < 0,001$), тобто на $65,13 \pm 33,1$ %. Щодо ізометричної сили м'язів згиначів лівої гомілки спостерігається таке ж достовірне зростання, на $66,74 \pm 28,25$ % ($p < 0,001$). Також зросла і сила м'язів розгиначів гомілки: якщо до тренування вона становила $11,1 \pm 4,2$ кг, то після становила $14,64 \pm 4,14$ кг ($p < 0,001$), при цьому динаміка становила $37,53 \pm 23,1$ %. Динаміка сили м'язів розгиначів лівої гомілки становила $29,14 \pm 16,13$ % ($p < 0,001$).

З'ясовано, що ДПФН, включене до стандартного лікування хворих на ОА, достовірно 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, $p < 0,05$), підвищує якість життя (KOOS 5, $p < 0,05$), HAQ ($p < 0,05$) і WOMAC 1–3 ($p < 0,05$), а також зменшує альгофункціональний індекс Лекена ($p < 0,05$).

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 в гомозиготних носіїв *GG(Arg/Arg)*: ВШ = 2,15 (95 % ДІ: 1,03 – 4,50), $p = 0,04$.

Уперше виявлено, що в групі хворих носіїв генотипів *AG* і *GG* існує збільшений 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 вищі, більш як у 5 разів, ніж у хворих із генотипом AA, (ВШ = 5,17 (95 % ДІ: 1,04 – 25,57), $p = 0,03$).

Значення результатів дослідження для клінічної практики полягає в обґрунтуванні включення до плану обстеження визначення генотипу AG або GG, і при його виявленні пацієнтів слід включати в групу осіб, для яких варто передбачити розробку індивідуальних програм лікування та реабілітації, з огляду на схильність цих пацієнтів до швидкого рентгенологічного прогресування ОА. Важливим елементом підвищення ефективності лікування є включення до стандартної терапії запропонованого комплексу 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.

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

ANNOTATION

Novoseletskyi V.O. Muscle dysfunction in female patients with knee osteoarthritis: association with leptinemia, *Q223R (rs1137101)* polymorphism of *LEPR* gene and possible correction. - Qualifying academic paper as manuscript.

The thesis for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.12 "Rheumatology" – National Pyrogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

State Institution "National Scientific Center with M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

The dissertation was aimed at improvement of the efficacy of the diagnostics and treatment of patients with knee osteoarthritis (OA) by studying serum leptin concentrations, the *LEPR* gene *Q223R(rs1137101)* polymorphism, the condition of flexor/extensor shin muscles, and inclusion of the dosed individualized isometric exercise (DIIE) in the treatment regimen.

The topicality of the study is determined by the significant prevalence of knee joint OA, invalidization of patients, and a need for surgical intervention to replace affected joints in many cases. Poor early diagnostics, growing share of seniors in the population structure, the need for genetic or other molecular biomarkers to improve safety, efficacy and outcome of treatment of OA patients make up the key issues of scientific interest.

The study involved 104 knee joint OA patients assigned to the following groups according to the study objectives: 99 patients were subjected to *LEPR Q223R(rs1137101)* genotyping assay; 71 patients were measured the isometric strength of the flexor/extensor shin muscles and included in the treatment program. The patients were measured leptin serum levels and in some of them standard treatment was supplemented by DIIE.

The control group was composed of 62 apparently healthy women subjected to *LEPR Q223R (rs1137101)* genotyping, of which 32 patient made up the control group for measuring isometric strength of the shin flexor/extensor muscles and leptin serum levels.

All patients were performed common clinical survey (complaints, medical history, physical examination data) including Lequesne index, HAQ, KOOS, EQ-5D, and WOMAC, laboratory, instrumental (knee joint X-ray) examinations, and the statistical

analysis methods were used.

It was established that the age of OA patients included in the study ranged from 30 to 76 years and averaged $57,60 \pm 11,69$ years, and 32 % of the examined patients had had the history disease from 6 to 10 years, and 90,4 % of them suffered from excessive body weight or obesity of a certain degree.

For the first time in Ukraine, our research revealed the allelic frequency and the specific distribution of genotypes by polymorphic varieties of *LEPR Q223R(rs1137101)* gene in women with knee joint OA. The frequency of the variant allele *G(Arg)* in total patients and in the control group was 0,54 and 0,43 ($p = 0,06$), accordingly. Unlike the control group, the distribution of *LEPR Q223R(rs1137101)* genotypes in OA patients was significantly different from the Hardy-Weinberg law ($p = 0,002$), preconditioned by a higher frequency of homozygotes of both types than the one theoretically expected at equilibrium.

The association of polymorphism of *LEPR Q223R(rs1137101)* gene with the risk of knee joint OA development was found in the recessive inheritance pattern (*GG/AA + AG*): (OR = 2,15 (95 % CI: 1,03 – 4,50), $p = 0,04$). No association of the *LEPR Q223R(rs1137101)* gene polymorphism with such clinical-laboratory parameters as clinical form, functional status disturbance, body mass index, and serum leptin concentration was revealed. The *AG (Gln/Arg)* and *GG (Arg/Arg)* genotype carriers were characterized by statistically significant higher risk of OA – OR = 5,17 (95 % CI: 1,04 – 25,57), $p = 0,03$.

A detailed analysis of the leptin panel demonstrated that indicators in the groups of OA patients and apparently healthy subjects were significantly different, as the level of leptin in OA patients was significantly higher ($11,90 \pm 7,08$ ng/ml versus $9,75 \pm 5,21$ ng/ml ($p < 0,05$)). The differences in the leptin level were found within the group of patients depending on the radiological stage of the disease. Moreover, HAQ presented a statistically significant association between the leptin level and the functional status of patients (Fisher test, $p = 0,026$). Also, an association of the excessive body weight with an increase of serum leptin levels was observed.

The study of maximal isometric force of flexor/extensor muscles of both shins revealed a significant reduction in the muscle strength in OA patients compared with the

individuals from the control group. Thus, apparently healthy individuals had the strength of shin flexor muscles (min-max) within 9,6 – 16,9 kg, while the extensors muscles showed 12,6 – 22,5 kg. The OA patients had the strength of both shin muscle groups within the range of 0,7 – 12,1 kg for the flexor group, and 3,3 – 20,3 kg for extensor muscles. At the same time, like in the control group, the strength of the extensor muscles appeared to be higher than the one of the flexors.

The calculated total muscle strength in OA patients was $31,97 \pm 9,2$ kg, whereas in the apparently healthy persons it was $58,65 \pm 6,59$ kg ($p < 0,001$). The calculated specific muscle strength in OA patients was $1,03 \pm 0,32$ kg against $2,21 \pm 0,24$ kg in the control group ($p < 0,001$). The above data suggest that OA patients were characterized by not only a decrease in total muscle strength, but, to a greater extent, in the specific muscle strength. Once the total force of muscles of patients in relation to healthy individuals was 1,8 times less, the specific force was less 2,2 times.

Using the correlation analysis, we established that there was no correlation between the total muscle strength and OA patients' blood leptin ($r = -0,05$, $p > 0,05$), however, an inverse correlation between the specific force muscle and leptin concentration ($r = -0,2$, $p = 0,09$) was found.

Instead, in the group of apparently healthy individuals, a statistically unreliable direct correlation between the total muscle strength and leptin level ($r = 0,12$, $p > 0,05$), and the inverse statistically significant association between the specific strength and the leptin concentration ($r = -0,412$, $p < 0,05$) were revealed. Such an inverse correlation undeniably suggests that the negative effect of leptin on the condition of muscle tissue and the blood elevation thereof is associated with a decrease in muscle strength. At the same time, a significantly lower coefficient of correlation between leptin concentrations and the specific strength of patients' muscles indicates that, in addition to leptin, the disease itself (OA) makes a significant contribution to the reduction of muscle strength, and this contribution is obviously greater than the leptin's contribution.

Inclusion of DIIE in the treatment regimen of OA patients for 30 days provided a statistically significant increase in the muscle strength. Thus, the isometric strength of the right shin flexor muscles in the group of DIIE patients increased from the initial

5,72 ± 2,28 kg to 9,37 ± 2,34 kg ($p < 0,001$), i.e. by 65,13 ± 33,1 %. The same statistically reliable growth (66,74 ± 28,25 % ($p < 0,001$)) is observed in the isometric force of the left shin flexor muscles. The strength of the shin extensor muscles also increased, from 11,1 ± 4,2 kg to 14,64 ± 4,14 kg ($p < 0,001$) before training and post-training, with a 37,53 ± 23,1 % relative growth. The relative growth of muscle strength of the extensor of the left shin was 29,14 ± 16,13 % ($p < 0,001$).

It was found that DIIE, being included in the standard treatment regimen for OA patients, significantly reduced the intensity of pain syndrome (KOOS 1, $p < 0,05$), the severity of clinical symptoms (KOOS 2, $p < 0,05$), improved the physical function and activity of the patients (KOOS 3 and KOOS 4, $p < 0,05$), increased the quality of their life (KOOS 5, $p < 0,05$), HAQ ($p < 0,05$) and WOMAC 1–3 ($p < 0,05$), and reduced the Algofunctional Lequesne index ($p < 0,05$).

The scientific novelty of the study lies in the fact is that the frequency of alleles and the mechanism of distribution of genotypes by polymorphic varieties of *Q223R (rs1137101)* of the *LEPR* gene was first determined in the Podillia female population with knee joint OA, and the association thereof with the risk of knee joint OA was established in the recessive inheritance model. It was shown that the risk of OA increased in *GG (Arg/Arg)* homozygous carriers: OR = 2,15 (95 % CI: 1,03 – 4,50), $p = 0,04$.

For the first time, an increased risk of rapid progression of knee joint OA was revealed in the group of carriers of *AG* and *GG* genotypes. It was found that patients with *AG* and *GG* genotype had more than 5 times higher post-disease chances of OA progression up to II-III radiological stage in 5 years than those with *AA* genotype, (OR = 5,17 (95 % CI: 1,04 – 25,57), $p = 0,03$).

The significance of the results of the study for clinical practice consists in a substantiation of inclusion of the *AG* or *GG* genotype in the survey design; once identified, the patients should be included in the group of individuals, for which individual treatment regimens and rehabilitation programs should be developed, given the tendency of these patients to rapid progression of OA X-ray signs. An important element of improving the treatment efficacy is inclusion of the proposed 30-day DIIE complex in the standard therapy regimen (submaximal contraction intensity, contraction duration – 5 s,

duration of relaxation – 5 s, repeat number – 10, set per exercise – 3, alternate execution).

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

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).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ОСТЕОАРТРОЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	28
1.1. Остеоартроз і лептин: патогенетичні зв'язки, терапевтичні перспективи	30
1.2. Генетичні аспекти остеоартрозу	40
1.3. Сучасні підходи до менеджменту хворих на остеоартроз	47
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І ЛІКУВАННЯ	54
2.1. Клінічна характеристика хворих на остеоартроз	54
2.2. Клінічна характеристика осіб контрольної групи	60
2.3. Критерії включення та невключення, клініко- лабораторні методи дослідження	61
2.4. Розподіл хворих на групи відповідно до завдань дослідження	70
2.5. Методи статистичної обробки отриманих результатів	71
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ ПОЛІМОРФІЗМУ <i>Q223R(rs1137101)</i> ГЕНА <i>LEPR</i> ІЗ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА ЙОГО ЗНАЧЕННЯ В РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ	74
3.1. Поліморфізм <i>Q223R(rs1137101)</i> гена <i>LEPR</i> у хворих на остеоартроз колінних суглобів	75
3.2. Зв'язок поліморфізму <i>Q223R(rs1137101)</i> гена <i>LEPR</i> із клініко-лабораторними показниками у хворих на остеоартроз колінних суглобів	79

РОЗДІЛ 4. РІВНІ ЛЕПТИНУ КРОВІ У ЖІНОК ІЗ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ	100
4.1. Вміст лептину в сироватці крові у хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок із клініко-демографічними показниками	101
РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОЗОВАНОГО ІНДИВІДУАЛІЗОВАНОГО ІЗОМЕТРИЧНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ЖІНОК ІЗ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ	112
5.1. Ефект дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження на вміст лептину в сироватці крові	112
5.2. Оцінка максимальної ізометричної сили м'язів згиначів і розгиначів гомілки та вивчення взаємозв'язку з рівнем лептину сироватки крові	117
5.3. Вплив дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження на силу м'язів, функціональну здатність і якість життя хворих на остеоартроз	123
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	130
ВИСНОВКИ	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	147
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	148
ДОДАТКИ	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВАШ	- візуально аналогова шкала
ВШ	- відношення шансів
ДІ	- довірчий інтервал
ДІПФН	- дозоване індивідуалізоване ізометричне фізичне навантаження
ІМТ	- індекс маси тіла
ІФР	- інсуліноподібний фактор росту
КС	- Колмогоров-Смірнов
ОА	- остеоартроз
ОлігоОА	- олігоостеоартроз
ПК	- природні кілери
ПоліОА	- поліостеоартроз
ПФС	- порушення функції суглобів
РС	- рентгенологічна стадія
ТФР- β	- трансформувальний фактор росту- β
Arg	- аргінін
EQ-5D	- European Quality of Life 5 Dimensions
F	- Фішер
Gln	- глутамін
HAQ	- Health Assessment Questionnaire
IL	- інтерлейкін
KOOS	- Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score
KW	- Крускал-Валліс
Max	- максимальна
Me	- медіана
Min	- мінімальна
TNF	- фактор некрозу пухлини
WinBUGS	- Bayesian inference using Gibbs
WOMAC	- Western Ontario and McMaster University

ВСТУП

Актуальність теми.

Остеоартроз (ОА) є найпоширенішою причиною болю та втрати працездатності серед усіх ревматологічних захворювань [215]. Згідно з сучасними літературними даними, від ОА страждає близько 250 млн. людей у світі і ця патологія є значимою проблемою для системи охорони здоров'я та суспільства [128; 250].

Згідно з прогнозами ВООЗ, до 2020 року на ОА будуть хворіти 71 % населення у віці старших від 65 років. Оскільки з віком захворюваність і поширеність на ОА зростає, очікуване подовження тривалості життя людей призведе до збільшення хворих на ОА в майбутньому [226]. Крім того, ОА є найчастішою причиною інвалідності людей похилого віку [49].

ОА частіше розвивається у жінок у постменопаузальному періоді. Так, у 50-річному віці на ОА хворіє близько 10 % жінок, а до 75 років цей показник становить майже 50 % [24].

З огляду на вікову категорію хворих на ОА, варто зважати на наявність коморбідності, адже ведення пацієнтів і вибір лікувальних препаратів має ґрунтуватись з урахуванням їх впливу не лише на кістково-м'язову систему, але й на показники пуринового, вуглеводного та ліпідного обмінів [29]. Крім того, з віком погіршується толерантність до знеболювальних засобів і часто існує необхідність до їх довготривалого застосування, що призводить до певних труднощів у лікуванні [25].

Окрім віку, який є одним із немодифікуючих факторів, при ОА виділяють інші етіологічні фактори: конституційні (стать, ожиріння, репродуктивні особливості) та механічні – травми, неконгруентність суглобових поверхонь, тощо [125]. З огляду на це, ОА можна вважати мультифакторіальним захворюванням.

Наразі залишається надзвичайно важливим питання ранньої діагностики хвороби: у більшості випадків хворі не пам'ятають часу й обставин появи

симптомів ОА, крім того, тривалий час захворювання навіть за наявності патогістологічних змін і рентгенографічних ознак має безсимптомний перебіг [10].

Найчастіше при ОА вражаються опорні суглоби (колінні, кульшові), що призводить до погіршення якості життя хворих, а згодом – до передчасної втрати працездатності й інвалідності.

Одним із провокувальних факторів ОА, що активно вивчається, є ожиріння та пов'язані з ним метаболічні розлади. Ожиріння є одним із найнесприятливіших факторів ризику розвитку ОА [171]. Серед дорослого населення США розповсюдженість ожиріння становить 33 %, а в Європейському Союзі – до 25 % [105].

Опосередкованість зв'язку між ОА і надмірною вагою визначають біомеханічні фактори внаслідок перерозподілу на опорні суглоби збільшеної маси тіла. Крім того, встановлено зв'язок ожиріння й ОА суглобів кистей рук [252], що вказує на патогенетичний вплив ожиріння не лише через механічні чинники, але й за рахунок інших факторів. Одним із претендентів на роль метаболічного посередника між ожирінням та ОА виступають адипокіни, рівень яких при ожирінні суттєво змінюється, і вони причетні до регуляції системного запалення, як важливого чинника дегенеративних змін у суглобовому хрящі [151].

Серед сімейства адипокінів останнім часом увага науковців прикута до вивчення ролі лептину, як регулятора системного запалення при ОА.

Експериментальні дані свідчать про виражений вплив лептину на хондроцити, які здатні продукувати прозапальні медіатори, що призводить до порушення метаболізму в хрящі, порушення його амортизаційних властивостей, поступової втрати структури хрящової тканини [107].

Прямий вплив лептину на хондроцити реалізується синергічно з інтерфероном- γ та інтерлейкіном (IL)- 1β шляхом сприяння синтезу оксиду азоту, який індукує широкий спектр прозапальних цитокінів і є прозапальним медіатором у хрящах суглобів, сприяючи активації металопротеїназ та апоптозу

[221]. Здатність підвищувати продукцію прозапальних цитокінів лептином реалізується також через активацію нуклеарного фактора капа бі (NF- κ B) [126]. Ці дані підтверджують думку про те, що лептин виступає в ролі прозапального цитокіну з прямим впливом на імунзапальні реакції, і свідчать про те, що він може бути єднальною ланкою між ожирінням і запаленням, яке пов'язане зі змінами хрящового гомеостазу.

Підвищений вміст лептину виявлено в остеофітах і хрящі людей, хворих на ОА, при цьому лише поодинокі хондроцити продукували лептин у хрящах здорових людей [232]. Гістохімічне вивчення лептину у хрящовій тканині виявило, що в нормальних хрящах декілька хондроцитів у середній зоні демонстрували наявність лептину, а у хрящах, уражених ОА, особливо під час його загострення, імунореактивне фарбування було значно інтенсивнішим і лептин виявлявся у кластерах хондроцитів і в клітинах, розташованих у поверхневих зонах [80].

Оскільки в загальній популяції ожиріння частіше спостерігається у жінок, у яких рівень системної концентрації лептину більш високий, ніж у чоловіків, це, очевидно, зумовлює гендерну відмінність щодо розвитку ОА. Підвищена схильність жінок до ОА може бути зумовлена більш високим рівнем у них циркулювального лептину, порівняно з чоловіками [95]. Крім того, відзначено, що продукція лептину гальмується андрогенами і збільшується при впливі естрогенів, що підтверджує гендерні особливості регулювання вмісту лептину [213].

Ураховуючи ключову роль лептину та порушення його сигнальних шляхів у розвитку ОА, важливе значення відіграє поліморфізм Q223R (*rs1137101*) гена *LEPR*, що визначає функціональну активність LEPRb (єдиної з 6 ізоформ рецептора, яка передає сигнал від лептину) [70].

Можливу генетичну основу ОА було вперше визнано в 1940-х роках, і подальші клінічні випробування базувались на дослідженні близнюків і сімейного анамнезу, які виявили високий індекс успадкування захворювання незалежно від інших факторів ризику або демографічних особливостей [254;

265]. Проте роль генетичних механізмів у виникненні ОА залишається майже недослідженою.

Іншим мало дослідженим аспектом розвитку ОА колінних суглобів є роль м'язового компонента, адже втрата функціональної здатності хворих на ОА залежить не лише від розвитку деструктивних змін в суглобах, але й від залучення в патологічний процес м'язів. Втрата сили та маси м'язів через виразний больовий синдром і зменшення фізичної активності цієї категорії хворих призводить до зниження стабільності суглобів і прогресування захворювання. Так, було встановлено зниження сили м'язів нижніх кінцівок, особливо *m. Quadriceps* при ОА колінних суглобів [193]. З одного боку це може бути наслідком болю в суглобах, що призводить до їх атрофії та слабкості [129], а з іншого – зниження моторної та сенсорної функції *m. Quadriceps* [149].

В значній мірі анаболічні процеси в м'язах залежать від стану лептин-рецепторного комплексу, з огляду на наявність в м'язах лептинових рецепторів [70] та здатність м'язів продукувати лептин [257; 263]. 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. В найбільшій мірі формування лептинової резистентності характерне для хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням, а фізична активність є одним з чинників подолання резистентності до лептину та відновлення м'язової маси [70; 253].

Досліджено, що адекватна фізична активність позитивно впливає на біль та функціонування хворих з ОА колінних суглобів [93], однак, оптимальне фізичне навантаження, швидкість/інтенсивність фізичного навантаження досі залишаються нез'ясованими [99]. Існує достатньо літературних даних щодо позитивного впливу динамічного фізичного навантаження на силу м'язів у хворих із ОА колінних суглобів, тоді як роль ізометричного фізичного навантаження залишається вивченою недостатньо [157].

Перевагою ізометричного фізичного навантаження є те, що воно дозволяє

проводити тренування навіть у випадку значного обмеження руху в суглобі, що зазвичай має місце на пізніх етапах розвитку ОА за умов формування контрактур.

Саме тому одним із пріоритетних напрямків наукового дослідження є виявлення персоналізованих аспектів розвитку захворювання та його ускладнень. Це визначає актуальність пошуку генетичних маркерів ризику розвитку ОА колінних суглобів, вивчення можливості їх застосування для ранньої діагностики та прогнозу перебігу захворювання, розробки своєчасних заходів щодо попередження цієї патології.

Лікування та реабілітація хворих на ОА є також недостатньо ефективними, адже це захворювання неухильно прогресує із відсутніми, наразі, оптимальними засобами призупинення дегенеративно-запальних змін. Відомо, що основу лікування становить поєднання немедикаментозної та медикаментозної терапії у співвідношенні 50:50, де «ядром» лікування є немедикаментозне лікування для всіх пацієнтів, включно з програмою фізичних вправ.

Таким чином, з огляду на значну поширеність ОА колінних суглобів, суперечливі наукові дані щодо ролі лептинемії у патофізіології ОА, недостатньо вивчений лікувальний і профілактичний ефект фізичних тренувань, існує нагальна необхідність подальшого наукового пошуку.

Отож, вище розглянуті проблеми й лягли в основу проведеної нами роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота була виконана в рамках планової 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 – співвиконавець).

Мета 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 (ДПФН).

Завдання дослідження:

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 ДПФН 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 ДПФН 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, ДПФН 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);
- методи статистичного аналізу.

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 (*Arg/Arg*): 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 з генотипом AG і GG шанси прогресування ОА до II – III рентгенологічної стадії (РС) 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 РС 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 отриманих 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 і 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. Біохімічні дослідження виконані за участі доцента кафедри біологічної та загальної хімії к.мед.н., доц. Штатко О.І. на базі Науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015р.). 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) під керівництвом Людкевич Г.П. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дослідження.

Основні положення дисертації доповідались та 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 внесенні 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ОСТЕОАРТРОЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність проблеми остеоартрозу в цілому та ОА колінних суглобів, зокрема, визначається значною втратою працездатності та досить часто необхідністю хірургічного втручання, в результаті тривалого хронічного болю в суглобах, скутості в них та прогресувальної дисфункції.

Однак ОА характеризується не лише зниженням і втратою фізичних можливостей, але й цілою низкою психологічних проблем. Психологічний дистрес значно частіше спостерігається у хворих ОА, ніж у осіб із іншими хронічними захворюваннями, наприклад, у хворих на цукровий діабет [202].

Актуальність ОА лежить також у площині значної поширеності захворювання. Встановлено, що у США понад 26 мільйонів людей мають певну форму ОА [159].

За даними Центру медстатистики МОЗ України за 2016 рік, поширеність ОА в українській популяції дорослого населення (18 років і старші) становить 2165,1 на 100 тис., із них ОА встановлено вперше у 99085 осіб (захворюваність становить 283,3 на 100 тис.). Серед населення України працездатного віку цей показник становить 212846,0 (866,5 на 100 тис.). Серед жіночого населення України зареєстровано всього 507832 випадків або 2648,2 на 100 тис., із них уперше ОА у 2016 р. встановлено у 62107,0 (323,9 на 100 тис.). У Вінницькій області поширеність захворювання ОА становить 25891,0 (3611,5 на 100 тис.), що дещо вище від середнього показника по Україні. Крім того, випадків ОА, що встановлені вперше в 2016 р., виявлено 2404,0 (335,3 на 100 тис.) [5].

Варто зазначити, що поширеність ОА залежить від віку, статі та досліджуваної географічної території. ОА колінних суглобів значно частіше виявляється у жінок, співвідношення жінки/чоловіки коливається від 1,5:1 до 4:1. Використання рентгенографічних критеріїв виявляє високі показники поширеності. Так, згідно з літературними даними, важкі рентгенологічні ознаки

ОА мають 1 % людей у віці 25–34 рр. і цей показник збільшується до 50 % у віці 75 р. [24]. Зважаючи на результати Фремінгемського дослідження, серед обстежених у віці понад 45 р. поширеність ОА колінних суглобів була на рівні 19,2 %, тоді як у віці понад 80 р. – 43,7 %. Відповідно до даних Голландського інституту громадського здоров'я, поширеність ОА колінних суглобів у віці 55 р. і вище становила 15,6 % у чоловіків, і 30,5 % – у жінок [50].

Поширеність симптоматичного ОА колінних суглобів є значно нижчою, так у віці 55–64 рр., за даними дослідження NHANES (III) симптоми, ОА виявлялись усього у 12,1 % обстежених, згідно з даних Johnston County Osteoarthritis Project [136], таких було 16,3 %.

Таким чином, збільшення чисельності населення похилого віку та прогнозоване зростання поширеності ОА зумовлює серйозні медичні та соціально-економічні проблеми.

Дослідження останніх років привнесли в розуміння ОА нові положення, зокрема, розподіл ОА на фенотипи (посттравматичний, генетично-детермінований, метаболічний, віко-залежний, естроген-залежний, кристалічний), що дозволило в свою чергу запровадити принципово нові підходи до лікування – поняття таргетної та персоніфікованої терапії [26]. Персоніфікована медицина передбачає використання генетичних або інших молекулярних біомаркерів для поліпшення безпеки, ефективності та результатів лікування у пацієнтів із ОА, шляхом більш ефективної і цілеспрямованої стратифікації ризику, профілактики й індивідуальних лікувальних підходів. Отже, дослідження молекулярних біомаркерів, про- та протизапальних медіаторів у патофізіології ОА є пріоритетним напрямком подальшого вивчення ОА.

Останніми роками значна увага дослідників прикута до причетності адипокінів, а саме – дисбалансу адипокінів, як тригерного фактора в розвитку запалення суглобів, у тому числі й ОА [75].

1.1. Остеоартроз і лептин: патогенетичні зв'язки, терапевтичні перспективи

До моменту відкриття лептину в 1994 р. біла жирова клітковина розглядалась лише як тканина, основною функцією якої є збереження енергії. За останні десятиліття її роль була переоцінена і наразі білий жир – це метаболічно активне джерело біоактивних пептидів під загальною назвою – адипокіни [89; 124]. Крім жирової клітковини, ці сполуки були виділені з трофобластів плаценти, клітин амніону, хрящової та кісткової тканини і тепер проводиться активне вивчення їх ролі в розвитку запалення та участі в імунітеті [152; 235].

Лептин в основному продукується адипоцитами, і в фізіологічних умовах його рівень у сироватці крові тісно корелює з масою білої жирової клітковини і розглядається як прозапальний адипокін у хворих із надмірною вагою та ожирінням [154].

Лептин – це неглікозильований білок, масою 16кДа, що кодується геном *LEP* і здійснює свою дію, зв'язуючись із рецептором *LEPR*, що належить до суперсімейства цитокінових рецепторів класу I. Існує декілька ізоформ рецептора: розчинна ізоформа, ізоформи з короткими цитоплазматичними доменами та довга ізоформа, яка виявляється практично в усіх тканинах і є єдиною ізоформою, здатною трансдукувати сигнал лептину [153]. Подібно до інших цитокінових рецепторів класу I, довга форма *LEPR* передає через Янус-кіназу позаклітинні сигнали, активізуючи при цьому сигнальний шлях активації та регуляції експресії гена *LEP* [101]. Більшість типів імунних клітин експресують на своїй поверхні *LEPR*, що й забезпечує участь лептину в імунних реакціях [206].

На цей час, лептин розглядається як ключова ланка між нейроендокринною та імунною системою [60; 61]. Лептин діє на рівні головного мозку, як регулювальний фактор енергетичного гомеостазу, що викликає зниження потреби в харчуванні та підвищення витрат енергії шляхом

індукції анорексигенних факторів і пригнічення орексигенних факторів [212]. Його власний синтез регулюється переважно харчуванням і пов'язаними з ним гормонами і, крім того, залежить від енергетичного статусу, статевих гормонів (синтез гормону пригнічує тестостерон і підвищує естроген та прогестерон), широкого спектру медіаторів запалення [113]. Прозапальні цитокіни підвищують синтез лептину при гострому інфекційному процесі та сепсисі [45]. Таким чином, лептин регулюється широким спектром фізіологічних і патологічних процесів, включаючи судинну функцію [92], функцію клітинного розмноження [63], запалення та імунітет [65].

Крім метаболічно активної речовини, лептин на сьогодні розглядається як ключовий розчинний фактор, що бере участь у патогенезі ревматичних захворювань [108; 222]. Ожиріння, як патологія, що призвела до відкриття адипокінів, є фактором розвитку ОА [83]. Було продемонстровано, що ожиріння призводить до зростання поширеності ОА, особливо крупних суглобів, які несуть основне навантаження вагою таких, як колінні суглоби [256]. Проте той факт, що при ожирінні також підвищений ризик і ОА дрібних суглобів [112; 266], вказує на роль лептину, як можливого фактора прогресування цієї патології.

За останні роки проведено декілька досліджень, які демонструють причетність імунної системи до патофізіології ОА [131; 190; 216]. Незважаючи на те, що взаємодія між хрящом та імунними клітинами залишаються до кінця нез'ясованою, передбачається залученість імунної відповіді як клітинної, так і гуморальної до цього процесу. Дійсно, в тканині синовії при ОА були знайдені $CD4^{+}T$ – клітини в такій самій концентрації, як при ревматоїдному артриті [190], крім того, кількість Т-хелперів I типу (TH1) переважав рівень TH2 клітин майже в п'ять разів [131].

У цьому контексті прозапальні функції лептину розглядаються як потужний стимулятор імунних реакцій. Так, активація імунної відповіді є комплексним механізмом, що може бути залучений до ініціювання та прогресування запальних процесів. Деякі адипокіни можуть посилювати

вищезгадане запалення, і в цьому контексті модуляція вродженого імунітету лептином є встановленим фактом. Лептин може впливати на різні імунні клітини, зокрема, сприяти активації моноцитів (макрофагів) і природних кілерів (ПК), що посилює хемотаксис нейтрофілів, дегрануляцію базофілів тощо [269].

Уперше причетність лептину до активації ПК було встановлено у LEPR дефіцитних мишей із ожирінням, які демонстрували порушення їх активності [234]. Також було встановлено, що ПК експресують довгу форму LEPR [269]. Більше того, рівень LEPR був підвищеним у ПК клітинах у експериментальній моделі щурів із індукованим у них ожирінням, і введення лептину призвело до підвищення активності ПК [191]. У кістковому мозку LEPR-дефіцитних мишей популяція ПК клітин була зниженою за рахунок збільшення швидкості апоптозу, і введення рекомбінантної форми лептину підвищувало виживаність незрілих ПК у дикого типу мишей [161].

Незважаючи на це, існують суперечливі дані щодо лікування лептином *in vitro*. З одного боку, короткотермінове введення лептину до ПК клітин людини призводило до підвищення секреції інтерферону- γ (IFN- γ) і цитотоксичності [158; 259]. З іншого – довготермінове лікування лептином призводило до порушення функції ПК і зниження їх проліферації [259]. Інкубація ПК-92 клітинної лінії з рекомбінантним лептином високої концентрації (такої ж як при ожирінні) активувала метаболізм ПК-92 через 24 год., однак метаболічна активність знижувалась через 96 год. [156].

Розвиток лептинорезистентності при ожирінні широко визнається науковцями, зважаючи на можливість пояснити відсутність чутливості до нього при довготривалій експозиції. Відповідно показано що люди з ожирінням мають відносно нижчий рівень і функціонування ПК-клітин, щодо осіб із нормальною вагою [158]. Після втрати ваги рівень лептину плазми зменшувався і продукція IFN- γ ПК клітинами збільшувалася [133].

Незважаючи на те, що відсутність LEPR призводить до зменшення імунної функції ПК-клітин, вони зберігають і активізують свої ефекторні механізми за присутності лептину, тому ця регуляція потребує подальшого

вивчення *in vivo* для усунення розходжень у призначенні лептину.

Ці дані показують, що лептин необхідний для нормальної імунної функції ПК-клітин. Основними властивостями лептину в цьому контексті є здатність до збільшення імунної активності та клітинної проліферації і зниження апоптотичного рівня ПК-клітин.

Лептин був виділений із поліморфноядерних нейтрофілів [58], і варто зазначити, що ці клітини експресують лише коротку форму LEPR. У короткій формі LEPR відсутня більша частина внутрішньоклітинних доменів і її функціональна активність не є повністю зрозумілою. Однак передбачається можливість короткої форми сигналізувати через мітоген-активну протеїнкіназу, на відміну від використання Янус-кінази довгою формою LEPR [51].

Лептин виступає стимулятором медіаторів нейтрофілів за рахунок активації хемотаксису та оксидативних функцій [59]. У той самий час він може гальмувати хемотаксис нейтрофілів до класичних нейтрофільних хемоатрактантів за посередництвом вищезгаданих мітоген-активних протеїнкінази та янус-кінази [184]. Лептин також є «фактором виживання», що затримує апоптоз зрілих нейтрофілів *in vitro* [55]. Відповідно, рекомбінантний лептин в ізольованих нейтрофілах від здорових дітей демонструє анти-апоптичні ефекти *in vitro* через нуклеотидний фактор NF- κ B та мітоген-активні протеїнкінази типу 1 та 2, [227]. При цьому концентрація лептину (10 нг/мл) була вищою, ніж у хворих із ожирінням – ($31,3 \pm 24,1$ нг/мл). Відповідно до даних Камр та ін. [138], лептин у фізіологічній концентрації (1-100 нг/мл) не справляє впливу на нейтрофіли.

Незважаючи на те, що висока концентрація лептину індукує зміни у протеомах нейтрофілів, вона не впливає на їх хемотаксис. Також було показано, що популяція нейтрофілів була підвищена в експериментальній групі щурів із високим вмістом жирів у дієті, порівняно з контрольною групою [78], і нейтрофіли в осіб із ожирінням демонстрували підвищене вивільнення супероксидів і хемотаксичну міграцію [53].

Еозинофіли також експресують довгу та коротку форми LEPR на своїй

поверхні. Введення рекомбінантного лептину *in vitro* затримує апоптоз еозинофілів, покращуючи їх виживання, як і нейтрофілів [68]. Більше того, лептин здатний посилювати хемотаксичну міграцію еозинофілів [140], експресію на клітинній поверхні молекул адгезії та продукцію хемокинів і прозапальних цитокінів [258]. Подібні функції експресії LEPR спостерігаються і щодо базофілів [228].

Таким чином, лептин характеризується як потенційний активатор еозинофілів і базофілів за рахунок позитивного впливу на хемотаксис, виділення цитокінів і здатність до пролонгації життєвого циклу клітин.

Обидві форми LEPR (довга та коротка ізоформи) експресуються на макрофагах [200; 238]. Лептин сприяє активації і проліферації циркулювальних моноцитів, індукує виробництво прозапальних цитокінів моноцитами (IL-1 та IL-6), фактор некрозу пухлини (TNF) тощо), посилює явища оксидативного стресу та зрештою можуть посилювати хемотаксичну відповідь на подразник [66].

Незважаючи на потенційні хемоатрактивні властивості лептину, виявлені *in vitro*, суттєвої різниці між макрофагами мишей із експериментальним ожирінням і макрофагами мишей дикого виду, виявлено не було [115], що можна пояснити компенсаторними ефектами інших цитокінів (IL-1, TNF), які підвищені в особин із ожирінням і відсутні *in vitro*.

Окрім активації ключових прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , TNF, лептин підвищує секрецію резистину мононуклеарами [222; 237]. Автори зазначають, що лептин у концентрації 1 μ g/мл не впливає на секрецію IL-1 β , TNF моноцитами у морських свинок, але стимулює секрецію IL-8 цими ж клітинами [135].

Тол-подібні рецептори (TLR), функціонуючи на зовнішній мембрані моноцитів, опосередковують вроджені імунні реакції, які контролюють катаболізм хряща у відповідь на запалення [109]. Відповідно, під впливом лептину моноцити людини демонструють підвищену експресію TLR2 на своїй клітинній поверхні [132].

Встановлено, що в осіб із ожирінням жирова тканина інфільтрована макрофагами з особливими властивостями, ці макрофаги отримали назву «альтернативно активованих», так званий M2-фенотип, за рахунок здатності продукувати схему активації цитокінів.

Спроба вивчити роль лептину в цьому процесі була зроблена Asedo та ін. [32], які піддавали ці клітини впливу лептину і спостерігали появу маркерів фенотипу M2 на клітинній поверхні. Крім того, в цих клітинах лептин може посилювати сигнальний шлях за допомогою сAMP-гістон деацетилази 4 (HDAC4), пов'язаний зі зменшенням інтенсивності запалення в жировій тканині [168]. Також лептин може регулювати фенотип макрофагів непрямим шляхом за посередництвом тучних клітин [270].

Встановлено, що експресія лептину була мінімальною в тучних клітинах як людини, так і мишей експериментальної групи без ожиріння порівняно з такими з ожирінням [270]. Вищезазначений дефіцит лептину призводив до активації антизапальної відповіді з боку тучних клітин і зрештою зсоздавав фенотип макрофагів до M2.

Більше того, доведено, що зменшення кількості тучних клітин у мишей за відсутності лептину (knock-out) призводила до прогресування ожиріння та діабету, що свідчить про першочергову роль тучних клітин в опосередкованому ожирінням запаленні в тісному взаємозв'язку з лептином [270].

При ревматичних захворюваннях гіперлептинемія відіграє протизапальну роль у моделі колаген-антитіло індукованого артрити, де підвищений рівень IL-6 у відповідь на ліпополісахариду (LPS) пригнічується високим рівнем лептину моноцитів. Крім того, гіперлептинемія пригнічує IL-6-опосередковане прогресування запалення суглобів [196].

Встановлено, що два препарати з класу біологічної терапії, адаліумаб та устекінумаб, мають здатність покращувати експресію LEPR у моноцитах [249]. Із цих двох сполук, устекінумаб був єдиним, здатним збільшувати експресію лептину, демонструючи новий механізм дії цього біологічного препарату, що включає збільшення рівня лептину в макрофагах [249].

Подібно до впливу на моноцити, лептин діє як активатор та фактор «виживання» для дендритних клітин [249]. На LEPR-дефіцитному кістковому мозку експериментальної групи мишей продемонстровано низьку кількість дендритних клітин і пригнічення кінази АКТ-1 (RAC serine/threonine- protein kinase), що залучена до процесу регуляції проліферації росту і виживання клітин [155].

Також встановлено, що введення лептину захищає дендритні клітини людини від апоптозу, шляхом активації сигналізації NF-κB та активації АКТ-1 [176], покращує міграцію незрілих дендритних клітин [37; 177], їх хемотаксичну чутливість, що приводить їх до TH1-опосередкованої імунної відповіді [177].

На моделі LEPR-дефіцитних мишей показано зниження експресії маркерів дозрівання клітин, зниження вироблення прозапальних цитокінів і збільшення TGFβ1, порівняно з мишами дикого виду [186].

Отже, лептин може бути пов'язаний із дозріванням і міграцією дендритних клітин.

Уперше про залученість лептину до формування набутого імунітету повідомили Kimura та ін.; вони з'ясували, що в LEPR-дефіцитних мишей із ожирінням спостерігається атрофія тимуса та Т-клітинна лімфопенія [144]. З того часу численні дослідження проведені з вивчення впливу лептину на Т - та В-клітини.

Було продемонстровано, що Т-лімфоцити експресують на своїй поверхні довгу ізоформу LEPR [164], і цей рецептор є біологічно активним, оскільки лептин сприяв виробленню цитокінів із Т-клітин через янус-кіназний сигнальний шлях [217]. Встановлено, що лептин регулює Т-клітинну проліферацію та їх реактивність, інгібує проліферацію Т-клітин пам'яті, але її в наївних Т-лімфоцитах [74]. Крім того, лептин сприяє виробленню IFN-γ наївними та Т-клітинами пам'яті у дітей, що страждають на ожиріння, з генетично детермінованою відсутністю лептину [90].

Лептин також регулює поляризацію CD4 + Т клітин в TH1 і TH2 клітини.

Введення лептину *in vitro* до CD4 + Т клітин в умовах TH2 поляризації призвело до зменшення рівня IL-4, що продукується TH2 клітинами [43]. Лептин поляризує виробництво Т-хелперами цитокінів у напрямку прозапального фенотипу (TH1, який секретує IFN γ) швидше, ніж протизапального (TH2, який виділяє IL-4). Крім того, лептин був залучений до диференціації тимоцитів із подвійно позитивних (CD4 + CD8 +) клітин до CD4 + одиночно позитивних клітин [143].

Лептин також регулює CD4⁺ CD25⁺ регуляторну Т-клітинну проліферацію (Treg) [174]. Treg клітини є ключовими для контролю над неадекватними імунними реакціями, наявними при аутоімунних захворюваннях. У людей лептин негативно впливав на проліферацію клітин Treg [74].

Таким чином, вплив лептину на популяцію Т-клітин включає в себе різні процеси, спрямовані на підвищення імунної активності. Лептин може покращити диференціювання тимоцитів, проліферацію наївних Т-клітин і чутливість Т-клітин, а також поляризацію наївних Т-хелперних клітин до фенотипу TH1. Крім того, лептин зменшує Treg клітинну проліферацію за допомогою активації серин/треонінової протеїнкінази (mTOR), збільшуючи в той самий час клітинну проліферацію TH17, яка відіграє значиму роль у підтримці запалення [102; 264].

В-лімфоцити експресують довгу ізоформу LEPR на своїй поверхні, і це вказує на те, що лептин безпосередньо впливає на функцію В-клітини [57]. Дійсно, кількість клітин В-клітин периферичної крові була зниженою у мишей, що не мають LEPR [47].

На експериментальній моделі лептин-дефіцитних мишей із ожирінням показано на 70 % менше В-лімфоцитів, у порівнянні з мишами дикого типу без ожиріння, і після введення лептину спостерігали відновлення популяції В-клітин [64]. Встановлено, що лептин активує продукцію В-лімфоцитів за рахунок індукції секреції прозапальних цитокінів (таких як TNF і IL-6) та протизапального й імунорегуляторного цитокіну IL-10 [33]. Подібним чином

лептин активує В-клітини у людей старшого віку, індукуючи продукцію більшої кількості TNF, IL-6 та IL-10 порівняно з В-клітинами осіб молодого віку [114].

Лептин має здатність контролювати розвиток В-клітин згідно з повідомленнями Tanaka and co-workers [229]. Вони спостерігали зниження рівня pro-B, pre-B та незрілих В-клітин у кістковому мозку мишей, які голодують із низьким рівнем лептину. Введення лептину у шлуночки головного мозку призводило до відновлення рівня В-клітин у мишей, які голодують, що свідчить про роль лептину в цьому процесі [229].

Роль лептину у патофізіології ОА є безсумнівною [223]. Достеменно доведено, що концентрація лептину в сироватці крові корелює зі ступенем ожиріння, при цьому, діючи синергічно з IL-1, зумовлює підвищення продукції оксиду азоту та стимулює продукцію матриксних металопротеїназ (ММП-3, ММП-9, ММП-13), що мають агресивний і деструктивний вплив на хрящ [113; 223; 232].

Встановлено, що концентрація лептину в синовіальній рідині хворих на ОА значно вища, порівняно з групою контролю, що може бути наслідком підвищеної проникності судин у зміненому внаслідок запального процесу суглобі. Крім того, доведено, що концентрація лептину тісно корелювала з радіографічною тяжкістю ОА, що може слугувати ефективним маркером ОА [150].

Дослідження концентрації лептину в різних видах тканин дозволило з'ясувати, що вона є різною у таких тканинах ураженого суглоба, як хрящ, остеофіти, синовіальна мембрана тощо, і саме тканини остеофітів демонстрували найвищу концентрацію лептину, що дозволило стверджувати, що саме вони є джерелом продукції лептину та тригерним фактором в каскаді запальних реакцій [232].

Крім того, лептин був значно експресований у волокнистій мезенхімальній тканині верхньої зони остеофітів, де послідовний процес диференціювання плюрипотентних клітин може призвести до формування

нових хрящових відростків, які зрештою піддаються оссифікації [34; 71;123].

Незважаючи на вищенаведені переконливі дані щодо прозапального характеру лептину, наразі широко дискутується і його можлива протекторна роль, адже введення ендогенного лептину в експериментальному дослідженні на щурах підвищує продукцію інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) та ТФР- β хондроцитами колінного суглобу, демонструючи тим самим, що високі рівні лептину можуть здійснювати протекцію хряща [80].

Стимулювальний ефект лептину на хрящовий анаболізм підтверджений також нещодавніми дослідженнями, які показують, що лептин сприяє зростанню кісткової маси, впливаючи безпосередньо на остеобласти і розглядається його роль як нового гормонального регулятора кісткового росту [225; 255].

Подібна анаболічна відповідь остеобластів і хондроцитів на лептин є прогнозованою, адже обидва типи клітин походять від єдиного мезенхімального прекурсора і можуть мати спільні механізми, відповідальні за розвиток позаклітинного матриксу [172].

Високі рівні ІФР-1 і ТФР- β , що виявлені в синовіальній рідині хворих із ОА [220; 230], підвищений їх синтез остеоартрозним людським хрящем [181; 185], що підтверджено на експериментальних моделях [62; 219], вказують на можливі репаративні процеси в хрящі при ОА [106; 111].

Однак, крім захисної функції, вони можуть бути тригерами дегенеративних змін сполучної тканини. Надмірний і тривалий вплив ТФР- β призводить до розвитку ОА змін у експериментальній моделі щурів [127; 244].

Зокрема, літературні дані вказують на участь факторів росту у формуванні остеофітів при ОА, що є патогномонічною рисою цієї патології. ТФР- β та ІФР-1 були виявлені безпосередньо в остеофітах [180; 197; 239], а повторні введення чи надмірна експресія ТФР- β у мишей з ОА колінних суглобів призводила до прогресування остеофітозу [41; 244]. Завдяки такому подвійному ефекту факторів росту на хрящ досить цікавим є ідентифікація агентів, які можуть модулювати їх продукцію, і, оскільки лептин сприяє

експресії ІФР-1 та ТФР- β на рівні мРНК та білка, він може бути їх основним регулятором і відігравати ключову позицію в патогенезі ОА.

1.2. Генетичні аспекти остеоартрозу

Можлива генетична основа ОА була вперше визнана в 1940-х роках. Переважна більшість подальших досліджень базувались на дослідженні близнюків та сімейного анамнезу, які виявили високий індекс успадкування захворювання (0,39 – 0,65 серед близнюків) незалежно від інших факторів ризику або демографічних особливостей [254; 265].

Було показано, що частота ОА в родинах хворих у 2 рази вища, ніж у всій популяції [12; 254]. Генеалогічним маркером ризику виникнення ОА в осіб із сімейною гіпермобільністю суглобів є наявність ОА у родичів усіх рівнів спорідненості по жіночій лінії. У пацієнтів із гіпермобільністю суглобів, дебютом суглобового болю у віці до 38 років і наявністю чотирьох і більше тестів синдрому Паганіні ризик розвитку ОА становить 100 %. У хворих із дебютом суглобового болю у віці 38 років і більше, наявністю двох і більше тестів синдрому Паганіні ризик розвитку ОА становить 69,6 % [2].

Дослідження близнюків і сімейних історій продемонстрували специфічні відмінності в локалізаціях успадкування ОА [169]. За результатами аналізу численних епідеміологічних і сімейно-кластерних досліджень оцінка внеску спадкових чинників у ризик розвитку захворювання становить 40 % для ОА колінних суглобів, 60 % для ОА кульшового суглоба, 65 % для ОА кистей рук і 70 % для ОА хребта [94; 254]. При цьому епідеміологічні дослідження вказують на неменделівський характер успадкування ОА [165].

Більшість авторів зазначають, що для ОА характерне багатфакторне успадкування, наголошують на необхідності вивчення генетичних зв'язків для виявлення хромосомних місць, що залучені у патогенез захворювання. Хоча сімейні й епідеміологічні дослідження постійно вказують на важливий генетичний внесок у розвиток ОА, окремі генетичні варіанти, виявлені на

сьогодні, мали лише незначні ефекти, що вказує на складну полігенну природу ОА, коли спостерігається взаємодія багатьох генетичних дефектів, а важкість захворювання визначається кількістю і важкістю дефектів генів [265]. Так, у дослідженнях Valdes та ін. [240] було показано, що саме адитивний ефект варіантів ряду генів кандидатів є предиктором ризику розвитку ОА колінних суглобів як для жінок (ВШ = 8,68, 95 % ДІ: 5,20 – 14,49, $p < 0,0001$), так і для чоловіків (ВШ = 5,06, 95 % ДІ: 3,10 – 8,27, $p < 0,0001$).

Важливим є визначення особливостей взаємодії генетичних чинників і факторів довкілля в етіології ОА колінних суглобів. Виявлений взаємозв'язок між палінням і сімейним анамнезом ОА. У хворих на ОА осіб, у яких хоча б один із батьків мав ОА колінного суглоба, була виявлена асоціація паління з прогресувальним розвитком дефектів колінного суглоба та його втратою [77]. Вплив генетичних чинників ОА може мати етнічні особливості та гендерно-специфічний характер дії, який ймовірно, модулюється гормональними, локальними біомеханічними факторами та факторами впливу зовнішнього середовища, що мають диференційний вплив у осіб різної статі. В цілому, жінки частіше хворіють, ніж чоловіки [241].

За результатами досліджень, на основі повногеномного пошуку асоціацій (Genome-Wide Association Studies) було виявлено зв'язок між 12 хромосомами (1, 2, 4, 6, 7, 9, 11-13, 16, 19 і X) та розвитком ОА, що свідчить про складність успадкування цього захворювання [94; 166; 254; 265]. Сильний зв'язок був виявлений між хромосомною ділянкою 2q13-32 і специфічними фенотипами ОА. Ця ділянка включає кластер гена IL-1, FRZB білка, структурного білка матриксу хряща (MATN3) [201]. На хромосомах 6 і 16 були виявлені локуси, пов'язані з розвитком ОА кульшового суглоба та кистей рук [134].

Основні локуси асоціації знаходилися в інтервалі 6p12.3-q13 та 16p12.3-p12.1. Деякі з маркерів, які показали схильність до розвитку ОА, знаходились у локусах близьких до розташування гена колагену альфа 1 типу IX (COL9A1), гена кісткового морфогенетичного білка 5 (BMP5) та IL-4R [265]. Ділянка

схильності до ОА, ідентифікована на хромосомах 3 й 11, містить гени DVWA (3p24,3) та LRP5 (11q12-13) [182].

З ризиком розвитку ОА колінних суглобів (а також кистей рук і кульшового суглоба) були пов'язані ділянки хромосоми 7 (7q34-7q36.3, 7p15-7p21, 7q22) та 4 (4q35) [87]. Найбільш асоційованими з ОА можуть бути такі хромосомні локуси: 1p, 2p, 7p, 11q та 16p [94; 117]. Виявлені на основі повногеномного пошуку асоціацій зв'язки є відправною точкою для звуження інтервалу зчеплення та більш точної цільової ідентифікації потенційних генів-кандидатів ризику розвитку ОА.

Виявлені гени-кандидати, для яких була показана асоціація їх поліморфних варіантів із ризиком розвитку ОА різних типів можна умовно розділити на декілька груп відповідно до функціонального значення їх продуктів. Більшість відомих на сьогодні досліджень були зосереджені на таких групах генів, як: структурні гени позаклітинного матриксу хряща та хрящової тканини; гени, пов'язані зі щільністю кісток; гени, пов'язані з внутрішньоклітинними сигнальними шляхами хондроцитів (та ширше – генів, що пов'язані з трансдукцією клітинних сигналів), транскрипційні фактори; гени прозапальних цитокінів.

Для першої групи було показано зв'язок ОА з поліморфізмом генів колагену та *cross-linking* ферментів (*COL1A1*, *COL2A1*, *COL9A3*, *COL11A1*, *PLOD2*, *LOX*, *TIMP1*), генів білків матриксу хрящової тканини (*CRTM*) [167; 236]. Для другої – з поліморфізмом генів рецептора вітаміну D (*VDR*) і рецептора естрогену-альфа (*ESR1*) [94]. Для третьої – з поліморфізмом генів *GDF 5*, *BMP5*, *FRZB*, *IL-4Rα* [94; 267].

Серед генів, продукти яких залучені до розвитку процесів запалення, асоціація з ризиком розвитку ОА була показана для генів *IL-1*, *IL-10*, *TGFB1*, *IL-6*, *TNFα* [94; 265]. При цьому показано залучення деяких генів-кандидатів одночасно в патогенез різних форм ОА: *ASPN*, *FRZB* і *GDF5* (ОА кульшового та колінних суглобів), *IL-1* (ОА кульшового та колінних суглобів і суглобів кистей рук), декількох генів-кандидатів до розвитку тієї чи іншої форми ОА:

ASPN, FRZB, GDF5, DVWA, ESR1, COL2A1 (ОА колінних суглобів). Деякі з цих асоціацій (*FRZB* і *GDF5*) також були показані одночасно для різних популяцій, деякі мають етнічні особливості [265].

Те, що більшість досліджень з виявлення можливих генів-кандидатів ризику розвитку ОА були спрямовані на вищевказані групи генів, обумовлено, з одного боку, результатами аналізу результатів повногеномного пошуку асоціацій, з іншого – тим, що саме вони залучені до основних метаболічних шляхів патогенезу ОА. У зв'язку з цим слід зазначити, що, незважаючи на широкий спектр факторів ризику ОА, останнім часом все частіше цю мультифакторіальну патологію розглядають у контексті метаболічних захворювань [31].

У розвитку ОА ключову роль відіграють порушення метаболізму хряща та позаклітинного матриксу хряща, запалення (як загальне, так і локальне) і зміни субхондральної кістки, які в результаті призводять до анормального ремоделювання суглобових тканин. Ці патологічні процеси згодом формують метаболічну, а пізніше й функціональну дисфункцію всіх суглобових структур із розвитком типової клінічної картини й однотипних патобіохімічних змін.

Хронічний запальний процес у синовіальній оболонці сприяє зміні метаболізму хондроцитів і порушенню балансу між анаболічними і катаболічними процесами з переважанням останніх [6; 48]. Разом із тим, морфогенез і функціонування структур хряща в світлі зазначених метаболічних процесів генетично детерміновані, що й обумовлює актуальність дослідження молекулярно-генетичних механізмів, задіяних у патогенезі ОА.

Серед інших факторів ризику ОА, як зазначали вище, є ожиріння, гендерні відмінності та вік. При цьому роль маси тіла в патогенезі ОА, яка раніше вважалась єдиним фактором в асоціації між ожирінням і ОА (як біомеханічного фактора), піддається переоцінці, оскільки внесок ожиріння в дегенеративні процеси хряща стає все більш зрозумілим [48; 82].

Як зазначали вище (розділ 1.1), на сьогодні все більше зрозуміло, що лептин відіграє ключову роль у патофізіології ОА, беручи участь у регуляції

росту й обміну кісткової тканини [126]. Трансдукція сигналів лептину є складною та обумовлена запуском цілого ряду внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, пов'язаних із синтезом антизапальних і протизапальних цитокінів, матриксних металопротеїназ [72].

Порушення обміну лептину розглядається як потенційний системний чинник, пов'язаний із ожирінням, який може ініціювати зсув балансу метаболічних внутрішньосуглобових процесів до запалення та процесів деградації хряща [183]. Синтез лептину, поряд із іншими факторами, регулюється також і статевими гормонами (спостерігається підвищена експресія лептину при дії естрогенів і пригнічення під впливом тестостерону) та має вікові особливості [70].

Отже, лептин можна розглядати як одну з ключових ланок метаболічних взаємозв'язків між такими основними чинниками патогенезу ОА, як порушення обміну кісткової та хрящової тканини, процесами запалення, гендерними відмінностями та віком.

Існують чіткі дані значення спадковості в обміні лептину. Коефіцієнт успадкування концентрації лептину в сироватці крові становить 0,38 [96]. Проте роль генетичних механізмів порушення обміну лептину в патогенезі ОА залишається майже не дослідженою.

Біологічна дія лептину проявляється через зв'язування з його рецепторами. Лептин взаємодіє з 6 типами рецепторів (LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRd, LEPRe, LEPRf), які кодуються одним геном – *LEPR*. Рецептори лептину знаходяться в різних органах: легенях, нирках, печінці, підшлунковій залозі, надниркових залозах, яєчниках, гемопоетичних клітинах, скелетних м'язах. Встановлено, що остеобласти та хондроцити також здатні синтезувати й секретувати лептин і його рецептори. Це є ще одним підтвердженням, що лептин виступає не тільки як фактор насичення, його функції ширші.

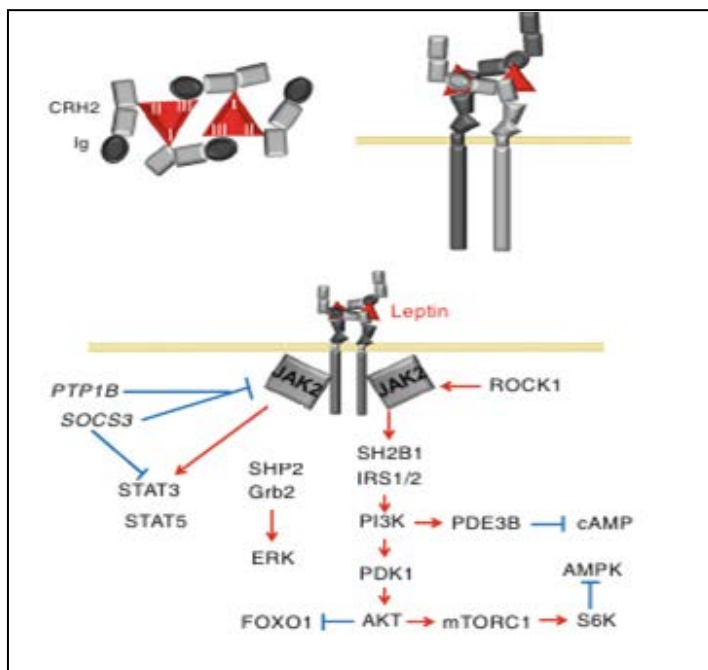
Ген рецептора лептину *LEPR* локалізується на короткому плечі 1 хромосоми (1p31) і належить до родини цитокінових рецепторів, маючи дуже високу гомологію з рецептором інтерлейкіну-6 [72].

Усі ізоформи мають однаковий N-термінальний позаклітинний білок, який зв'язується з лептином [72]. Одні від одних ізоформи відрізняються C - термінальним внутрішньоклітинним білком і можуть бути розділені на 3 категорії: короткі ізоформи (LEPRa, LEPRc, LEPRd, LEPRf), довгі (LEPRb) і секреторні (LEPRc) [189].

Встановлено, що LEPRb – єдиний рецептор, що складається з 300 амінокислотних залишків, який передає сигнал від лептину до гіпоталамусу. Функція коротких форм лептинових рецепторів поки недостатньо вивчена, є припущення, що короткі форми беруть участь у транспорті лептину [72].

Лептин, зв'язуючись із LEPRb, призводить до активації декількох шляхів передачі сигналу (рис. 1.1).

Незважаючи на те, що лептин є негативним регулятором ожиріння, показано, що в осіб із підвищеною масою тіла та при ОА концентрація лептину є підвищеною. Причиною такого парадоксального ефекту може бути формування лептинорезистентності [72].



→ позитивний шлях регуляції → негативний шлях регуляції

Рис. 1.1. Сигнальні шляхи лептину [72].

Її чинниками можуть бути порушення транспорту лептину та передачі сигналу від лептину до рецепторів [28]. Показано, що порушення функціональної активності рецептора LEPRb може призводити до надмірної експресії MMP-1, MMP-3, NO та прозапального цитокіну IL-6 [253], які відіграють значну роль у патогенезі ОА [30].

Описано понад 5 мутацій гена *LEPR*, з яких найбільш досліджуваною є заміна аденіну на гуанін у 668 положенні (A668G, *rs1137101*), що призводить до заміни глутаміну на аргінін у 223 позиції в білку LEPRb (*Gln223Arg*, Q223R). За даними різних авторів, поширеність алеля *Arg* в європейських популяціях становить від 32 % до 58 % [117].

Більшість досліджень поліморфізму гена *LEPR rs1137101* присвячені аналізу його зв'язку з ожирінням і метаболічним синдромом. Результати досліджень, присвячених вивченню поліморфізму *Gln223Arg* гена рецептора лептину з різними компонентами метаболічного синдрому суперечливі. Так, було показано взаємозв'язок між носійством алеля *Arg* і абдомінальним ожирінням [246], гіперглікемією [67] і гіперінсулінемією, дисліпідемією, підвищенням артеріального тиску [67; 246], підвищенням рівня лептину [67].

І низці інших досліджень не виявлено взаємозв'язку досліджуваного поліморфізму з ожирінням [67]. За результатами проведеного метааналізу не було виявлено взаємозв'язку поліморфізму *Gln223Arg* з ІМТ, окружністю талії і ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу [120]. Однак, у праці Gottlieb та ін. було виявлено більш високий ризик розвитку метаболічного синдрому у носіїв *Gln223Gln* і *Gln223Arg* генотипів [110], а під час вивчення поліморфізму цього гена у жителів Тихоокеанських островів показаний «протективний» ефект алеля *Arg* щодо ризику розвитку ожиріння [103].

Незважаючи на ключову роль лептину в розвитку ОА, а також на виявлений у багатьох дослідженнях зв'язок метаболічного синдрому і ожиріння з ОА колінних суглобів [260], дослідження, присвячені ролі поліморфізму гена *LEPR rs1137101* щодо розвитку як ОА колінних суглобів, так і ОА в цілому, практично відсутні. Такі дослідження на сьогодні проведені лише в популяціях

Фінляндії та Китаю. У праці Hämäläinen та ін. [118] було показано підвищений ризик розвитку ОА суглобів рук у жінок, гомозиготних за варіантним алелем *rs1137101* гена *LEPR*. Yang та ін. зазначають, що поліморфізм *rs1137101* корелює з ОА колінних суглобів у загальній групі чоловіків і жінок [261].

1.3. Сучасні підходи до менеджменту хворих на остеоартроз

Згідно з сучасними рекомендаціями, парадигмою успішного лікування ОА є сприйняття його як складного захворювання з декількома клінічними фенотипами, що вимагають персоніфікованого підходу до лікування; терапія з урахуванням коморбідності та використанням біомаркерів, у тому числі і для оцінки ефективності лікування.

Згідно з рекомендаціями останніх років [93; 122; 178], основу лікування становить органічне поєднання немедикаментозної та медикаментозної терапії у співвідношенні 50:50. Не викликає жодного сумніву положення, що «ядром» лікування є немедикаментозне лікування для всіх пацієнтів: доступ до інформації та освіти, зменшення маси тіла при надмірній масі, програма фізичних вправ.

Достеменно доведено, що адекватна фізична активність забезпечує позитивний вплив на біль і функціонування хворих із ОА колінних суглобів [93], незважаючи на те, що оптимальне фізичне навантаження та швидкість/інтенсивність фізичного навантаження досі залишаються нез'ясованими [99].

Науковцями встановлено зниження сили м'язів нижніх кінцівок, особливо m. Quadriceps, при ОА колінних суглобів [193].

Зниження м'язової сили може, з одного боку, бути наслідком болю в суглобах, що призводить до їх атрофії та слабкості [129], а з іншого – зниження моторної та сенсорної функції m. Quadriceps призводить до прогресування ОА колінних суглобів [149].

Нечисленні попередні дослідження виявили, що зниження сили м'язів у

хворих із ОА може бути зворотним завдяки регулярному тренуванню [187]. Літературні дані свідчать про сповільнення прогресування м'язової слабкості та покращення функціональних властивостей м'язів при ОА за допомогою різних вправ, у тому числі з використанням вправ спротиву [179]. Отож, метою фізичного навантаження у хворих із ОА є підвищення м'язової сили і, як наслідок, мобільності та якості життя [203].

Однак, незважаючи на однастайність позиції науковців щодо доцільності фізичного навантаження, чітка комплексна програма фізичної реабілітації хворих на ОА колінних суглобів на даний час відсутня.

Так, існують дані щодо ефективності ізокінетичного фізичного тренування м'язів у хворих на ОА колінних суглобів із достовірним зменшенням больового синдрому, депресії, збільшенням сили м'язів, що проявилась збільшенням дистанції ходьби та, відповідно, якості життя [35], причому додавання до фізичних вправ фізіотерапевтичних процедур не виявило переваги.

Deyle та ін. встановили, що пацієнти з ОА колінних суглобів, які брали участь у 8-тижневих заняттях із розтягування та зміцнення м'язів ноги, суттєво покращили швидкість ходьби згідно з 6-хвилинним тестом ходьби [76]. Згідно з даними O'Reilly та ін., 6-місячні щоденні низькоінтенсивні тренування м'язів знижували біль під час ходьби та підйому по сходах від 19 % до 21 %, особливо у пацієнтів із ОА колінних суглобів [199].

За даними Petrella, van Baar та ін., які провели аналіз 33 досліджень щодо впливу фізичних навантажень при ОА, достеменно з'ясовано, що фізичне тренування м'язів має вплив від малої до помірної інтенсивності на больовий синдром і значно покращує показники функціонування (денна рухова активність, тощо) [204; 243]. Варто зазначити що, позитивний вплив стосується як ізометричних, так і динамічних фізичних тренувань [173].

При проведенні порівняльного дослідження 16-тижневого курсу ізометричного тренування з аналогічним за тривалістю курсом динамічного тренування м'язів у пацієнтів із ОА колінних суглобів за участі 102 хворих (32 в

групі ізометричного тренування, 35 – у групі динамічного, 35 – група контролю (хворі на ОА без тренування)), встановлено, що в обох тренувальних групах відмічалось покращення функціональної активності та зниження болю в колінних суглобах ($p < 0,05$). При цьому достовірної відмінності у таких показниках в обох групах встановлено не було [209].

Варто відзначити, що особливістю ізометричного м'язового опору є те, що тренування відбувається на певних, дискретних ділянках суглоба і має деяку обмеженість у функціональних можливостях [97], втім перевагою є те, що воно дозволяє проводити тренування навіть у випадку значного обмеження руху в суглобі, що зазвичай має місце на пізніх етапах розвитку ОА за умов формування контрактур.

У свою чергу, динамічні вправи для тренування м'язів достовірно корелюють із покращенням м'язової сили коліна [170], нервово-м'язової активності [116] та функціонального статусу [86], однак, незважаючи на позитивний вплив динамічних фізичних навантажень, активні рухи в суглобах часто призводять до посилення болю у пацієнтів з ОА.

Отже, вибір типу тренувань має розглядатись індивідуально в кожному конкретному випадку.

Runhaar та ін., проаналізували 94 дослідження, в яких вивчалась роль фізичного тренування у менеджменті ОА колінних суглобів з метою ідентифікувати можливий механізм позитивного впливу. Вважається, що такі фізіологічні чинники, як сила м'язів [40], пропріоцепція [245], вивільнення цитокінів [91] та стабільність суглобів [146] під впливом фізичного навантаження чинять у сукупності позитивний вплив, однак даних про їх взаємодію недостатньо [214].

Збільшення м'язової сили є високо потенційним посередником у зв'язку між фізичним навантаженням і симптоматичним покращенням у пацієнтів із ОА. Однак, незважаючи на велику кількість проведених досліджень, лише два з них [98; 224] вказують на наявність достовірних кореляційних зв'язків між силою m. Quadriceps та зміною індексу WOMAC ($r = 0,45$, $p = 0,005$). Виявлено

кілька потенційних механізмів, завдяки яким покращення м'язової сили може впливати на симптоми ОА. До них відносять підвищення якості хрящів за рахунок дозованого навантаження суглобів, зменшення перенавантаження хряща за рахунок вдосконаленої біомеханіки, посилення амортизації та поліпшення стану суглобів. Проте для всіх цих механізмів наявні лише обмежені докази щодо прямого впливу на біль та/або функцію у пацієнтів з ОА [44].

Недостатньо даних також щодо впливу фізичних вправ різних типів інтенсивності на відновлення м'язової сили при ОА. Juhl та ін. провели системний огляд і метааналіз рандомізованих клінічних досліджень з метою ідентифікації оптимальної програми фізичних вправ, а саме – визначити тип занять, тривалість програми, індивідуальну тривалість кожного заняття та кількість занять на тиждень тощо.

Авторами було проаналізовано 48 трайлів і встановлено, що більш ефективними були однотипові фізичні вправи (single-type exercise), ніж комплексні фізичні тренування. У той же час не було встановлено закономірності в інтенсивності і тривалості індивідуальних занять. Також автори з'ясували, що вправи на зміцнення сили чотирьохголового м'яза з повторенням їх як мінімум тричі на тиждень виявились найефективнішими щодо зменшення больового синдрому [137].

Крім того, встановлено, що проста програма домашніх вправ для m. Quadriceps ефективна не тільки для зменшення болю, але й для зниження прогресування інвалідності [199].

Незважаючи на переконливі докази позитивного впливу фізичних навантажень на клінічну маніфестацію та перебіг ОА, механізми реалізації цього впливу залишаються далекими від з'ясування. Обговорюється роль зниження маси тіла, переросподілу компонентів маси тіла між жировим і м'язовим на користь м'язового, як основних чинників позитивної дії фізичного навантаження [40; 214].

Водночас біохімічні механізми впливу на хрящ цих факторів до кінця не

зрозумілі. Одним із претендентів на посередника між фізичним навантаженням і станом хряща може виступати лептин, який дотичний як до регуляції жирового обміну, так і до метаболізму хряща.

Нещодавні дослідження дозволяють припустити, що рівень лептину реагує на низький рівень вуглеводів і енергії, що свідчить про взаємозв'язок між споживанням енергії та зберіганням [121], тому певну цікавість становить вплив фізичної активності на концентрацію лептину в сироватці крові [79].

Встановлено, що концентрація лептину не змінюється після одноразового фізичного навантаження (60 хв.) або навантаження, при якому витрати енергії нижче від 800 ккал. Рівень лептину знижується після тривалого тренування (> 60 хв.), що стимулює вивільнення вільних жирних кислот, або після тренувань, при яких спожита енергія становить 800 чи більше ккал [192].

Короткострокові фізичні навантаження (<12 тижнів) призводять до зниження рівня лептину лише через 2 тижні лижних тренувань у добре тренуваних здорових чоловіків [84], та після 4 тижнів пішохідних навантажень у пацієнтів із ожирінням [218].

За іншими даними, незважаючи на значне зниження маси жиру та рівня вільного тестостерону, рівень концентрації лептину в сироватці суттєво не змінювався через 6-тижнів тренувань [39]. Також існують дані щодо оцінки лептину сироватки крові у 13 спортсменів-бігунів до та після 8-денного тренувального збору – достовірної відмінності виявлено не було [130].

Отже, автори дійшли висновку, що зміна рівня лептину в крові не залежить від змін кортизолу, вмісту тестостерону та вмісту жиру у висококваліфікованих чоловіків-спортсменів у стані синдрому перевтоми.

За іншими даними, 24-годинний сироватковий лептин після одиночного фізичного навантаження знижувався у хворих на цукровий діабет, однак при цьому не проводилось вимірювання енергетичних витрат, але існують спекуляції щодо того, чи було заняття достатньо стресовим, щоб відтворити реальну реакцію лептину [139].

Можливим поясненням відсутності достовірного зниження рівня лептину

після одиночного комплексу фізичних вправ є недавні висновки про те, що внутрішньоклітинні продукти метаболізму глюкози (гексозаміни), які стимулюють експресію мРНК лептину [147], також збільшують рівень глюкози після тренування, що знижує ефект фізичного навантаження на рівень лептину.

Таким чином, значне достовірне підвищення вмісту глюкози в крові після фізичного навантаження (на 15 %) може пояснити відсутність ефекту гострого фізичного навантаження на рівень лептину.

Іншим можливим поясненням відсутності зниження рівня лептину в сироватці після одиночного фізичного навантаження є теорія відстрочених реакцій лептину після фізичної активності. Існують повідомлення про відстрочене зниження рівня лептину через 24 та/або 48 годин після тренування [85].

На відміну від фізичного навантаження легкої та середньої інтенсивності, вправи інтенсивні є потужним неоксидативним стимулом, який створює диференціальні нейронні, метаболічні та нейроендокринні реакції, що викликають збільшення рівнів лактату, глюкагону, кортизолу та гормону росту і можуть індукувати підвищене постфізичне споживання кисню та симпатoadреналову активацію в порівнянні з середньою інтенсивністю аеробним фізичним навантаженням [56]. Отже, тривалі фізичні тренування пов'язані зі зниженням рівня лептину в плазмі та чутливості до інсуліну [218].

При проведенні порівняльного дослідження щодо ефективності фізичних вправ і фізичних вправ у поєднанні з глюкозамін сульфатом упродовж 12 тижнів було встановлено значне поліпшення щодо болю, м'язової сили та рівня лептину. При цьому варто зазначити, що достовірної різниці між обома групами виявлено не було [81]. Ці дані вказують на ефективність фізичних вправ щодо полегшення симптомів ОА та позитивний терапевтичний ефект щодо структурних змін.

Зменшення рівня лептину в сироватці крові може бути одним із механізмів покращення хрящового обміну та, як наслідок, зменшення симптоматики та покращення якості життя [20].

Таким чином, подальше вивчення механізмів впливу фізичного навантаження на патогенетичні ланки при ОА, розробка адекватних фізичних вправ і програм для пацієнтів із ОА є пріоритетним завданням задля покращення функціонального стану та якості життя цієї категорії населення.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І ЛІКУВАННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих на остеоартроз

Обстежено 104 жінки, хворих на ОА колінних суглобів, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова (табл. 2.1).

Вік обстежуваних хворих на ОА коливався від 30 до 76 років (середній вік – $57,60 \pm 11,69$ років). Більшість обстежених хворих, а саме 32 % мали тривалість захворювання від 6 до 10 років, близько 51 % – ≤ 5 та майже 17 % хворих були з тривалістю захворювання більше ніж 10 років, при цьому середня тривалість захворювання на ОА становила $7,14 \pm 4,88$ років (рис. 2.1).

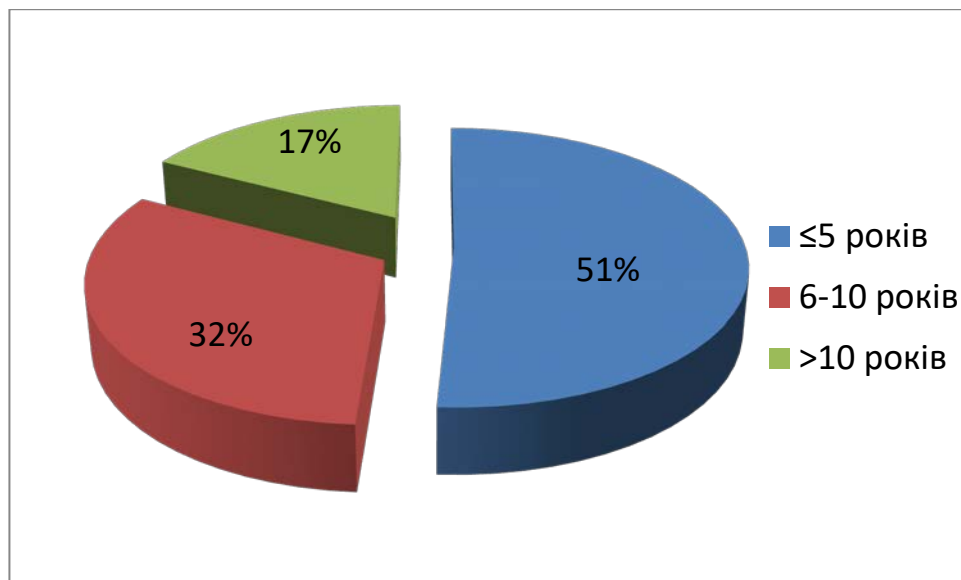


Рис. 2.1. Розподіл хворих із остеоартрозом згідно з тривалістю захворювання в роках ($n = 104$).

У дослідження не було включено хворих із моноостеоартрозом, при цьому олігоостеоартроз (олігоОА) був виявлений у 70 жінок і у 34 – поліостеоартроз (поліОА) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Клініко-демографічна характеристика хворих із остеоартрозом

Характеристика	Параметри	Кількість хворих (n)	% (M±m _p)
Стать	жінки	104	100
Вік (роки)	25 – 44	13	12,5±3,25
	45 – 60	46	44,23±4,87
	61 – 75	39	37,5±4,75
	76	6	5,77±2,29
Тривалість захворювання (роки)	≤5	53	50,96±4,90
	6 – 10	33	31,73±4,56
	>10	18	17,31±3,71
Клінічна форма	моноостеоартроз	0	0
	олігоОА	70	67,31±4,60
	поліОА	34	32,69±4,60
РС	I	23	22,12±4,07
	II	58	55,76±4,87
	III	23	22,12±4,07
	IV	0	0
Порушення функції суглобів	I	24	23,08±4,13
	II	77	74,04±4,30
	III	3	2,88±1,64
ІМТ (кг/м ²)	18,5 – 24,9	10	9,62±2,89
	25 – 29,9	33	31,73±4,56
	30 – 34,9	34	32,69±4,60
	35 – 39,9	19	18,27±3,79
	≥40	8	7,69±2,61

При олігоОА середня тривалість захворювання становила $6,59 \pm 4,33$ років, а при поліОА – $7,69 \pm 5,43$ років, втім різниця не є достовірною ($p = 0,26$). Варто зазначити, що при детальному аналізі достовірних відмінностей щодо тривалості захворювання відносно клінічної форми в обстежуваних хворих виявлено не було (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Тривалість захворювання відносно клінічних форм остеоартрозу

Тривалість ОА	Клінічна форма, n (%)		p*
	олігоОА	поліОА	
≤5 років	41 (58,57)	12 (35,29)	0,085
6-10 років	19 (27,14)	14 (41,18)	
>10 років	10 (14,29)	8 (23,53)	

Примітка.* – точний критерій Фішера.

Серед обстежених нами хворих переважали особи з II РС, а саме – 58 жінок (55,76 %). Під час вивчення відмінностей у тривалості ОА відносно РС достовірності не виявлено (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Тривалість остеоартрозу відносно рентгенологічної стадії захворювання

Тривалість ОА	РС, n (%)			p*
	I	II	III	
≤5 років	13 (56,52)	30 (51,72)	10 (43,48)	0,074
6-10 років	10 (43,48)	16 (27,59)	7 (30,43)	
>10 років	0 (0)	12 (20,69)	6 (26,09)	

Примітка. * – точний критерій Фішера.

Однак виявлена тенденція дала підстави для більш детального аналізу. Дійсно, у хворих на ОА з I РС середня тривалість захворювання становила

5,28±2,99 років, при II – 7,11±5,20 років та при III – 8,20 ±4,52 років, відповідно. Згідно з ранговим тестом Крускала-Уолліса, показник достовірності становить $p = 0,097$, що відображає лише тенденцію до рентгенологічного прогресування ОА з часом. У той же час, нами встановлена достовірна відмінність, щодо тривалості ОА між I та III РС ($p = 0,013$), що відображає загальновизнані постулати в перебігу ОА.

Характеристика обстежених хворих за ІМТ виявила, що лише 10 пацієнтів, що становить 9,6 %, мали нормальну масу тіла, а у більшій частині спостерігалась надмірна маса або ожиріння того чи іншого ступеня. Крім того, при порівнянні ІМТ у хворих на ОА та осіб групи контролю виявлено достовірні відмінності. Так, у групі жінок із ОА ($n = 104$) ІМТ становив $31,63 \pm 5,69$ кг/м², а в групі контролю ($n = 62$) – $26,79 \pm 3,33$ кг/м² ($p < 0,001$).

При зіставленні ІМТ залежно від клінічної форми достовірних відмінностей не виявлено. У хворих на олігоОА ($n = 70$) середній ІМТ становив $31,60 \pm 5,41$ кг/м² та при поліОА ($n = 34$) – $31,70 \pm 6,30$ кг/м² ($p = 0,93$).

При порівнянні ІМТ відносно РС також достовірних відмінностей виявлено не було ($p = 0,26$) (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Індекс маси тіла у хворих на остеоартроз залежно від рентгенологічної стадії

ІМТ (кг/м ²)	РС, n (%)			p*
	I	II	III	
18,5 – 24,9	1 (4,35)	4 (6,9)	5 (21,74)	0,26
25 – 29,9	8 (34,78)	20 (34,48)	5 (21,74)	
30 – 34,9	7 (30,43)	21 (32,2)	6 (26,09)	
35 – 39,9	5 (21,74)	11 (18,97)	3 (13,04)	
≥40	2 (8,70)	2 (3,45)	4 (17,39)	

Примітка. * – точний критерій Фішера.

Так, у хворих I PC середнє значення ІМТ було $32,07 \pm 5,55$ кг/м², II - $31,57 \pm 4,58$ кг/м² та III - $31,34 \pm 8,13$ кг/м².

Не було виявлено достовірних відмінностей між ІМТ відносно порушення функції суглобів (ПФС) (табл. 2.5), незважаючи на те, що спостерігається деяке збільшення ІМТ при прогресуванні ПФС (при I ступені ПФС ІМТ був $31,89 \pm 5,25$ кг/м², а при III – $35,15 \pm 12,98$ кг/м², відповідно).

Таблиця 2.5

Індекс маси тіла відносно ступеня порушення функції суглобів

ІМТ (кг/м ²)	ПФС, n			p*
	I	II	III	
18,5 – 24,9	1	8	1	0,44
25 – 29,9	10	23	0	
30 – 34,9	7	26	1	
35 – 39,9	4	15	0	
≥40	2	5	1	

Примітка. * – точний критерій Фішера.

Вищезазначені дані, а саме, відсутність достовірних відмінностей ІМТ відносно важкості ОА за PC та ПФС, є підтвердженням складного патогенетичного механізму в розвитку ОА, де роль підвищеної маси тіла має значення лише на рівні факторів ризику і спонукає до пошуку ключових патогенетичних ланок ОА.

Загалом розподіл наших хворих згідно з ПФС зображений на рис. 2.2.

При цьому достовірна відмінність ($p < 0,001$) виявлена за ПФС відносно PC ОА. Так, у хворих з I PC майже 74 % пацієнтів мали ПФС I ступеня, і не спостерігалось жодного з ПФС III ступеня. І навпаки – жодного пацієнта з ПФС I не було при III PC, що є цілком логічним (табл. 2.6).

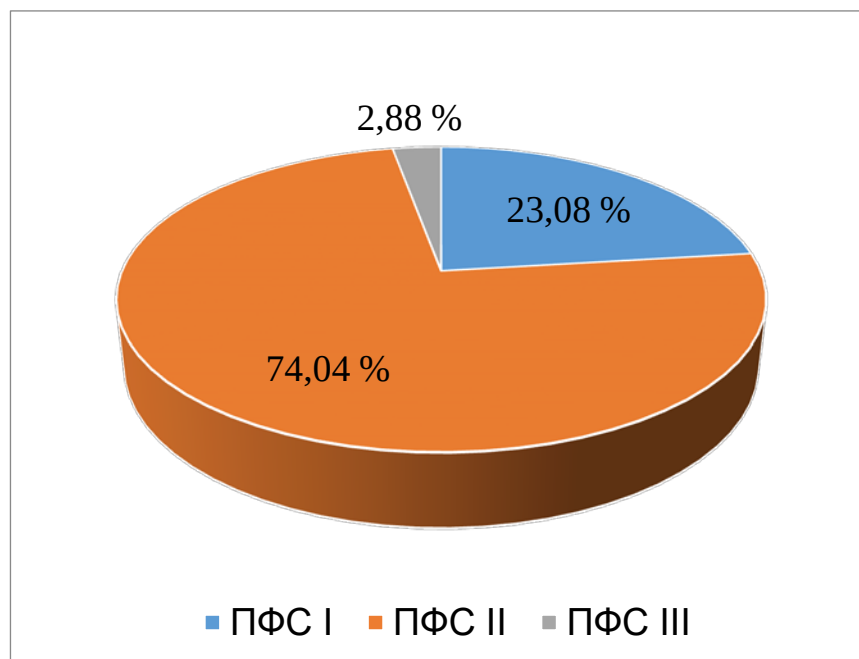


Рис. 2.2. Розподіл хворих із остеоартрозом за ступенем порушення функції суглобів (n = 104).

Таблиця 2.6

Порушення функції суглобів відносно рентгенологічної стадії остеоартроза

Показник	РС, n			p*
	I	II	III	
I ПФС	17	7	0	< 0,001
II ПФС	6	51	20	
III ПФС	0	0	3	

Примітка. * – точний критерій Фішера.

Таблиця 2.7

Порушення функції суглобів відносно клінічної форми остеоартрозу

Показник	Клінічна форма, n		p*
	олігоОА	поліОА	
I ПФС	17	7	0,06
II ПФС	53	24	
III ПФС	0	3	

Примітка. * – точний критерій Фішера.

Крім того, аналіз ПФС відносно клінічної форми ОА також виявив тенденцію (табл. 2.7).

Варто зазначити, що обстежені нами пацієнти з ОА мали супутні захворювання. Так, 64 % ($n = 67$) обстежених мали гіпертонічну хворобу I – II ст. зі стабільним перебігом і лікуванням, 12,5 % ($n = 13$) – остеохондроз, 5,7% ($n = 6$) – стабільну ішемічну хворобу серця.

Розподіл обстежених щодо репродуктивного стану, виявив наступне: 36 обстежених нами пацієнток з ОА були у фертильному віці, середній вік – $44,5 \pm 5,44$ років, з тривалістю ОА $5,62 \pm 3,72$ років та ІМТ – $32,04 \pm 5,86$ кг/м². У той же час, в стані менопаузи були 68 обстежених жінок з ОА, з відповідно, достовірно вищими показниками середнього віку ($62,22 \pm 7,18$ років) та тривалості захворювання ($7,44 \pm 5,5$ років) $p < 0,05$, при цьому ІМТ суттєво не відрізнявся від попередньої групи і становив $31,78 \pm 5,61$ кг/м² $p > 0,05$. Виявлені нами зміни є співставними з літературними даними і характерними для жіночої популяції ОА.

Таким чином, виявлені тенденції та достовірні відмінності в обстеженій нами когорті пацієнтів з ОА [15], з одного боку, відображають характерні риси притаманні цій патології, а з іншого, дають підстави до наукового пошуку ймовірних патогенетичних механізмів розвитку та прогресування цього захворювання.

2.2. Клінічна характеристика осіб контрольної групи

У нашому дисертаційному дослідженні було сформовано 2 групи контролю. I група з 62 осіб для визначення поліморфізму гену *LEPR*, II група – 32 особи, яка виступала контролем для визначення лептину сироватки крові.

I група: середній вік – $45,94 \pm 6,29$ років, ІМТ – $26,79 \pm 3,33$ кг/м² (нормальна маса тіла була у 27 осіб (44 %), надмірна маса тіла у 20 осіб (32 %) та ожиріння I ст. у 15 осіб (24 %)).

II групу становили 32 практично здорові жінки середнім віком $53,0 \pm 5,64$ років, ІМТ $30,2 \pm 2,47$ кг/м². За ІМТ особи контрольної групи розподілились наступним чином: надмірну масу мали 17 осіб (53 %), ожиріння I ст. – 15 осіб (47 %).

2.3. Критерії включення та невключення, клініко-лабораторні методи дослідження

В дисертаційному дослідженні наведені результати клінічного та лабораторно-інструментального обстеження 104 жінок, хворих на ОА колінних суглобів, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова з 2012 по 2015 рік. Діагностику ОА здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з остеоартрозом». Діагноз базувався на скаргах хворих, анамнезі захворювання, даних клініко-інструментальних та лабораторних методів дослідження.

Клінічні критерії діагнозу:

1. Біль у колінному суглобі.
2. а) крепітація протягом більшості днів попереднього місяця;
б) ранкова скутість при активному русі менше 30 хвилин;
в) вік понад 37 років або
3. а) крепітація;
б) ранкова скутість мінімум 30 хвилин;
в) кісткова деформація (здуття).
4. а) відсутність крепітації;
б) кісткова деформація.

Чутливість становить 89 %, специфічність – 88 %.

Клінічні і рентгенологічні критерії:

1. Біль у колінному суглобі протягом попереднього місяця, найчастіше вдень.
2. Остеофіти або

3. а) типова для ОА синовіальна рідина (світла, в'язка, число клітин менше 2000/мл); (якщо немає відомостей про синовіальну рідину, то замість цього враховується вік менше 40 років).

б) ранкова скутість щонайменше 30 хвилин;

в) крепітація при активних рухах.

Чутливість становить 94 %, специфічність – 88 %.

Матеріали наукового дослідження схвалено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (31.01.2018 р., протокол № 1) із дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Пацієнтів було проінформовано про мету та завдання дослідження.

Критеріями включення у дослідження були жінки віком 30 років і старше зі встановленим діагнозом ОА колінних суглобів, тривалістю захворювання не менше 6 місяців та наявністю рентгенологічного підтвердження згідно з J.H.Kelgren & J.S.Lawrence [141].

Крім того, необхідною умовою включення було підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

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 в період вагітності й лактації.

Стан хворих оцінювали на основі розробленої тематичної карти, яка містила наступні розділи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні. До клінічного обстеження хворих входили обов'язкові дослідження згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим із ОА (наказ МОЗ України № 676 від 12.10.2006) включно зі збором скарг, анамнезу, фізикальним оглядом (пальпація та визначення рухливості суглобів), лабораторне

дослідження крові, інструментальні дослідження – рентгенографія колінних суглобів, рентгенографія органів грудної клітки, ЕКГ.

ІМТ розраховували як співвідношення маси тіла хворого (кг) до квадрата його росту (м). Оцінювали ІМТ за класифікацією ВООЗ (1997):

- ІМТ менше ніж $18,5 \text{ кг/м}^2$ – дефіцит маси тіла;
- ІМТ $18,5 - 24,9 \text{ кг/м}^2$ – нормальна маса тіла;
- ІМТ $25 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ – надмірна маса тіла;
- ІМТ $30 - 34,9 \text{ кг/м}^2$ – I ступінь ожиріння;
- ІМТ $35 - 39,9 \text{ кг/м}^2$ – II ступінь ожиріння;
- ІМТ 40 кг/м^2 і більше – III ступінь ожиріння.

Рентгенографія колінних суглобів виконувалася в положенні пацієнта стоячи без навантаження на досліджуваний суглоб і невеликому згинанні в колінному суглобі на 30° . У цьому положенні суглоб знаходиться під функціональним навантаженням, гарантується, що поверхні суглоба добре видно, забезпечується більш точна оцінка хрящової тканини, ніж у тому випадку, коли хворому проводиться дослідження в положенні лежачи. Кут нахилу рентгенівського променя по відношенню до горизонтальної площини повинен становити 10° , що забезпечує його проходження паралельно до площини суглобової щілини.

Оцінка рентгенологічного обстеження колінних суглобів проводилася згідно з J.H.Kelgren & J.S.Lawrence [141]:

I стадія – субхондральний остеосклероз, незначне звуження суглобової щілини, кистовидна перебудова, малі крайові розростання;

II стадія – те ж, але більш виразний субхондральний остеосклероз і звуження суглобової щілини, остеофіти;

III стадія – субхондральний остеосклероз, крупні остеофіти, сплюснення головки стегна;

IV стадія – зникнення суглобової щілини, множинні остеофіти, деформація епіфізів, підвивихи.

Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження всім пацієнтам

було проведено ряд додаткових обстежень, а саме:

1. Проведено опитування щодо оцінки альгофункціонального індексу Лекена, HAQ, KOOS, EQ-5D, WOMAC.

Альгофункціональний індекс Лекена включає в себе три групи запитань щодо оцінки болю або дискомфорту, максимальної дистанції ходьби і повсякденної активності. Бальну оцінку кожного підсумовували і репрезентували важкість захворювання. Так, суму балів від 1 до 4 розцінювали як слабку, 5–7 балів – середню, 8–10 – виражену ОА, 11–12 значно виражену, понад 12 балів різко виражену [160].

Індекс Лекена був рекомендований EULAR у якості критерію ефективності при проведенні клінічних досліджень у хворих на ОА поряд із індексом WOMAC.

HAQ (Health Assessment Questionnaire) дозволяє оцінити загальний стан здоров'я пацієнта при ОА. HAQ складається з 8 категорій, які формують 20 запитань і визначають здатність пацієнта виконувати ті чи інші дії у бальному еквіваленті:

- 0 балів – легко;
- 1 бал – із незначними труднощами;
- 2 бали – важко або з допомогою;
- 3 бали – не можу.

HAQ оцінюється як середнє значення з найгірших по кожній з 8 категорій, при цьому пункти з використанням допоміжних засобів були оцінені в 2 бали [54].

Анкета може бути заповнена пацієнтом протягом 5–8 хвилин без втручання лікаря. Анкета інформативна та рекомендується використовувати її для оцінки здоров'я хворого з ОА.

KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) – опитувальник щодо самостійної оцінки пацієнтом стану колінних суглобів і проблем, асоційованих з ними. KOOS складається з 5 підшкал:

- біль (KOOS 1);

- симптоми та скутість (KOOS 2);
- функція, повсякденне життя (KOOS 3);
- функція, спорт та активний відпочинок (KOOS 4);
- якість життя (KOOS 5).

Вищезазначені позиції оцінюються пацієнтом за останній тиждень, на кожне запитання є п'ять варіантів відповідей, які оцінюються від 0 до 4. Оцінка даних проводилась для кожної підшкали окремо, де 100 – немає симптомів, 0 – максимальна вираженість симптомів [211].

Шкала KOOS поєднує в собі риси шкали WOMAC і дозволяє оцінити ступінь больового синдрому, порушення функції ураженого суглоба і вплив захворювання на якість життя пацієнта. Відмінною особливістю шкали KOOS є можливість самооцінки впливу захворювання на спортивну діяльність, що дозволяє застосовувати її також і в тренувальній практиці.

EQ-5D (European Quality of Life 5 dimensions) – опитувальник для оцінки якості життя. Цей опитувальник складається з двох частин: у першій із них хворий оцінює свій стан за 5 параметрами:

- пересування в просторі,
- самообслуговування,
- повсякденна активність,
- біль і дискомфорт,
- тривога і депресія.

Кожен параметр оцінюється в трьох варіантах відповіді:

- 1 – немає порушень,
- 2 – є помірні порушення,
- 3 – значні порушення.

Друга частина опитувальника – це візуально аналогова шкала (ВАШ) від 0 до 100, де 0 – найгірший стан здоров'я, а 100 – найкращий [42]. Збір даних за опитувальником EQ-5D здійснюється шляхом заповнення респондентом. У середньому його заповнюють упродовж однієї хвилини.

WOMAC (Western Ontario and Mc Master University) – опитувальник щодо самостійної оцінки пацієнтом інтенсивності болю як у спокої, так і під час ходьби (WOMAC 1), вираженості та тривалості скутості (WOMAC 2), а також функціональної недостатності в умовах повсякденної діяльності (WOMAC 3) [46].

Для заповнення анкети WOMAC потрібно 5–7 хвилин. Індекс WOMAC – високоінформативний показник, який можна використовувати для оцінки ефективності медикаментозного і немедикаментозного (хірургічного, фізіотерапевтичного) лікування. Кожне запитання представлене у вигляді горизонтальної прямої довжиною 100 мм (0 – відсутність симптомів, 100 – максимально виражені симптоми). Під час опитування респондент відмічає інтенсивність того чи іншого симптому на зазначеній прямій. Значення індексу WOMAC розраховується як сума відповідей на запитання.

2. Лабораторні методи дослідження включали визначення вмісту лептину в сироватці крові, генотипування за поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR*.

Дослідження рівня лептину в сироватці крові проведено на кафедрі біологічної та загальної хімії, науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015 р.).

Вміст лептину (нг/мл) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Leptin (Sandwich) ELISA (EIA-2395)» (DRG, Germany) відповідно до інструкції фірми виробника.

У лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до лептину, додавали по 15 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями лептину – 0,2; 5; 25; 50 та 100 нг/мл), контрольних проб, проб сироватки крові та по 100 мкл буферного розчину, після чого інкубували 2 години при кімнатній температурі. Далі лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них 100 мкл кон'югату біотинильованих антитіл до лептину, інкубували 30 хвилин. Потім лунки знову промивали та вносили 100 мкл

ензимного кон'югату, інкубували 30 хвилин за кімнатної температури. Лунки відмивали від надлишку реагентів, вносили 100 мкл хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 30 хвилин у темноті, реакцію зупиняли, додаючи 50 мкл стоп-розчину, і фотометрували при 450 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість – 1 нг/мл, коефіцієнт варіації <10%. Контроль якості: в контрольних пробах вміст лептину становив 4,5 та 40,4 нг/мл, що відповідає паспорту до набору (3,26-8,06 нг/мл та 26,9-49,9 нг/мл відповідно).

Молекулярно-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.).

Генотипування за поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* проводили у 99 осіб жіночої статі, хворих на ОА колінних суглобів і в 62 практично здорових жінок контрольної групи.

Виділення моонуклеарів периферичної крові проводили зі зразків венозної крові пацієнток, які збирали у вакутейнери, що містили ЕДТА. Після виділення моонуклеарів їх зберігали за температури від -20 до -80 °С до виділення ДНК. Для наступного генотипування геномна ДНК екстрагувалась із моонуклеарів периферичної крові з використанням набору для виділення ДНК «Gene Jet Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit» (Thermo Scientific, США) згідно з інструкцією виробника.

Генотипування виконували методом алель-специфічної ПЛР у режимі реального часу за допомогою набору «SNP-Експрес-Shot» (Литех, РФ) згідно з інструкцією виробника.

Для ідентифікації поліморфних алелів *Arg223Gln* гена *LEPR* використовували ампліфікацію відповідної ділянки гена. В реакційній суміші містилися праймери, необхідні для ампліфікації ділянки, що містить поліморфізм, і два алель-специфічних гідролізних зонди, що містять поліморфний сайт. Зонд, що містить поліморфізм *Arg223*, мічений флуорофором HEX, *223Gln* – флуорофором FAM. Ампліфікацію проводили на

приладі “iCycler IQ5 (BioRad, США). Режим ампліфікації: 940С, 3 хв; 40 циклів: – 940С, 15 сек.; – 640С, 40 сек. Дискримінація алелів здійснювалася за рахунок різної ефективності руйнування Taq-полімеразою повністю і неповністю комплементарного зонда. Результати детекції результатів ПЛР представлені на рис. 2.3.

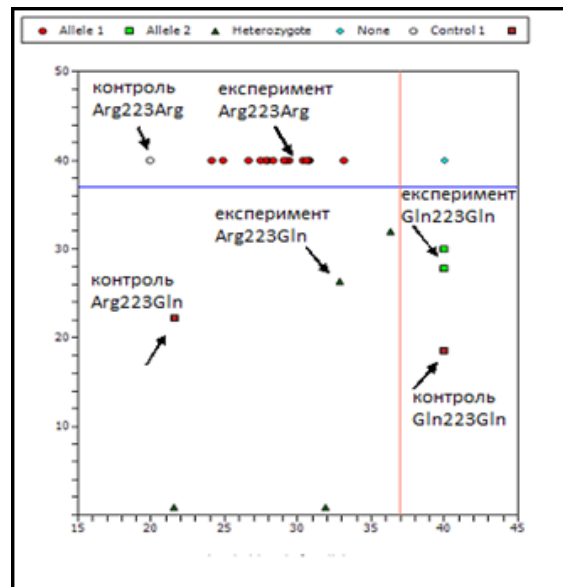


Рис. 2.3. Дискримінація алелів поліморфного локуса *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* методом ПЛР у режимі реального часу.

3. Інструментальні методи дослідження.

З метою вимірювання максимальної ізометричної сили м'язів згиначів і розгиначів гомілки нами створено прилад «Вимірювач сили м'язів нижніх кінцівок» (деклараційний патент України на корисну модель № 81950) [4]. Цей прилад складається з нерухомої опори, до якої з обох кінців закріплена напрямна, що оснащена вимірювальним пристроєм, встановленим на повзунах для вертикального переміщення і оснащеним пристосуванням для фіксування положення, з'єднаного за допомогою гнучкого елемента з нижньою кінцівкою. Згідно з корисною моделлю, один кінець гнучкого нерозтяжного елемента з'єднаний із електронним вимірювальним пристроєм, а до другого кінця гнучкого нерозтяжного елемента приєднаний хомут для прикріплення пристрою до дистального кінця гомілки.

Під час визначення сили м'язів згиначів гомілки пацієнт сідає на стілець із твердим сидінням, обличчям до вимірювального пристрою, ноги зігнуті в колінних суглобах під кутом 90^0 , на дистальний кінець гомілки 7 надягають хомут 9 гнучкого нерозтяжного елемента 8 (рис. 2.4). Після чого регулюють положення повзуна 4 на напрямній 2, щоб гнучкий нерозтяжний елемент 8 був горизонтальним до поверхні підлоги, потім повзун 4 фіксують фіксатором 6 (рис. 2.4). Коли виконані всі необхідні регулювання, приступають до визначення сили м'язів. Якщо потрібно визначити силу розгиначів цієї групи м'язів, пацієнт повертається разом зі стільцем спиною до нього.

Крім функції визначення сили м'язів, цей пристрій можна застосовувати для тренування м'язів згиначів і розгиначів гомілки [13]. Тому на основі цієї моделі були створені індивідуальні пристрої, які давали можливість хворим на ОА проходити програму фізичної реабілітації з метою підвищення сили м'язів нижніх кінцівок [16].

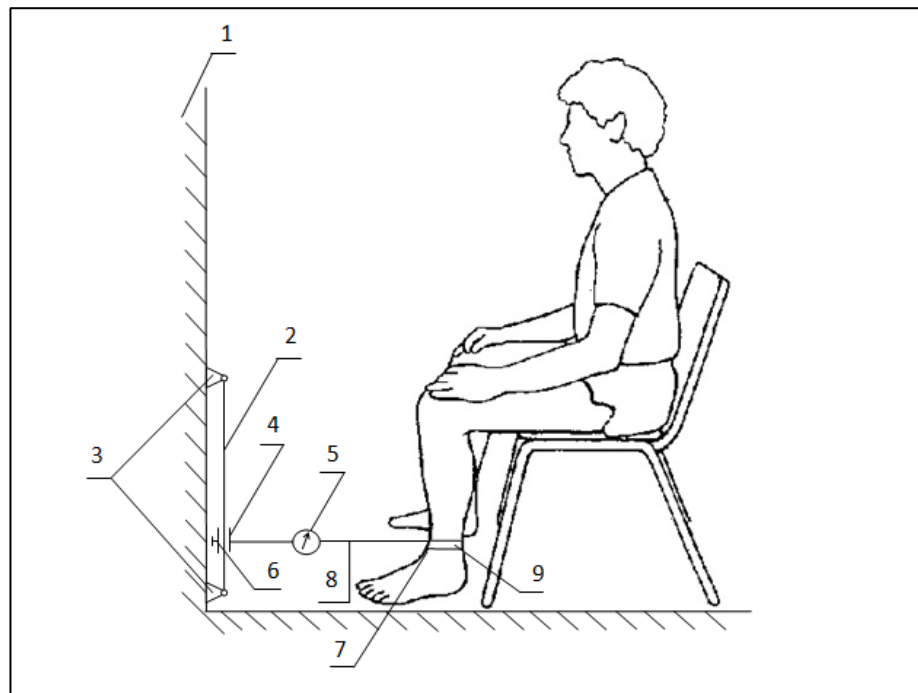


Рис. 2.4. Схематичне зображення роботи приладу «Вимірювач сили м'язів нижніх кінцівок» (1 – нерухома опора, 2 – напрямна, 3 – кронштейни, 4 – повзун, 5 – електронний вимірювальний пристрій, 6 – фіксатор, 7 – дистальний кінець гомілки, 8 – нерозтяжний елемент, 9 – хомут).

2.4. Розподіл хворих на групи відповідно до завдань дослідження

Отже, з метою 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 з ОА колінних суглобів із ДПФН.

Цій групі хворих до стандартного лікування ОА було запропоновано щодня, впродовж 30 діб, виконувати по одному заняттю на добу тренування м'язів в ізометричному режимі. Одне заняття з ДПФН включало в себе наступний комплекс вправ: ізометричне скорочення м'язів згиначів і розгиначів обох гомілок, почергово, з субмаксимальною інтенсивністю скорочення (тривалість ізометричного скорочення – 5 с, тривалість розслаблення (пауза) – 5 с, кількість повторень – 10, підходів – 3). З цією метою кожній пацієнтці було видано індивідуальний пристрій для тренування, що являв собою нерозтяжний елемент змінної довжини. Один кінець цього пристрою можна прикріпити до будь-якої нерухомої опори в домашніх умовах, інший – до дистального кінця гомілки. На період виконання ДПФН хворим для купірування больового синдрому, асоційованого з ОА, було надано парацетамол (Panadol, ГлаксоСмітКлайн Дангарван Лімітед, Ірландія) з рекомендацією прийому «за потреби», добова доза не більше 3 г/добу. Прийом нестероїдних протизапальних препаратів у якості знеболення не рекомендували. Обстеження хворих проводили двічі (до початку тренування та через 30 діб) і 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 без ДПФН.

Хворі цієї групи отримували стандартне лікування ОА. Для купірування больового синдрому, асоційованого з ОА, хворим також було надано парацетамол із рекомендацією прийому – «за потреби» та добовою дозою не більше ніж 3г/добу. Прийом нестероїдних протизапальних препаратів у якості знеболення також не було рекомендовано. 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.

Розподіл обстежених осіб на групи наведено на рис. 2.5.

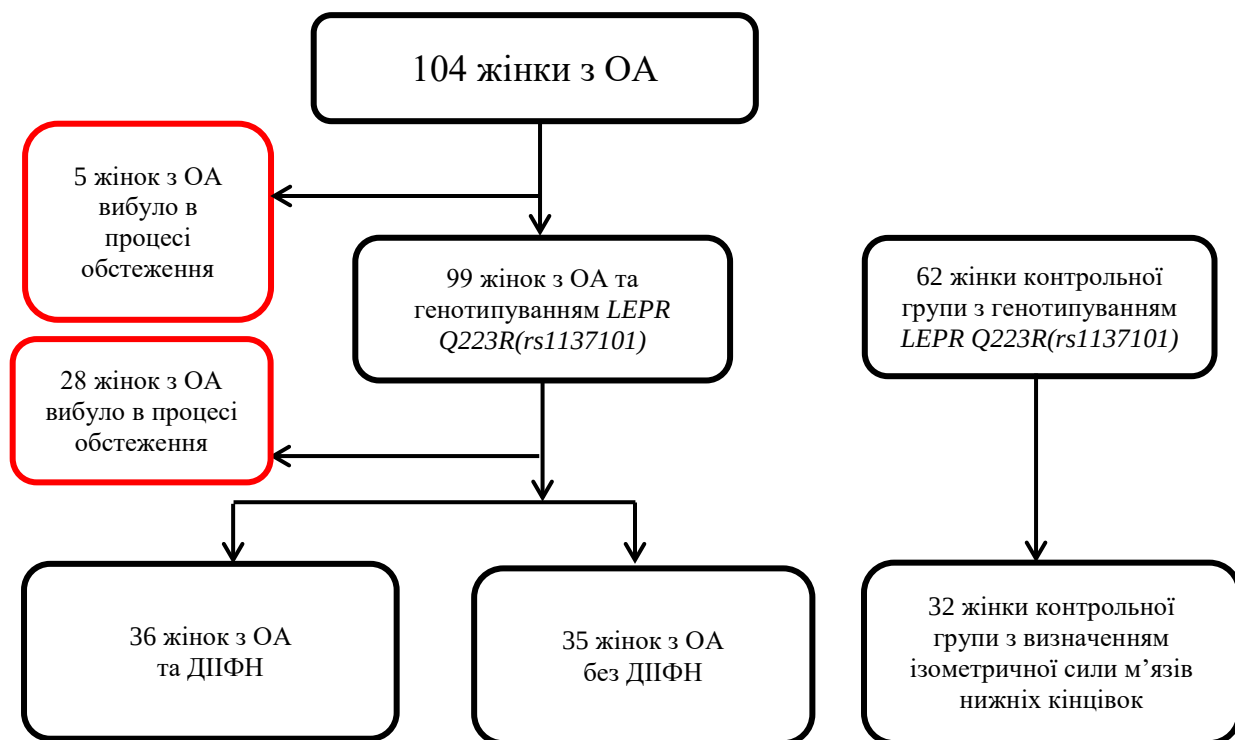


Рис. 2.5. Схематичний розподіл обстежених осіб.

2.5. Методи статистичної обробки отриманих результатів

Для статистичної обробки результатів молекулярно-генетичних досліджень використовували пакети статистики GenABEL, Genetics програмного забезпечення R-project (www.r-project.org) та MedCalc Version 18 (www.medcalc.org). Для оцінки розподілу алелів і генотипів і їх відповідності рівновазі Харді-Вайнберга застосували критерій χ^2 Пірсона. За умов, коли обсяг вибірки не перевищував 5 випадків, і при оцінці даних у таблицях 2x3 та 3x3 використовували точний критерій Фішера. Асоціацію дослідженого поліморфізму Q223R(rs1137101) гена *LEPR* із ризиком розвитку ОА колінних суглобів і лабораторно-клінічних показників визначали за показником ВШ. ВШ оцінювали за допомогою логістичного регресійного аналізу для чотирьох

моделей успадкування ознаки: мультиплікативна, адитивна, домінантна, рецесивна. В мультиплікативній моделі передбачається оцінка ризику носійства варіантного або референтного (мажорного) алеля. При домінантній моделі передбачається, що для зміни ризику достатньо хоча б одного варіантного алеля, при рецесивній для цього необхідні обидва варіантних алеля, а при адитивній – що кожен варіантний алель змінює ризик в адитивній манері. Як відсутність асоціації розглядали $VSH = 1$; як позитивну асоціацію («схильність») – $VSH > 1$; як негативну асоціацію алеля або генотипу із захворюванням або лабораторно-клінічними показниками (знижений ризик, протекторний вплив алеля або генотипу) вважали при $VSH < 1$. ДІ являє собою інтервал значень, у межах якого з імовірністю 95 % знаходиться очікуване значення VSH . За наявності достовірних відмінностей додатково розраховували прогностичну значущість маркера (носійство певного алеля або генотипу) в тій чи іншій моделі успадкування шляхом визначення площі під ROC-кривою (AUC) та показників «чутливість» і «специфічність».

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програм STATISTICA версії 6.0. компанії StatSoft, Inc (США), програми SPSS Statistics версії 13.0. компанії SPSS Inc. Значення для кількісних величин були представлені у вигляді середнього арифметичного, 95 % ДІ, стандартного відхилення. Значення для відносних величин наведені у вигляді відсоткового співвідношення і стандартної помилки частки. Для оцінки відмінностей між середніми значеннями кількісних ознак двох незалежних вибірок використовували критерій Стюдента. Більше, ніж дві незалежні групи порівнювали за кількісною ознакою за допомогою рангового аналізу варіацій Крускала-Валліса. Аналіз відмінності частот у двох і більше незалежних групах здійснювали за допомогою точного критерію Фішера.

Решта даних обраховувалася аналітичною програмою модуля, написаного мовою WinBUGS, що є аббревіатурою виразу Bayesian inference using Gibbs (software). Розрахунок параметрів моделей здійснювався в середовищі пакету WinBUGS версії 1.4. Попередня підготовка даних, а також дослідження

конвергенції в ланцюгах Маркова здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 3.1.0 на основі пакету CODA.

Статистично достовірними вважали результати за ймовірності помилки $p < 0,05$.

Основні наукові результати розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Новоселецький В.О. Клінічні особливості остеоартрозу колінних суглобів у жіночій популяції Вінницької області. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017. № 29. С. 169–173.
2. Деклараційний патент України на корисну модель № 81950U. МПК (2006.01) А61В 5/22 «Вимірювач сили м'язів нижніх кінцівок» / Станіславчук М.А., Новоселецький В.О.; патентовластник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова – заявка № u 2013 02319; заявлено 25.02.2013, опубліковано 10.07.2013, Бюл. № 13.
3. 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.
4. 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.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ ПОЛІМОРФІЗМУ *Q223R(rs1137101)* ГЕНА *LEPR* ІЗ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА ЙОГО ЗНАЧЕННЯ В РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

Діагностика ОА колінних суглобів на ранніх стадіях є ускладненою. Захворювання розпізнається тільки на етапі активного руйнування хряща з вираженим больовим синдромом і супроводжується появою біохімічних маркерів його деструкції в крові. При цьому появі клінічних ознак захворювання передують фенотипова модифікація (гіпертрофія) хондроцитів [231].

Одним із пріоритетних напрямків сучасної медицини є виявлення персоналізованих аспектів розвитку захворювань і їх ускладнень. Це визначає актуальність пошуку генетичних маркерів ризику розвитку ОА колінних суглобів, вивчення можливості їх застосування для ранньої діагностики та прогнозу перебігу захворювання, розробки своєчасних заходів щодо його ліквідації.

Ураховуючи ключову роль лептину та порушення його сигнальних шляхів у розвитку ОА, метою цього етапу роботи було дослідити значення поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR*, що визначає функціональну активність *LEPRb* (єдиної з 6 ізоформ рецептора, яка передає сигнал від лептину) [70] у розвитку ОА колінних суглобів і його зв'язок із клініко-лабораторними показниками.

Генотипування щодо поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* проводили у 99 осіб жіночої статі, хворих на ОА колінних суглобів, які проходили лікування в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова протягом 2012–2015 років. Діагноз ОА встановлювали згідно з наказом МОЗ України від 12.10.2006 № 676. Контрольну групу становили 62 практично здорові жінки.

3.1. Поліморфізм *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у хворих на остеоартроз колінних суглобів

Результати генотипування *LEPR Q223R(rs1137101)* у контрольній і дослідній групах представлені на рисунку 3.1.

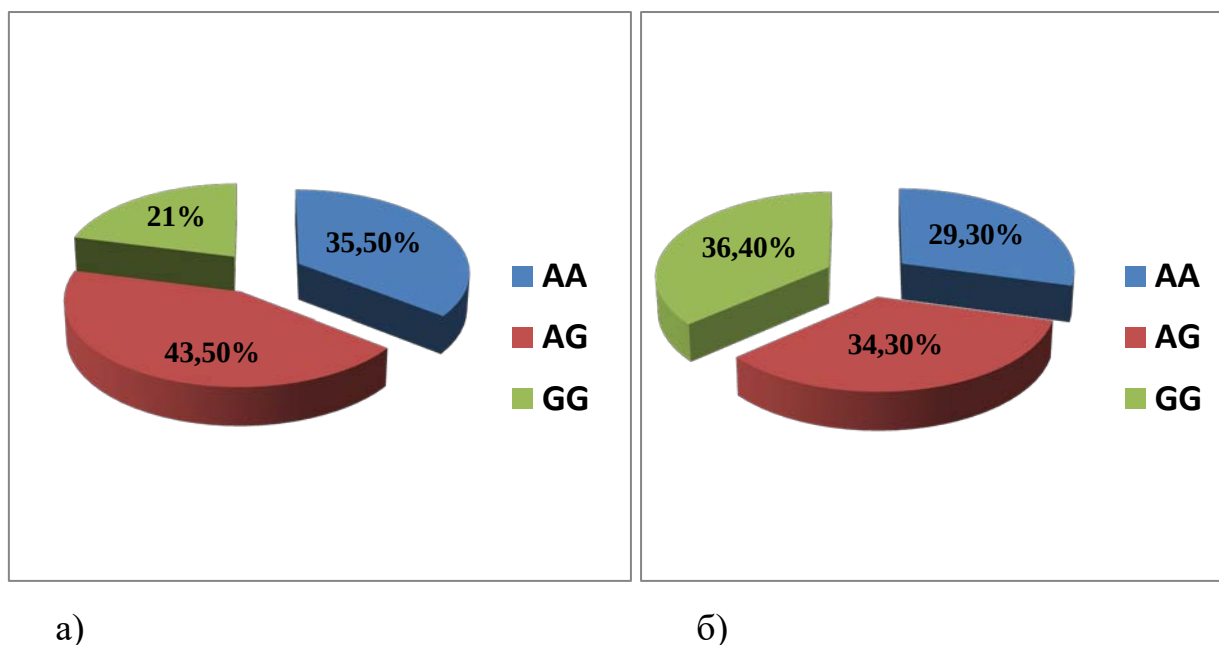


Рис. 3.1. Розподіл генотипів *LEPR Q223R(rs1137101)* в контрольній (а) групі та у хворих на остеоартроз колінних суглобів (б).

Встановлено, що в контрольній групі обстежених розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Відповідність розподілу генотипів за поліморфізмом *LEPR Q223R(rs1137101)* закону Харді-Вайнберга в контрольній групі (n = 62)

Генотипи	Розподіл генотипів		χ^2	p
	Емпіричний n (%)	Очікуваний (%)		
Генотип A/A	22 (35,5)	(32,8)	0,75	0,39
Генотип A/G	27 (43,5)	(48,9)		
Генотип G/G	13 (21,0)	(18,3)		

Таблиця 3.2

Відповідність розподілу генотипів за поліморфізмом *LEPR* Q223R (*rs1137101*) закону Харді-Вайнберга в групі хворих на остеоартроз (n = 99)

Генотипи	Розподіл генотипів		χ^2	p
	Емпіричний n (%)	Очікуваний (%)		
Генотип A/A	29 (29,3)	(21,6)	9,49	0,002
Генотип A/G	34 (34,3)	(49,8)		
Генотип G/G	36 (36,4)	(28,7)		

У хворих на ОА виявлені відмінності в розподілі генотипів від панміксичного (табл. 3.2). Це обумовлено тим, що частка гомозигот GG (*Arg/Arg*) в цій групі на 27 %, а гомозигот AA(*Gln/Gln*) на 36 % більша, ніж теоретично очікуване значення при рівноважному стані. Частота варіантного алеля G(*Arg*) в контрольній та дослідній групі в нашому дослідженні становила 0,43 та 0,54 відповідно, проте ці відмінності мали недостатній рівень статистичної значущості (табл. 3.3). Відсутність достовірних відмінностей при сильній тенденції (p = 0,06) може бути обумовлена недостатньою кількістю генотипованих осіб у групі хворих або в контрольній групі.

Таблиця 3.3

Мультиплікативна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR*

Алелі (частота)	ОА	Контроль	χ^2	p	ВІШ	
	n = 99	n = 62			значення	95 % ДІ
A	0,465	0,573	3,55	0,06	0,65	0,41 – 1,02
G	0,535	0,427			1,54	0,98 – 2,43

Як засвідчують дані таблиці 3.4, достовірних відмінностей у розподілі генотипів між дослідженими групами відповідно до адитивної моделі успадкування не виявлено.

Таблиця 3.4

Адитивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR*

Генотипи (частота)	ОА	Контроль	χ^2	p	ВШ	
	n = 99	n = 62			значення	95 % ДІ
AA	0,293	0,355	2,86	0,09	0,75	0,38 – 1,48
AG	0,343	0,435			0,68	0,35 – 1,30
GG	0,364	0,210			2,15	1,03 – 4,50

При цьому привертає увагу тенденція однаково зменшеного ризику розвитку ОА колінних суглобів у носіїв генотипів *AA(Gln/Gln)* та *AG(Gln/Arg)* (ВШ: 0,75 та 0,68, відповідно), що й обумовило відсутність достовірних відмінностей у домінантній моделі успадкування *rs1137101* гена *LEPR* (табл. 3.5). Як видно з рисунку 3.2, частота гомозиготних носіїв варіантного алеля *GG(Arg/Arg)*, порівняно з носіями інших генотипів, у групі хворих на ОА (36,4 %) була достовірно більшою ($p = 0,04$), ніж у контрольній групі (21,0 %).

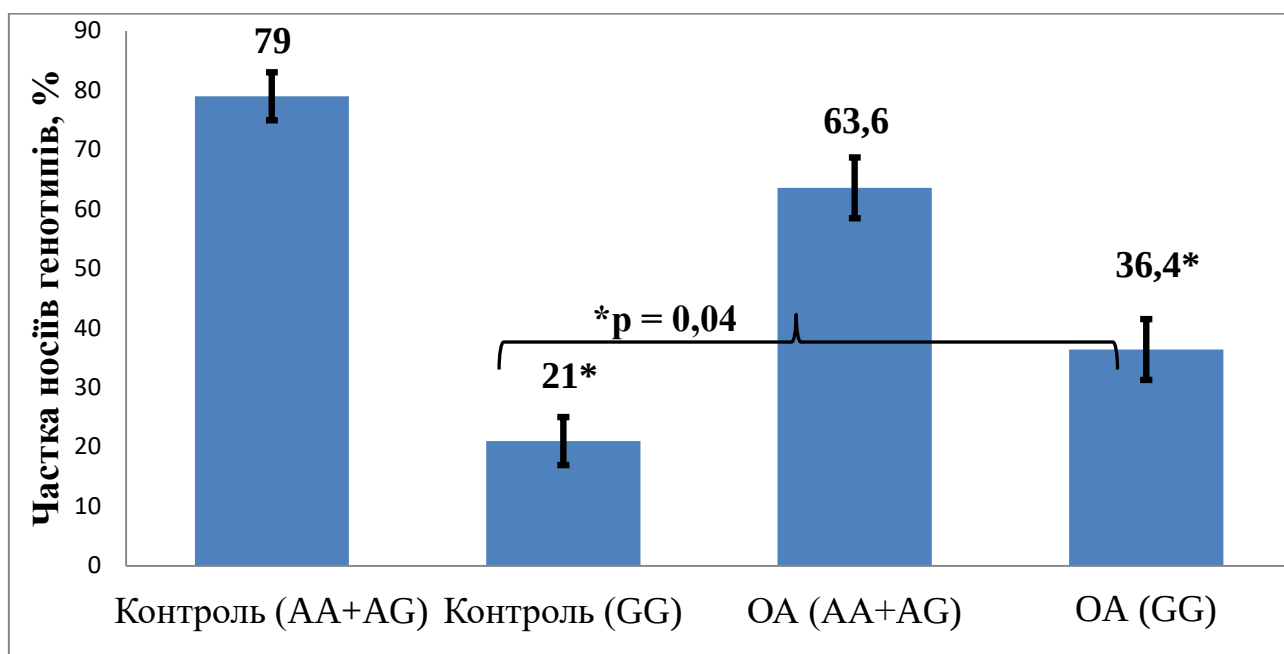


Рис. 3.2. Частота генотипів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у хворих на остеоартроз колінних суглобів.

Таблиця 3.5

Домінантна модель успадкування rs1137101 гена *LEPR*

Генотипи (частота)	ОА	Контроль	χ^2	р	ВІШ	
	n = 99	n = 62			значення	95 % ДІ
AA	0,293	0,355	0,68	0,41	0,75	0,38 – 1,48
AG + GG	0,707	0,645			1,33	0,67 – 2,61

Відповідно до рецесивної моделі успадкування, асоціація з розвитком ОА колінних суглобів виявлена лише для гомозиготних носіїв *GG(Arg/Arg)*: ВІШ = 2,15 (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Рецесивна модель успадкування rs1137101 гена *LEPR*

Генотипи (частота)	ОА	Контроль	χ^2	р	ВІШ	
	n = 99	n = 62			значення	95 % ДІ
AA + AG	0,636	0,790	4,27	0,04	0,46	0,22 – 0,97
GG	0,364	0,210			2,15	1,03 – 4,50

При аналізі площі під ROC-кривою (AUC) у рецесивній моделі успадкування AUC = 0,60 (95 % ДІ: 0,50 – 0,65). Це свідчить про середню предиктивну потужність маркера (гомозиготне носійство *GG(Arg/Arg)* щодо практичного використання для оцінки ризику розвитку ОА колінних суглобів). Це обумовлено тим, що при високій специфічності 79,03 % (95 % ДІ: 66,82 – 88,34) моделі вона має недостатню чутливість – 36,36 % (95 % ДІ: 26,93 – 46,64) [15; 23].

Аналіз отриманих результатів свідчить про мультифакторіальну природу ОА, коли поліморфізм генів-кандидатів справляє певний модулювальний вплив на розвиток патології та реалізується на тлі впливу інших факторів [88; 262]. Саме тому для з'ясування механізмів впливу мутацій у гені рецепторів лептину

на розвиток ОА необхідно також досліджувати особливості їх взаємозв'язку з клініко-лабораторними показниками.

3.2. Зв'язок поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із клініко-лабораторними показниками у хворих на остеоартроз колінних суглобів

Для з'ясування можливого значення поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* для ранньої діагностики та прогнозу перебігу захворювання проводили аналіз його зв'язку з рядом клінічних і лабораторних показників, зокрема – РС, клінічною формою, ПФС, ІМТ, концентрацією лептину в сироватці крові.

3.2.1. Зв'язок поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із рентгенологічною стадією остеоартрозу колінних суглобів

Результати аналізу розподілу генотипів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у групах пацієнтів із різними РС ОА колінних суглобів представлені на рис. 3.3. Як видно з рис. 3.3 простежуються певні тенденції в частоті генотипів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у групах пацієнтів із різними стадіями ОА колінних суглобів. Так, спостерігається зменшення частки носіїв генотипу *AA(Gln/Gln)* при прогресуванні РС захворювання – 40,9 %, 28,6 %, і 19 % при I, II та III стадії, відповідно. Частота гетерозиготних носіїв *AG(Gln/Arg)* при цьому зростає – 18,2 %, 37,5 %, і 42,9 % при I, II та III стадії, відповідно. Проте, достовірних змін у частоті носіїв генотипу *GG(Arg/Arg)* у досліджених групах не було виявлено. Найбільша частота носіїв генотипу *GG(Arg/Arg)* 40,9 %, була виявлена в групі хворих із I стадією. Це обумовило відсутність достовірних ($p = 0,36$) відмінностей у загальному розподілі генотипів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у пацієнтів із різними стадіями ОА колінних суглобів (табл. 3.7).

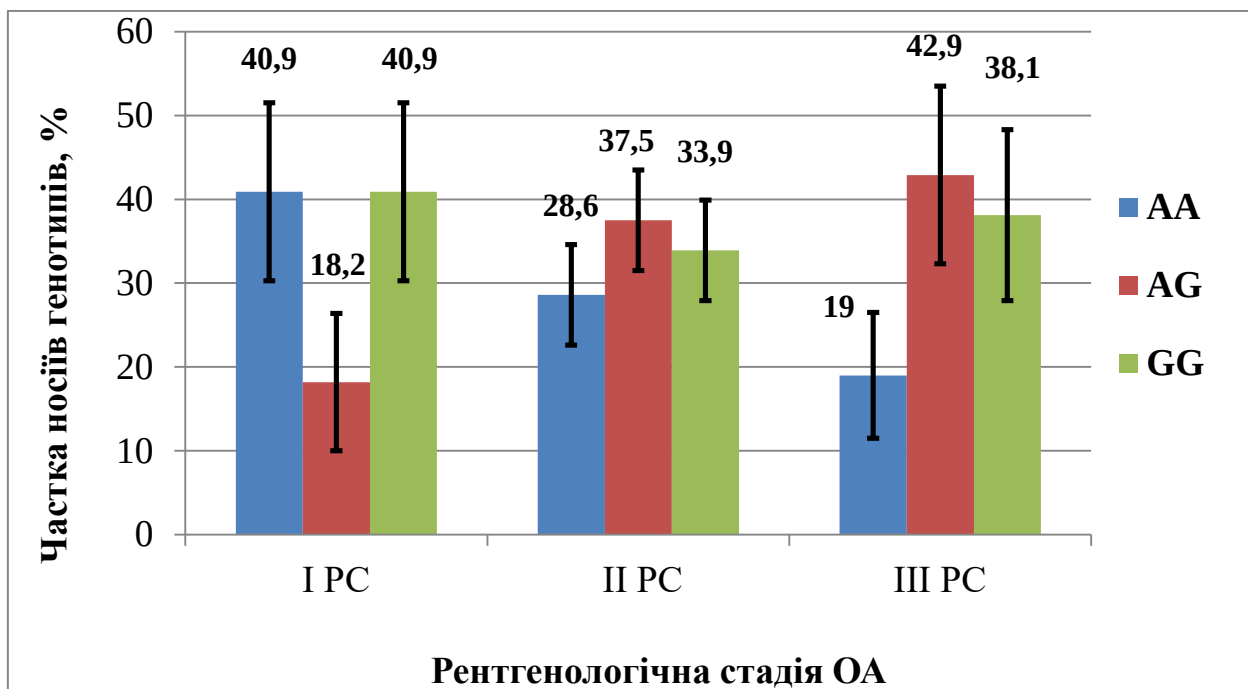


Рис. 3.3. Частота генотипів за поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у групах пацієнтів із різними рентгенологічними стадіями остеоартрозу колінних суглобів.

Таблиця 3.7

Відмінності в розподілі генотипів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у групах пацієнтів із різними рентгенологічними стадіями остеоартрозу колінних суглобів

Генотип	PC, n (%)			p*
	I	II	III	
AA	9 (40,91)	16 (28,57)	4 (19,05)	0,36
AG	4 (18,18)	21 (37,5)	9 (42,86)	
GG	9 (40,91)	19 (33,93)	8 (38,09)	

Примітка. * – критерій Фішера 3х3.

Оскільки помірні та виражені рентгенологічні зміни спостерігаються при II та III стадії ОА, було проведено також аналіз частот алелів і особливостей розподілу генотипів у різних моделях успадкування між групами хворих із I та II+III PC. Результати аналізу представлені в таблицях 3.8 – 3.11.

Таблиця 3.8

Мультиплікативна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у пацієнтів із різними рентгенологічними стадіями остеоартрозу колінних суглобів

Алелі (частота)	II+III PC	I PC	χ^2	p	ВШ	
	n = 77	n = 22			значення	95 % ДІ
A	0,455	0,500	0,28	0,59	0,83	0,43 – 1,63
G	0,545	0,500			1,20	0,61 – 2,35

Таблиця 3.9

Адитивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у пацієнтів із різними рентгенологічними стадіями остеоартрозу колінних суглобів

Генотипи (частота)	II+III PC	I PC	χ^2	p	ВШ	
	n = 77	n = 22			значення	95 % ДІ
AA	0,260	0,409	0,22	0,64	0,51	0,19 – 1,37
AG	0,390	0,182			2,87	0,89 – 9,31
GG	0,351	0,409			0,78	0,30 – 2,06

Таблиця 3.10

Домінантна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у пацієнтів із різними рентгенологічними стадіями остеоартрозу колінних суглобів

Генотипи (частота)	II+III PC	I PC	χ^2	p	ВШ	
	n = 77	n = 22			значення	95 % ДІ
AA	0,260	0,409	1,84	0,17	0,51	0,19 – 1,37
AG + GG	0,740	0,591			1,97	0,73 – 5,31

Таблиця 3.11

Рецесивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у пацієнтів із різними рентгенологічними стадіями остеоартрозу колінних суглобів

Генотипи (частота)	II+III PC	I PC	χ^2	p	ВШ	
	n = 77	n = 22			значення	95 % ДІ
AA + AG	0,649	0,591	0,25	0,62	1,28	0,49 – 3,38
GG	0,351	0,409			0,78	0,30 – 2,06

У жодній із моделей успадкування достовірних відмінностей не було виявлено. Як зазначалося вище, це, очевидно, обумовлено значною кількістю пацієнтів із генотипом *GG(Arg/Arg)* з I стадією ОА (40,9 %). Проте більш детальний аналіз дозволив виявити деякі закономірності зв'язку поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із РС ОА, обумовлені таким показником, як тривалість захворювання. Зокрема, в більшості пацієнтів із I стадією ОА, які були носіями генотипу *GG(Arg/Arg)*, тривалість захворювання не перевищувала 5 років. Цілком можливо припустити, що зв'язок виявленої вище асоціації поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із ризиком розвитку ОА колінних суглобів (розділ 3.1) і морфофункціональними змінами за рентгенологічними критеріями може проявлятися на більш пізніх строках захворювання. Тому додатково проводили аналіз асоціації дослідженого поліморфізму з РС ОА в групі пацієнтів, тривалість захворювання яких становила більше ніж 5 років. Результати аналізу представлені на рис. 3.4.

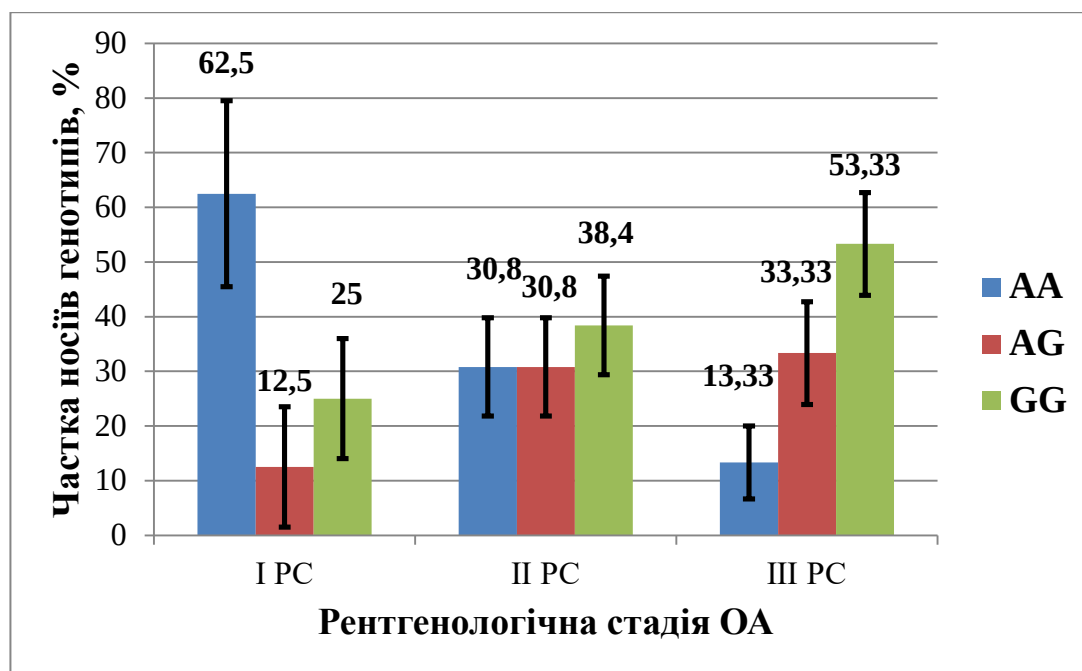


Рис. 3.4. Частота генотипів за поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у групах пацієнтів із різними рентгенологічними стадіями остеоартрозу колінних суглобів при тривалості захворювання > 5 років.

На відміну від загальної групи хворих, у пацієнтів, тривалість захворювання яких перевищує 5 років, виявлені більш чіткі відмінності в розподілі генотипів на різних РС ОА колінних суглобів. Зокрема, зменшення частки носіїв генотипу *AA(Gln/Gln)* при прогресуванні РС – 62,5 %, 30,8 %, і 13,3 % при I, II та III стадії, відповідно ($p = 0,054$). Частота носіїв генотипів *AG(Gln/Arg)* та *GG(Arg/Arg)* при цьому зростає – 12,5 %, 30,8 %, 33,33 % і 25 %, 38,4 %, 53,33 % при I, II та III стадії, відповідно ($p > 0,05$).

Хоча, як засвідчують дані таблиці 3.12, загальногрупові відмінності мали недостатній рівень статистичної значущості ($p = 0,24$), частота варіантного алеля *G(Arg)* була достовірно ($p = 0,04$) більша в групі хворих із II та III стадією (0,6), порівняно з хворими з I стадією (0,3) (табл. 3.13). Ризик розвитку II та III РС у носіїв варіантного алеля *G* після 5 років захворювання був значно вищий, ніж у носіїв алеля *A(Gln)*: ВШ = 3,27 (95 % ДІ: 1,04 – 10,27), $p = 0,04$ (табл. 3.13).

Таблиця 3.12

Відмінності в розподілі генотипів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у групах пацієнтів із різними рентгенологічними стадіями остеоартрозу колінних суглобів при тривалості захворювання > 5 років

Генотип	РС, n (%)			p*
	I	II	III	
AA	5 (62,50)	8 (30,77)	2 (13,33)	0,24
AG	1 (12,50)	8 (30,77)	5 (33,33)	
GG	2 (25,00)	10 (38,46)	8 (53,33)	

Примітка. * – критерій Фішера 3х3.

Хоча в адитивній моделі успадкування відмінності в розподілі генотипів мали недостатній рівень статистичної значущості ($p = 0,08$), привертає увагу тенденція до більшого ризику розвитку II та III РС як у гетерозигот *AG(Gln/Arg)*, так і гомозигот за варіантним алелем *GG(Arg/Arg)* (табл. 3.14).

Таблиця 3.13

Мультиплікативна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у пацієнтів із різними рентгенологічними стадіями остеоартрозу колінних суглобів при тривалості захворювання > 5 років

Алелі (частота)	II+III PC	I PC	χ^2	p	ВШ	
	n = 41	n = 8			значення	95 % ДІ
A	0,402	0,688	4,40	0,04	0,31	0,10 – 0,96
G	0,598	0,313			3,27	1,04 – 10,27

Таблиця 3.14

Адитивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у пацієнтів із різними рентгенологічними стадіями остеоартрозу колінних суглобів при тривалості захворювання > 5 років

Генотипи (частота)	II+III PC	I PC	χ^2	p	ВШ	
	n = 41	n = 8			значення	95 % ДІ
AA	0,244	0,625	3,09	0,08	0,19	0,04 – 0,96
AG	0,317	0,125			3,25	0,36 – 29,22
GG	0,439	0,250			2,35	0,42 – 13,05

У домінантній моделі успадкування виявлені достовірні відмінності ($p = 0,03$) у пацієнтів із II та III PC, порівняно з пацієнтами з I PC (табл. 3.15). Це свідчить про те, що в групі носіїв генотипів *AG(Gln/Arg)* + *GG(Arg/Arg)* значно більший ризик розвитку II та III PC після 5 років захворювання: ВШ = 5,17 (95 % ДІ: 1,04 – 25,57). Причому наявність мутації *Q223R (rs1137101)* гена *LEPR* обумовлює підвищений ризик швидкого прогресування PC незалежно від її алельного статусу.

У рецесивній моделі успадкування достовірних відмінностей не було виявлено (табл. 3.16).

Таблиця 3.15

Домінантна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у пацієнтів із різними рентгенологічними стадіями остеоартрозу колінних суглобів при тривалості захворювання > 5 років

Генотипи (частота)	II+III PC	I PC	χ^2	p	ВШ	
	n = 41	n = 8			значення	95 % ДІ
AA	0,244	0,625	4,58	0,03	0,19	0,04 – 0,96
AG + GG	0,756	0,375			5,17	1,04 – 25,57

Таблиця 3.16

Рецесивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у пацієнтів із різними рентгенологічними стадіями остеоартрозу колінних суглобів при тривалості захворювання > 5 років

Генотипи (частота)	II+III PC	I PC	χ^2	p	ВШ	
	n = 41	n = 8			значення	95 % ДІ
AA + AG	0,561	0,750	0,99	0,32	0,43	0,08 – 2,37
GG	0,439	0,250			2,35	0,42 – 13,05

Таким чином, достовірних відмінностей у розподілі частот алелей і генотипів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у загальній групі хворих на ОА колінних суглобів не виявлено. Проте у носіїв генотипів *AG(Gln/Arg)* + *GG(Arg/Arg)* значно більший ризик розвитку швидкого прогресування ОА згідно з РС (II та III PC) після 5 років захворювання: ВШ = 5,17 (95 % ДІ: 1,04 – 25,57). Отримані результати свідчать про пролонгований характер впливу порушень функціональної активності рецепторів лептину на патологічні зміни при ОА колінних суглобів, коли асоціація поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із РС проявляється у більш пізні строки перебігу захворювання.

3.2.2. Зв'язок поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із клінічною формою остеоартрозу колінних суглобів

Результати аналізу зв'язку поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із клінічною формою ОА колінних суглобів представлені на рис. 3.5 і в таблицях 3.17 – 3.21. Оскільки в групі дослідження не було пацієнтів із моноостеоартрозом, для аналізу виділяли лише дві підгрупи: олігоОА та поліОА.

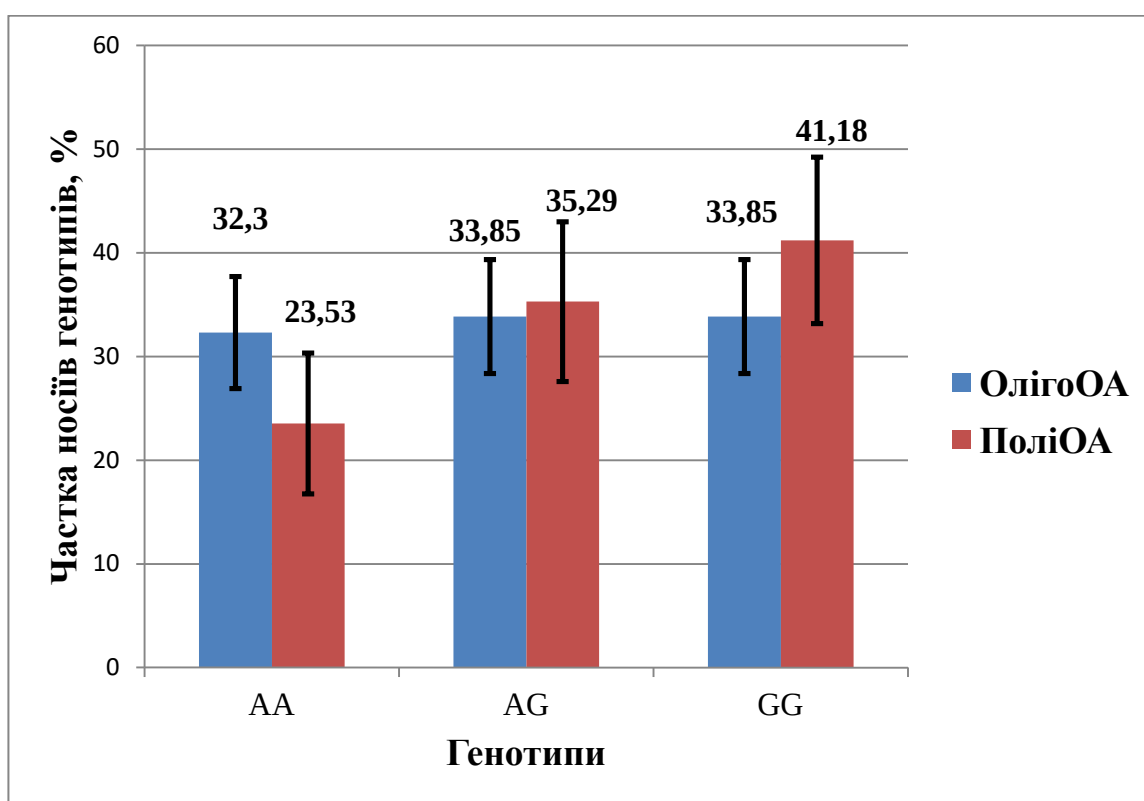


Рис. 3.5. Частота генотипів за поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у групах пацієнтів із різними клінічними формами остеоартрозу колінних суглобів.

Як видно з рис. 3.5, у групі пацієнтів із поліОА спостерігається тенденція до збільшення частоти гетерозиготних і гомозиготних носіїв варіантного алеля *G(Arg)*. Проте достовірних відмінностей у розподілі генотипів між дослідженими групами не було виявлено (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Відмінності у розподілі генотипів Q223R(rs1137101) гена LEPR у групах пацієнтів із різними клінічними формами остеоартрозу колінних суглобів

Генотип	Клінічна форма, n (%)			p**
	олігоОА	поліОА	p*	0,67
AA	21 (32,3)	8 (23,53)	0,36	
AG	22 (33,85)	12 (35,29)	0,86	
GG	22 (33,85)	14 (41,18)	0,47	

Примітки: 1. * – критерій χ^2 2x2;

2.** – критерій Фішера 3x2.

Збільшення частоти алеля *G(Arg)* у пацієнтів із поліОА, порівняно з пацієнтами з олігоОА – 0,59 та 0,51, відповідно (ВШ = 1,39, 95 % ДІ: 0,77 – 2,51) було статистично недостовірним, $p = 0,28$ (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Мультиплікативна модель успадкування rs1137101 гена LEPR у пацієнтів з різними клінічними формами остеоартрозу колінних суглобів

Алелі (частота)	поліОА	олігоОА	χ^2	p	ВШ	
	n = 34	n = 65			значення	95 % ДІ
A	0,412	0,492	1,16	0,28	0,72	0,40 – 1,31
G	0,588	0,508			1,39	0,77 – 2,51

В адитивній моделі, незважаючи на зростання показника ВШ за наявності варіантного алеля *G(Arg)*: ВШ для *AA(Gln/Gln)* = 0,64, *AG(Gln/Arg)* = 1,07, *GG(Arg/Arg)* = 1,37, відмінності мали недостатній рівень статистичної значущості (табл. 3.19).

Як засвідчують дані таблиці 3.20, у домінантній моделі успадкування збільшення частоти носіїв варіантного алеля *G(Arg)* (*AG* + *GG*) в групі пацієнтів із поліОА (ВШ = 1,55, 95 % ДІ: 0,60 – 4,00) було статистично недостовірним.

Таблиця 3.19

Аддитивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у пацієнтів із різними клінічними формами остеоартрозу колінних суглобів

Генотипи (частота)	поліОА	олігоОА	χ^2	р	ВШ	
	n = 34	n = 65			значення	95 % ДІ
AA	0,235	0,323	0,89	0,35	0,64	0,25 – 1,66
AG	0,353	0,338			1,07	0,45 – 2,55
GG	0,412	0,338			1,37	0,58 – 3,22

Таблиця 3.20

Домінантна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у пацієнтів із різними клінічними формами ОА колінних суглобів

Генотипи (частота)	поліОА	олігоОА	χ^2	р	ВШ	
	n = 34	n = 65			значення	95 % ДІ
AA	0,235	0,323	0,83	0,36	0,64	0,25 – 1,66
AG + GG	0,765	0,677			1,55	0,60 – 4,00

У рецесивній моделі успадкування збільшення частоти гомозиготних носіїв варіантного алеля *GG(Arg/Arg)* у групі пацієнтів із поліОА (ВШ = 1,55, 95 % ДІ: 0,58 – 3,22) також було статистично недостовірним (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Рецесивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у пацієнтів із різними клінічними формами остеоартрозу колінних суглобів

Генотипи (частота)	поліОА	олігоОА	χ^2	р	ВШ	
	n = 34	n = 65			значення	95 % ДІ
AA + AG	0,588	0,662	0,52	0,47	0,73	0,31 – 1,72
GG	0,412	0,338			1,37	0,58 – 3,22

Аналіз зв'язку поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із клінічною формою ОА колінних суглобів із урахуванням тривалості захворювання також не виявив достовірних відмінностей (рис. 3.6).

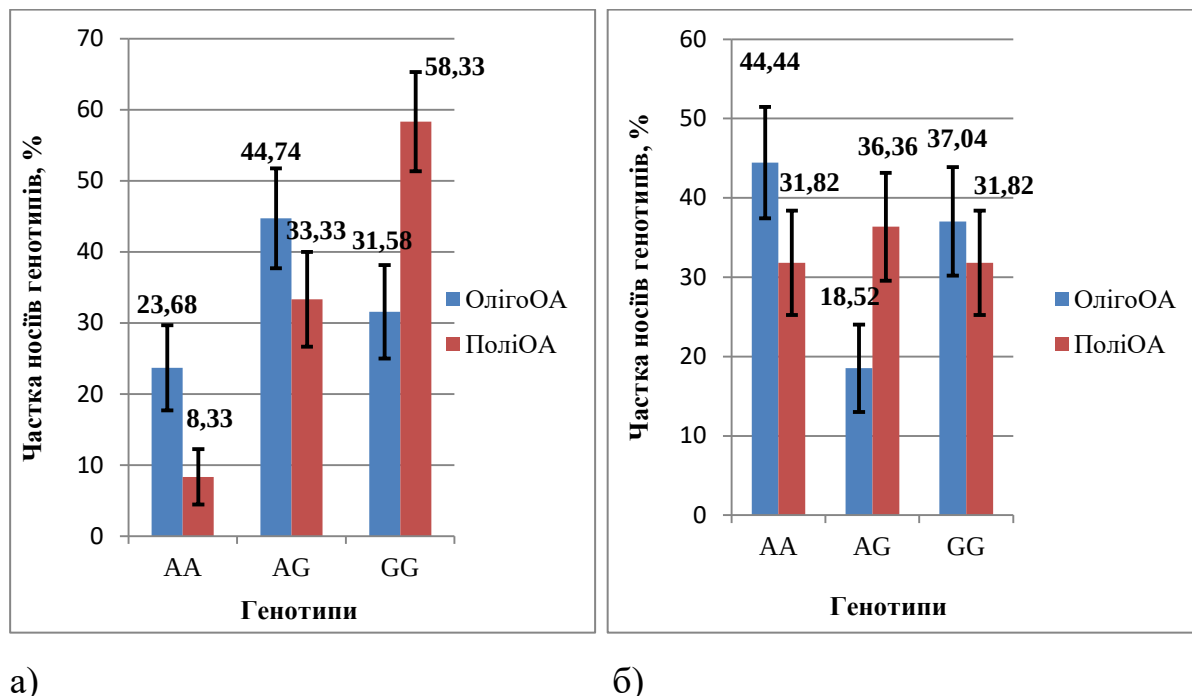


Рис. 3.6. Частота генотипів за поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у групах пацієнтів із різними клінічними формами остеоартрозу колінних суглобів із урахуванням тривалості захворювання: а) ≤ 5 років, б) > 5 років.

Таким чином, не виявлено достовірних відмінностей у розподілі частот алелів і генотипів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* між групами пацієнтів із олігоОА та поліОА.

3.2.3. Зв'язок поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із порушенням функцій суглобів

Під час аналізу зв'язку поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із ПФС у хворих на ОА колінних суглобів виділяли три групи, відповідно до ступеня ПФС: I, II та III. Результати аналізу представлені в таблицях 3.22 – 3.26.

Таблиця 3.22

Відмінності в розподілі генотипів Q223R(rs1137101) гена LEPR у групах хворих на остеоартроз колінних суглобів із різними ступенями порушення функції суглобів

Генотип	ПФС, n (%)			p*
	I	II	III	
AA	6 (25)	23 (31,94)	0 (0)	0,41
AG	11 (45,83)	21 (29,17)	2 (66,66)	
GG	7 (29,17)	28 (38,89)	1 (33,33)	

Примітка. * – критерій Фішера 3x3

Як засвідчують дані таблиці 3.22, міжгрупових відмінностей у розподілі генотипів не виявлено. Для аналізу особливостей розподілу генотипів у різних моделях успадкування умовно виділяли дві групи: ПФС I (24 хворих) та ПФС II+III (75 хворих). Навіть за умов такого поділу, частоти варіантного алеля G(Arg) у групах достовірно не відрізнялись, $p = 0,82$ (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

Мультиплікативна модель успадкування rs1137101 гена LEPR у групах хворих на остеоартроз колінних суглобів із різними ступенями порушення функції суглобів

Алелі (частота)	ПФС II+III	ПФС I	χ^2	p	ВІП	
	n = 75	n = 24			значення	95 % ДІ
A	0,460	0,479	0,05	0,82	0,93	0,48 – 1,78
G	0,540	0,521			1,08	0,56 – 2,07

В адитивній моделі успадкування відмінності в розподілі генотипів також були статистично недостовірними (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

Аддитивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у групах хворих на остеоартроз колінних суглобів із різними ступенями порушення функції суглобів

Генотипи (частота)	ПФС II+III	ПФС I	χ^2	p	ВШ	
	n = 75	n = 24			значення	95 % ДІ
AA	0,307	0,250	0,04	0,84	1,33	0,47 – 3,78
AG	0,307	0,458			0,52	0,20 – 1,34
GG	0,387	0,292			1,53	0,57 – 4,14

У домінантній і рецесивній моделі достовірних відмінностей у розподілі генотипів між групами також не було виявлено (табл. 3.25 – 3.26).

Таблиця 3.25

Домінантна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у групах хворих на остеоартроз колінних суглобів із різними ступенями порушення функції суглобів

Генотипи (частота)	ПФС II+III	ПФС I	χ^2	p	ВШ	
	n = 75	n = 24			значення	95 % ДІ
AA	0,307	0,250	0,28	0,6	1,33	0,47 – 3,78
AG + GG	0,693	0,750			0,75	0,26 – 2,15

Таблиця 3.26

Рецесивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у групах хворих на остеоартроз колінних суглобів із різними ступенями порушення функції суглобів

Генотипи (частота)	ПФС II+III	ПФС I	χ^2	p	ВШ	
	n = 75	n = 24			значення	95 % ДІ
AA + AG	0,613	0,708	0,71	0,40	0,65	0,24 – 1,77
GG	0,387	0,292			1,53	0,57 – 4,14

Таким чином, взаємозв'язку поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із ПФС у хворих на ОА колінних суглобів не виявлено.

3.2.4. Зв'язок поліморфізму *Q223R (rs1137101)* гена *LEPR* з індексом маси тіла хворих на остеоартроз колінних суглобів

Проведено аналіз взаємозв'язку розподілу генотипів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у хворих на ОА колінних суглобів з показником ІМТ. При порівнянні розподілу генотипів одночасно в п'яти групах: з нормальною масою тіла, надмірною масою тіла, ожирінням першого, другого та третього ступеня достовірних відмінностей не виявлено ($p = 0,13$), що може бути обумовлено як недостатньою кількістю даних для окремих груп, так і великою кількістю груп порівняння. Разом із тим, привертає увагу значна частка носіїв варіантного алеля *G(Arg)* (90 %) у хворих на ОА колінних суглобів з нормальною вагою тіла, та певна тенденція її зменшення при збільшенні показника ІМТ: 90 %, 71,9 %, 78,1 %, 50 %, 57,1 %, у групах із нормальною, надмірною масою тіла, ожирінням першого, другого та третього ступеня, відповідно.

У таблиці 3.27 представлені результати порівняльного аналізу середніх значень ІМТ серед осіб із різними генотипами *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у хворих на ОА колінних суглобів і в контрольній групі.

У розділі 2 було показано, що середньогрупове значення ІМТ у хворих на ОА колінних суглобів достовірно ($p < 0,001$) більше, ніж у контрольній групі. Як засвідчують дані таблиці 3.27, аналогічна тенденція спостерігається незалежно від особливостей поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR*. ІМТ в групі хворих на ОА у носіїв різних генотипів більший, ніж у носіїв відповідних генотипів контрольної групи. У контрольній групі достовірних відмінностей середніх значень ІМТ у носіїв різних генотипів не виявлено. Серед хворих на ОА у гомозиготних за мажорним алелем *AA(Gln/Gln)* середнє значення ІМТ ($30,24 \pm 5,04$ кг/м²) достовірно менше ($p = 0,04$), ніж у гетерозигот ($32,94 \pm 5,25$ кг/м²). Проте відмінності цього показника у гомозиготних за

мажорним алелем *AA(Gln/Gln)*, порівняно з гомозиготними носіями варіантного алеля *GG(Arg/Arg)*, були недостовірними (табл. 3.27).

Таблиця 3.27

Середньогрупові показники індексу маси тіла в осіб із різними генотипами *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR*

Генотипи	ІМТ (кг/м ²) M±SD	p*
Хворі на ОА колінних суглобів		
AA	30,24±5,04	0,04 (AA/AG)
AG	32,94±5,25	0,25 (AG/GG)
GG	31,31±6,09	0,43 (AA/GG)
Контрольна група		
AA	26,42±3,61	0,31(AA/AG)
AG	27,31±3,29	0,74 (AG/GG)
GG	27,71±1,85	0,28 (AA/GG)

Примітка. * – критерій Стьюдента.

Для подальшого аналізу взаємозв'язку поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* з ожирінням пацієнти були розділені на дві групи: з ІМТ < 35 (до якої увійшли пацієнти з нормальною масою тіла, надмірною масою тіла та ожирінням першого ступеня) та ІМТ ≥ 35 (до якої увійшли пацієнти з ожирінням другого та третього ступеня).

За умов поділу хворих на ОА колінних суглобів за критерієм ІМТ на дві групи: ≥ 35 кг/м² (ожиріння II та III ступеня) та < 35 кг/м², відмінності в розподілі генотипів є достовірними (табл. 3.28).

Таблиця 3.28

Розподіл генотипів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із індексом маси тіла у хворих на остеоартроз колінних суглобів

Генотипи	ІМТ (кг/м ²)		p*
	≥ 35, n (%)	< 35, n (%)	
AA	12 (48)	17 (22,97)	0,009
AG	3 (12)	31 (41,89)	
GG	10 (40)	26 (35,14)	

Примітка. * – точний критерій Фішера.

Збільшення частоти алеля *A(Gln)* у групі хворих із ІМТ ≥ 35 кг/м² було статистично недостовірним (табл. 3.29).

Таблиця 3.29

Мультиплікативна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у групах хворих на остеоартроз колінних суглобів відповідно до індексу маси тіла

Алелі (частота)	ІМТ ≥ 35	ІМТ < 35	χ^2	p	ВІІ	
	n = 25	n = 74			значення	95 % ДІ
A	0,540	0,439	1,53	0,22	1,50	0,79 – 2,85
G	0,460	0,561			0,67	0,35 – 1,27

Відмінностей у розподілі генотипів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* між цими групами хворих на ОА колінних суглобів в адитивній та рецесивній моделях успадкування не було виявлено (табл. 3.30 – 3.31).

Таблиця 3.30

**Аддитивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у групах хворих на
остеоартроз колінних суглобів відповідно до індексу маси тіла**

Генотипи (частота)	IMT $\geq$ 35	IMT < 35	χ^2	p	ВШ	
	n = 25	n = 74			значення	95 % ДІ
AA	0,480	0,230	1,17	0,28	3,10	1,19 – 8,03
AG	0,120	0,419			0,19	0,05 – 0,69
GG	0,400	0,351			1,23	0,48 – 3,12

Таблиця 3.31

**Рецесивна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у групах хворих на
остеоартроз колінних суглобів відповідно до індексу маси тіла**

Генотипи (частота)	IMT $\geq$ 35	IMT < 35	χ^2	p	ВШ	
	n = 25	n = 74			значення	95 % ДІ
AA + AG	0,600	0,649	0,19	0,66	0,81	0,32 – 2,06
GG	0,400	0,351			1,23	0,48 – 3,12

Привертає увагу, що частота гомозиготних носіїв AA(*Gln/Gln*), відповідно до домінантної моделі успадкування, достовірно більша в групі хворих із ожирінням II та III ступеня, порівняно з іншими: ВШ = 3,10, 95 % ДІ: 1,19 – 8,03, p = 0,02 (табл. 3.32).

Таблиця 3.32

**Домінантна модель успадкування *rs1137101* гена *LEPR* у групах хворих на
остеоартроз колінних суглобів відповідно до індексу маси тіла**

Генотипи (частота)	IMT $\geq$ 35	IMT < 35	χ^2	p	ВШ	
	n = 25	n = 74			значення	95 % ДІ
AA	0,480	0,230	5,65	0,02	3,10	1,19 – 8,03
AG + GG	0,520	0,770			0,32	0,12 – 0,84

3.2.5. Зв'язок поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із концентрацією лептину в сироватці крові хворих на остеоартроз колінних суглобів

Результати аналізу зв'язку поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із рівнем лептину в сироватці крові хворих на ОА колінних суглобів представлені в таблиці 3.33. У загальнопопуляційній групі (хворі на ОА колінних суглобів і контрольна група) відмінностей у рівнях лептину сироватки крові в носіїв різних генотипів не виявлено. У хворих на ОА спостерігається тенденція до збільшення рівня лептину в гетерозиготних носіїв, порівняно з гомозиготами обох типів ($p = 0,09$). Зменшення рівня лептину в гетерозиготних носіїв контрольної групи також було статистично недостовірним.

Таблиця 3.33

Рівень лептину сироватки крові в групах із різними генотипами *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR*

Генотипи	Лептин (нг/мл) M±SD	p*
ОА+ Контроль		
AA	10,96±6,83	0,93 (AA/GG)
AG	11,76±6,45	0,64 (AA/AG)
GG	10,80±6,97	0,55 (AG/GG)
ОА		
AA	10,67±6,99	0,96 (AA/GG)
AG	14,43±6,69	0,09 (AA/AG)
GG	10,78±7,35	0,08(AG/GG)
Контроль		
AA	11,90±6,80	0,80 (AA/GG)
AG	8,81±4,77	0,22 (AA/AG)
GG	10,94±4,98	0,38 (AG/GG)

Примітка. * – критерій Стюдента.

Детальний аналіз рівня лептину сироватки крові в групах з різними генотипами *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* відносно ІМТ в осіб контрольної групи виявив поступове зменшення рівня лептину в крові у осіб контрольної групи з нормальною масою тіла за наявності варіантного алеля у гетерозиготному та гомозиготному станах, відповідно. У гетерозигот рівень лептину зменшувався в середньому з $9,09 \pm 0,16$ нг/мл до $6,17 \pm 1,76$ нг/мл ($p = 0,055$), а у гомозигот *GG* за варіантним алелем до $4,4 \pm 0,57$ нг/мл ($p = 0,008$) порівняно з гомозиготними носіями *AA* мажорного алеля. В групі носіїв варіантного алеля *G(GG+AG)*, який зменшує ефективність зв'язування рецептора з лептином, достовірно зменшується показник середнього рівня лептину в крові: *AA* ($9,09 \pm 0,16$ нг/мл) проти *GG+AG* ($5,81 \pm 1,73$ нг/мл) ($p = 0,028$).

У осіб контрольної групи з надлишковою масою та ожиріння І ступеня достовірних відмінностей за рівнем лептину в крові в залежності від генотипу за поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* не виявлено ($p > 0,05$). За умов надмірної маси або ожиріння І ступеня рівень лептину у носіїв варіантного алеля збільшується, порівняно з особами контрольної групи з нормальною масою. Так у гетерозигот – з $6,17 \pm 1,76$ нг/мл до $11,24 \pm 5,08$ нг/мл ($p = 0,015$), а у гомозигот – з $4,4 \pm 0,57$ нг/мл до $12,68 \pm 3,59$ нг/мл ($p = 0,038$).

У хворих на ОА з $\text{ІМТ} < 35 \text{ кг/м}^2$ достовірних відмінностей за рівнем лептину в крові в залежності від генотипу за поліморфізмом *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* не виявлено ($p > 0,05$), хоча спостерігається тенденція до підвищення рівня лептину у гетерозигот, порівняно з гомозиготними носіями мажорного алеля, $13,69 \pm 6,54$ нг/мл (*AG*) проти $8,73 \pm 6,36$ нг/мл (*AA*) ($p = 0,055$). У хворих цієї групи значення середніх показників ІМТ, більше, ніж у осіб контрольної групи з нормальною масою тіла. При цьому, у гомозиготних носіїв мажорного алеля *AA* в контрольній групі та у хворих на ОА з $\text{ІМТ} < 35 \text{ кг/м}^2$, незважаючи на підвищення середнього показника ІМТ з $23,29 \pm 0,13 \text{ кг/м}^2$ до $30,06 \pm 2,45 \text{ кг/м}^2$, рівень лептину в крові лишався на приблизно однаковому рівні – $9,09 \pm 0,16$ нг/мл та $8,73 \pm 6,36$ нг/мл, відповідно. На відміну від цього, у гетерозиготних

хворих на ОА (носіїв варіантного алеля) підвищення середнього показника ІМТ супроводжувалося достовірним збільшенням рівня лептину, порівняно з особами контрольної групи з нормальною масою: з $6,17 \pm 1,76$ нг/мл до $13,69 \pm 6,54$ нг/мл ($p = 0,0037$). Аналогічне зростання рівня лептину у гомозиготних носіїв варіантного алеля GG – з $4,4 \pm 0,57$ нг/мл до $11,28 \pm 7,86$ нг/мл мало недостатній рівень статистичної значущості ($p = 0,20$) внаслідок значної варіабельності цього показника у гомозигот за варіантним алелем.

У хворих на ОА з $IMT \geq 35$ кг/м², носіїв варіантного алеля (AG + GG) не виявлено достовірних відмінностей за рівнем лептину в крові порівняно з гомозиготними носіями мажорного алеля (AA) ($p = 0,90$).

Таким чином, уперше в Україні визначені частоти алелів і особливості розподілу генотипів за поліморфними варіантами *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* у жінок, хворих на ОА колінних суглобів. Частота варіантного алеля G(Arg) 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-Вайберга ($p = 0,002$), 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* із такими клініко-лабораторними показниками, як клінічна форма, ПФС, ІМТ, концентрація лептину в сироватці крові не виявлено. У носіїв генотипів AG(Gln/Arg) + GG(Arg/Arg) достовірно більший ризик розвитку швидкого прогресування ОА згідно з РС (II та III РС, порівняно з I) після 5 років захворювання: ВШ = 5,17 (95 % ДІ: 1,04 – 25,57), $p = 0,03$ [15; 194].

Основні наукові результати розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. 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.
2. 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.
3. Новоселецький В.О. Клінічні особливості остеоартрозу колінних суглобів у жіночій популяції Вінницької області. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017. № 29. С. 169–173.

РОЗДІЛ 4

РІВНІ ЛЕПТИНУ КРОВІ У ЖІНОК ІЗ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

Рання діагностика ОА, особливо на етапі безсимптомного перебігу та «пре-рентгенологічної» стадії, розглядається як пріоритетний напрямок у менеджменті хворих на ОА, що дозволяє попередити значну дисфункцію суглобів і їх протезування в майбутньому [205].

Перспективна роль у цьому напрямку відводиться вивченню ролі адипокінів як патогенетичних факторів із імуномодулювальними та кістково-ремодулювальними властивостями. Лептин викликає значний науковий інтерес із огляду на дослідження останніх десятиліть, що вказують на його залучення до кістково-суглобового гомеостазу при ОА [148].

Згідно з сучасними літературними даними, лептин, як активний прозапальний медіатор, може сприяти деградації всіх структурних компонентів суглоба та бути ключовим фактором у складному патогенезі ОА. Деградація хрящової тканини у поєднанні з персистувальним запаленням, асоціюються зі значною коморбідністю у цієї категорії хворих, у тому числі, й зі зміною композиції тіла з накопиченням жирової тканини та втратою м'язової маси [75]. Отже, патогенетичний ланцюг «запалення – лептин – надлишкова маса – ОА» є перспективним напрямком наукового дослідження.

Таким чином, взаємозв'язок між рівнем лептину та розвитком ОА, а саме, зв'язки з клінічними симптомами, перебігом захворювання, генетичним статусом хворих, не є повністю зрозумілими та вивченими.

Саме тому, завданням цього розділу було вивчення вмісту лептину в сироватці крові хворих на ОА та його зв'язків із клінічними проявами та функціональним статусом хворих.

4.1. Вміст лептину в сироватці крові у хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок із клініко-демографічними показниками

Зі 104 хворих на ОА, які взяли участь у дослідженні, рівні лептину в сироватці крові було визначено у 71 пацієнта, які дали на це згоду. Крім того, була сформована група практично здорових осіб у кількості 32, яка була репрезентативною до вищезазначеної групи хворих на ОА.

Середній вік хворих на ОА був $56,51 \pm 12,12$ років, а осіб контрольної групи – $53,03 \pm 5,64$ років ($p > 0,05$). Середній ІМТ становив в групі хворих – $31,77 \pm 5,3$ кг/м² та в контрольній групі – $30,18 \pm 2,47$ кг/м² ($p > 0,05$).

Серед хворих на ОА нормальна маса тіла була у 6 осіб (8,45 %), надмірна – у 21 особи (29,58 %), ожиріння – у 44 жінок (61,97 %).

Група практично здорових осіб розподілилась за ІМТ наступним чином: надмірну масу мали 17 осіб (53 %), ожиріння – 15 осіб (47 %).

Спочатку було оцінено вміст лептину сироватки крові у відібраній когорті хворих і порівняно його з референтними показниками контрольної групи. Було встановлено, 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) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Рівні лептину в сироватці крові осіб контрольної групи та хворих на остеоартроз

Групи		Лептин, нг/мл	
		М $\pm$ SD	Me (min-max)
1	Контроль, n = 32	9,75 $\pm$ 5,21	8,43 (3,20 – 20,56)
2	Хворі на ОА, n = 71	11,90 $\pm$ 7,08 [#]	10,66 (1,04 – 29,09)

Примітка: # – $p = 0,047$ між групами (критерій Стьюдента).

На наступному етапі було проведено оцінку рівня лептину стосовно клініко-демографічних показників у хворих на ОА. Так, розподіл рівнів лептину за віком не виявив достовірних відмінностей між хворими на ОА та особами контрольної групи (тест Колмогорова-Смірнова (КС), $p = 0,89$) (рис. 4.1).

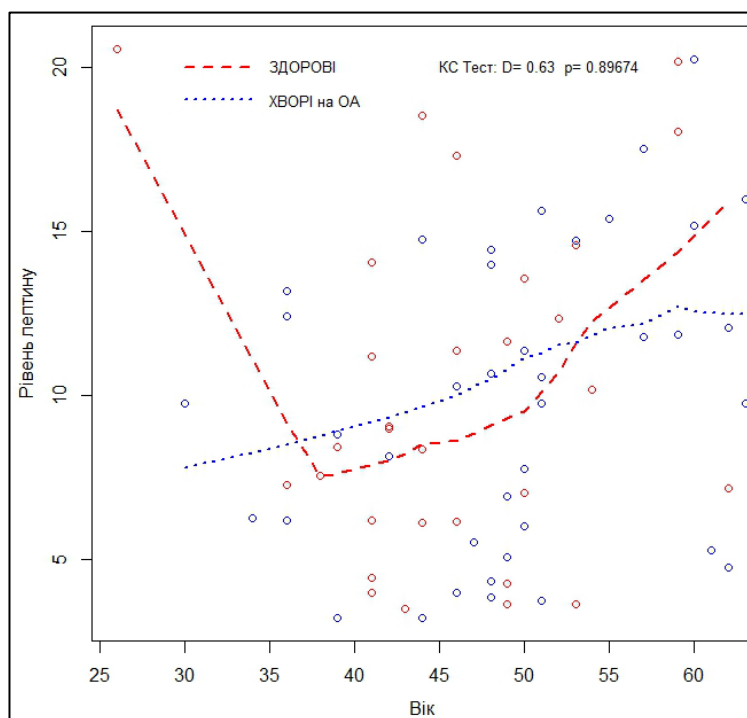


Рис. 4.1. Рівні лептину в сироватці крові (нг/мл) хворих на остеоартроз та осіб контрольної групи залежно від віку (роки).

Детальний аналіз розподілу рівнів лептину щодо віку в когорті пацієнтів із ОА достовірної залежності також не виявив (тест Фішера (F), $p = 0,59$) (рис. 4.2).

На рис. 4.3 представлено розподіл рівнів лептину за ІМТ серед хворих на ОА та осіб контрольної групи. Знайдена достовірна відмінність ($p < 0,001$) стосовно розподілу рівнів лептину між вищезазначеними групами за методом Крускала-Валліса (KW). Так, у групі хворих на ОА спостерігається ріст рівня лептину зі збільшенням ІМТ, таке ж спрямування спостерігається й в осіб контрольної групи, відповідно. При цьому варто зазначити, що видиме підвищення рівня лептину в сироватці хворих на ОА починається з показника ІМТ, що відповідає надлишковій масі.

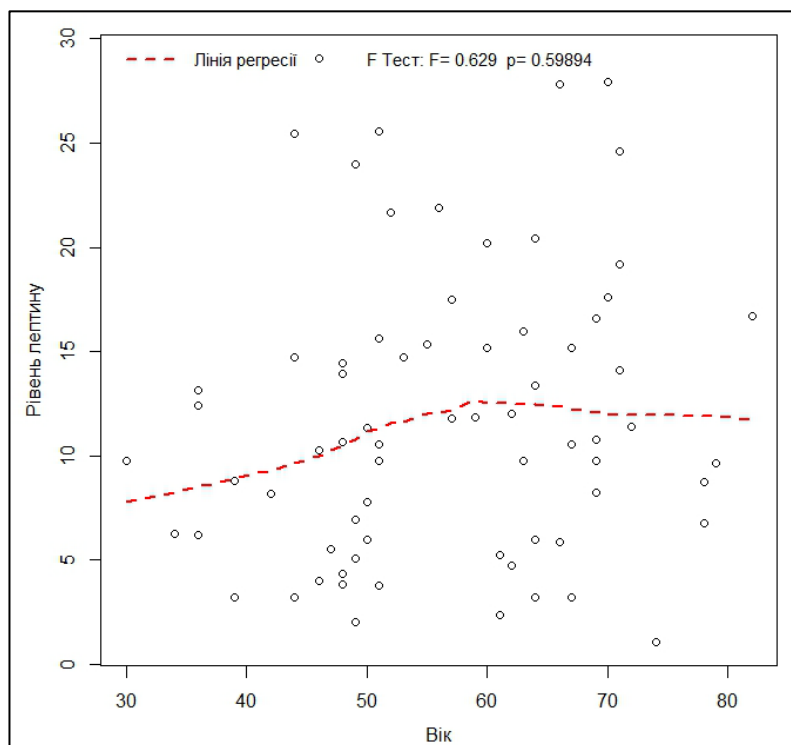


Рис. 4.2. Рівні лептину в сироватці крові (нг/мл) хворих на остеоартроз залежно від віку (роки).

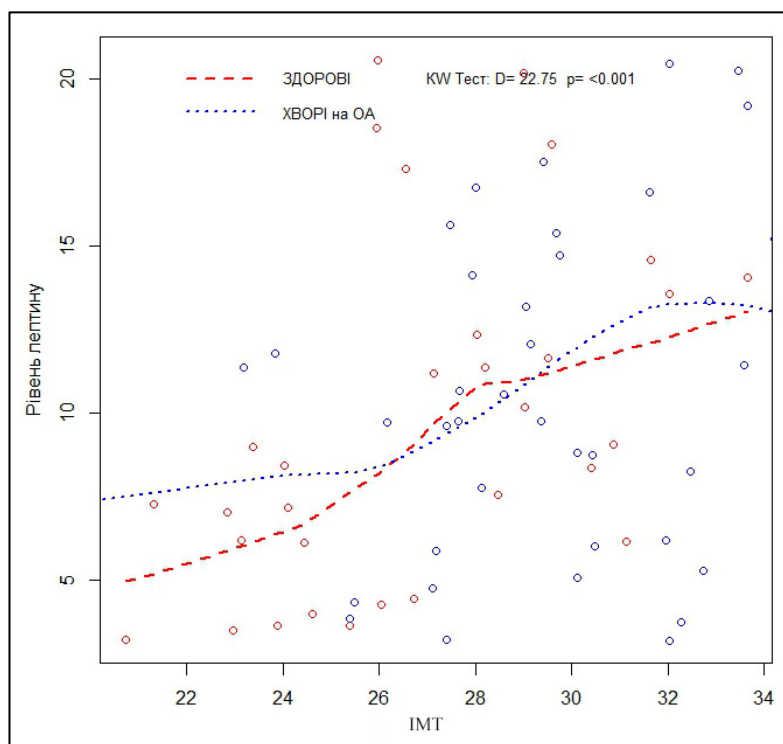


Рис. 4.3. Рівні лептину в сироватці крові (нг/мл) хворих на остеоартроз та осіб контрольної групи залежно від індексу маси тіла (кг/м²).

Під час детального аналізу рівнів лептину за методом нелінійної регресії з застосуванням кубічного В-сплайну у хворих на ОА (рис. 4.4) достовірної залежності за тестом F ($p = 0,17$) не виявлено. Однак знову простежується підвищення рівня лептину в хворих зі збільшенням значень ІМТ, що відповідає надлишковій масі. Вищезазначені дані дають підстави стверджувати, що надлишкова маса тіла у хворих із ОА асоціюється з підвищенням рівня лептину в сироватці крові.

Кореляційний аналіз в групі хворих на ОА ($n = 71$) виявив наявність прямого слабкої сили зв'язку ($r = 0,21$) між ІМТ та рівнем лептину сироватки крові ($p = 0,01$), при цьому сильніший зв'язок спостерігався в групі хворих з надлишковою вагою ($r = 0,58$) ($p < 0,01$).

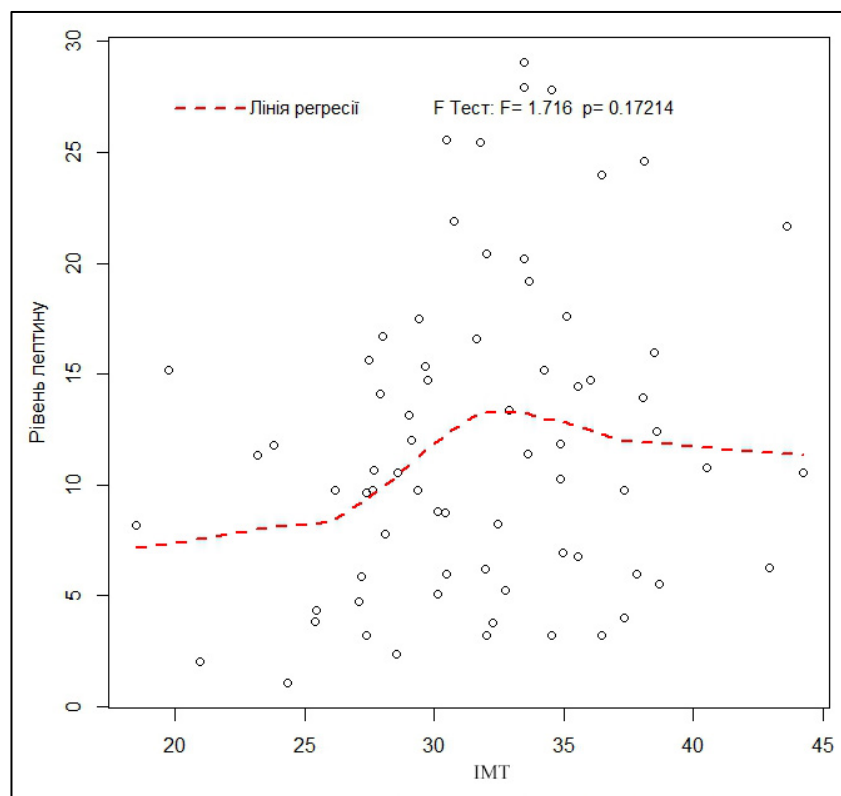


Рис. 4.4. Рівні лептину в сироватці крові (нг/мл) хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Аналізуючи розподіл рівня лептину щодо тривалості захворювання, достовірного зв'язку не виявили (тест F, $p = 0,33$) (рис. 4.5).

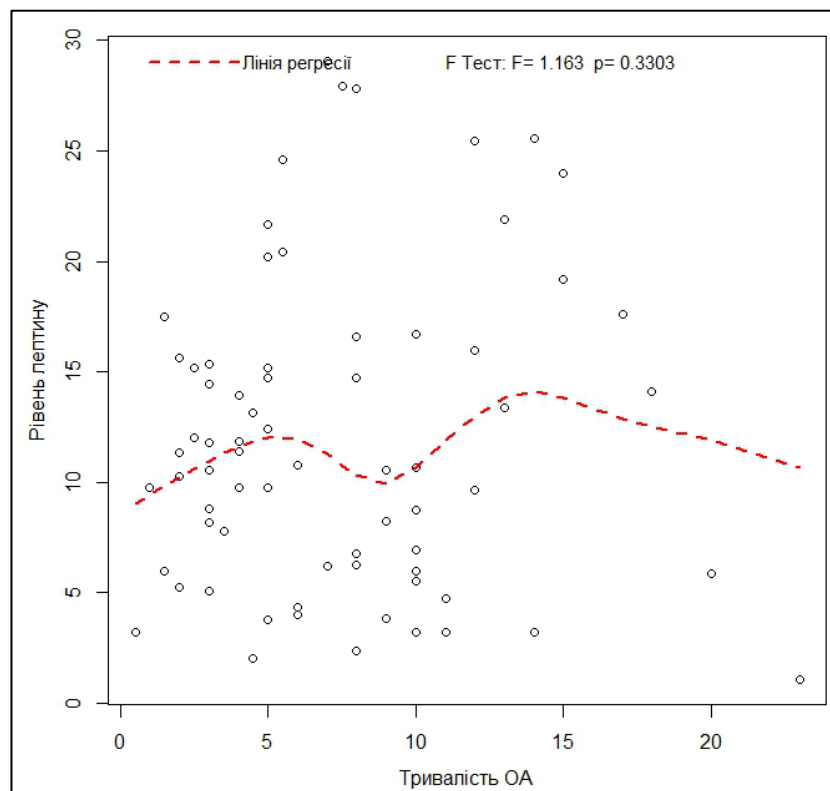


Рис. 4.5. Рівні лептину в сироватці крові (нг/мл) хворих на остеоартроз залежно від тривалості захворювання (роки).

Аналіз рівня лептину сироватки крові відносно клінічної форми ОА виявив, що при олігоОА рівень лептину становив $12,44 \pm 6,85$ нг/мл проти $10,90 \pm 7,3$ нг/мл при поліОА, які достовірно не відрізнялися між собою ($p = 0,194$ (критерій Ст'юдента)) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Лептин сироватки крові відносно клінічної форми у хворих на остеоартроз (n=71)

Показник	олігоОА (n = 46)	поліОА (n = 25)	p
Лептин, нг/мл (M±SD)	12,44±6,85	10,90±7,3	0,194

Під час зіставлення рівня лептину сироватки крові відносно РС знайдено достовірні відмінності в рівні лептину між II та I, а також II та III стадіями ($p = 0,0432$ (критерій F з результатів дисперсійного аналізу (ANOVA))) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Лептин сироватки крові відносно рентгенологічної стадії у хворих на
остеоартроз (n = 71)**

Показник	РС I (n = 13)	РС II (n = 45)	РС III (n = 13)	p
Лептин, нг/мл (M $\pm$ SD)	9,35 $\pm$ 6,74	13,47 $\pm$ 6,84	9,01 $\pm$ 6,78	0,0432

У той же час, при зіставленні рівня лептину відносно ПФС достовірних відмінностей ($p = 0,753$ (критерій F)) виявлено не було (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Лептин у сироватці крові відносно порушення функції суглобів у хворих на
остеоартроз (n = 71)**

Показник	ПФС I (n = 17)	ПФС II (n = 53)	ПФС III (n = 1)	p
Лептин, нг/мл (M $\pm$ SD)	10,98 $\pm$ 7,21	12,35 $\pm$ 6,92	3,22	0,753

Аналіз розподілу рівня лептину за альгофункціональним індексом Лекена, який свідчить про тяжкість ОА, за методом нелінійної регресії з застосуванням кубічного В-сплайну не виявив достовірного зв'язку за тестом F ($p = 0,97$) (рис. 4.6).

У свою чергу, достовірний зв'язок виявлено при розподілі рівня лептину за НАQ (тест F, $p = 0,026$) (рис. 4.7). При цьому чітко простежується, що вищим значенням показника НАQ, які асоціюються з гіршою функціональною

здатністю, відповідають вищі показники рівня лептину сироватки крові, що опосередковано може вказувати на причетність лептину до прогресування ОА ($r = 0,17$; $p < 0,05$).

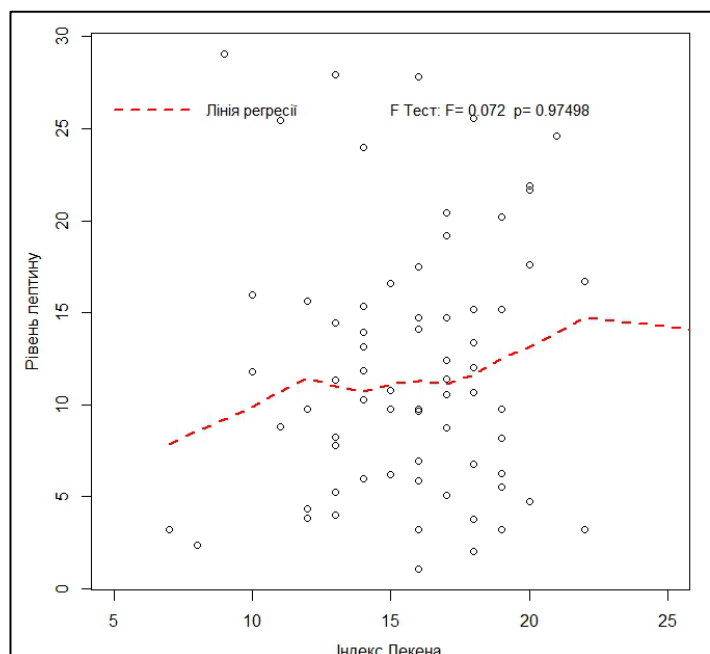


Рис. 4.6. Рівні лептину в сироватці крові (нг/мл) хворих на остеоартроз залежно від альгофункціонального індексу Лекена.

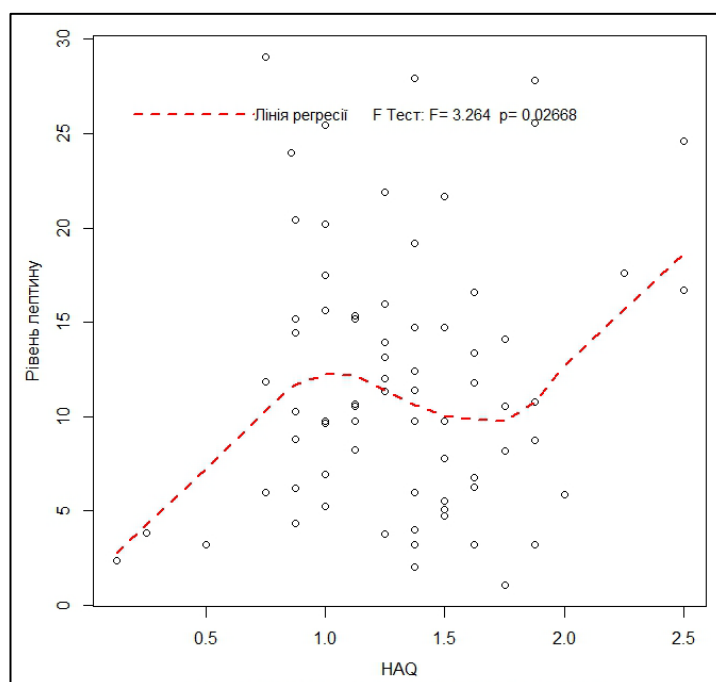


Рис. 4.7. Рівні лептину в сироватці крові (нг/мл) хворих на остеоартроз залежно від HAQ.

Провівши оцінку рівня лептину стосовно шкали KOOS, включаючи

детальний аналіз щодо її п'яти підшкал, не виявили достовірних зв'язків (тест F, $p > 0,05$) (рис. 4.8 – 4.12).

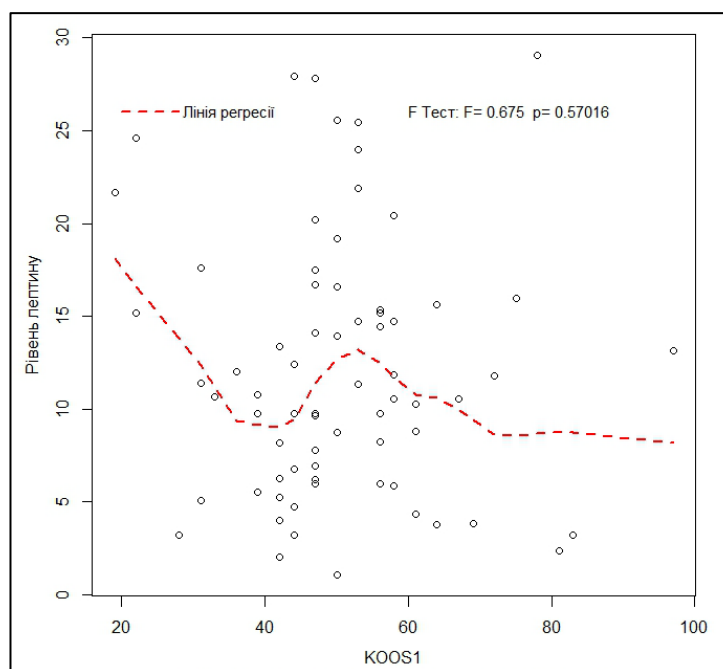


Рис. 4.8. Рівні лептину в сироватці крові (нг/мл) хворих на остеоартроз залежно від KOOS 1.

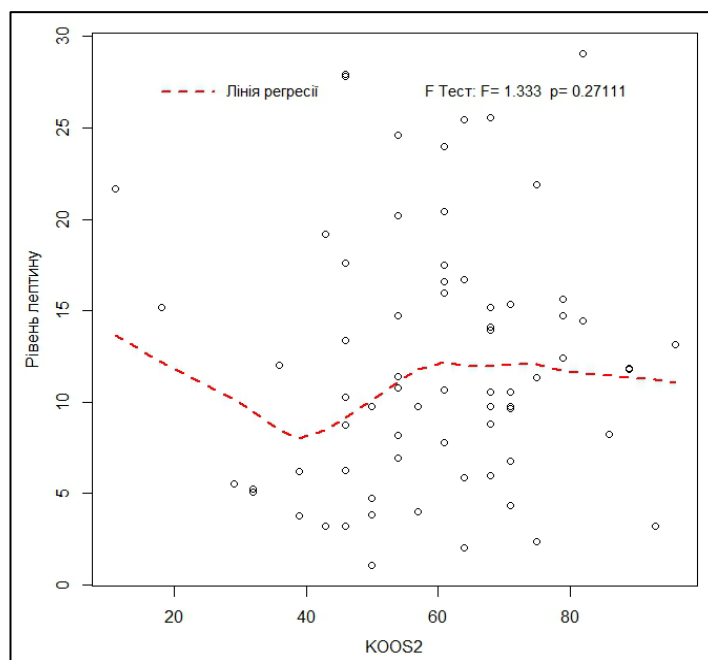


Рис. 4.9. Рівні лептину в сироватці крові (нг/мл) хворих на остеоартроз залежно від KOOS 2.

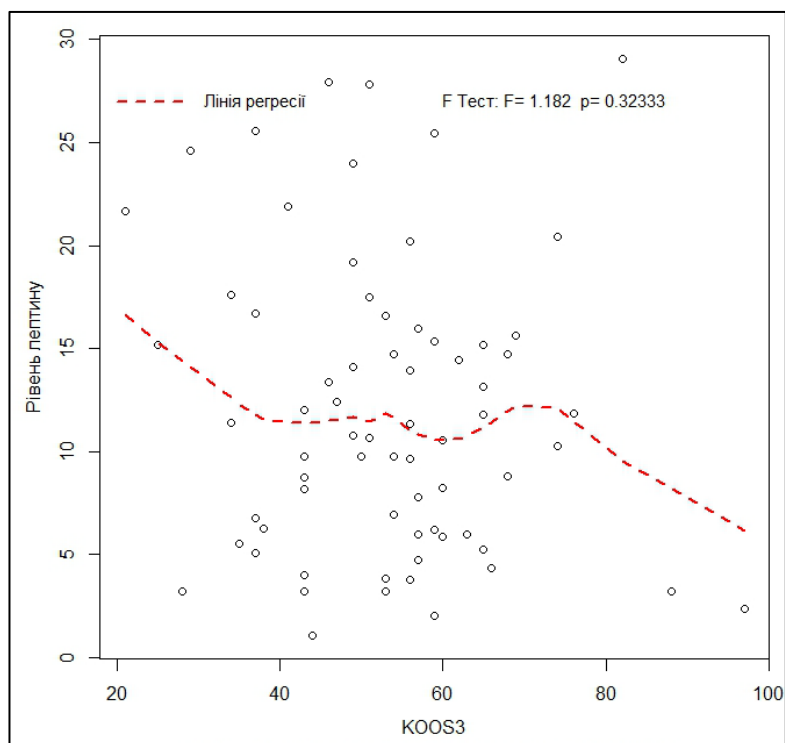


Рис. 4.10. Рівні лептину в сироватці крові (нг/мл) хворих на остеоартроз залежно від KOOS 3.

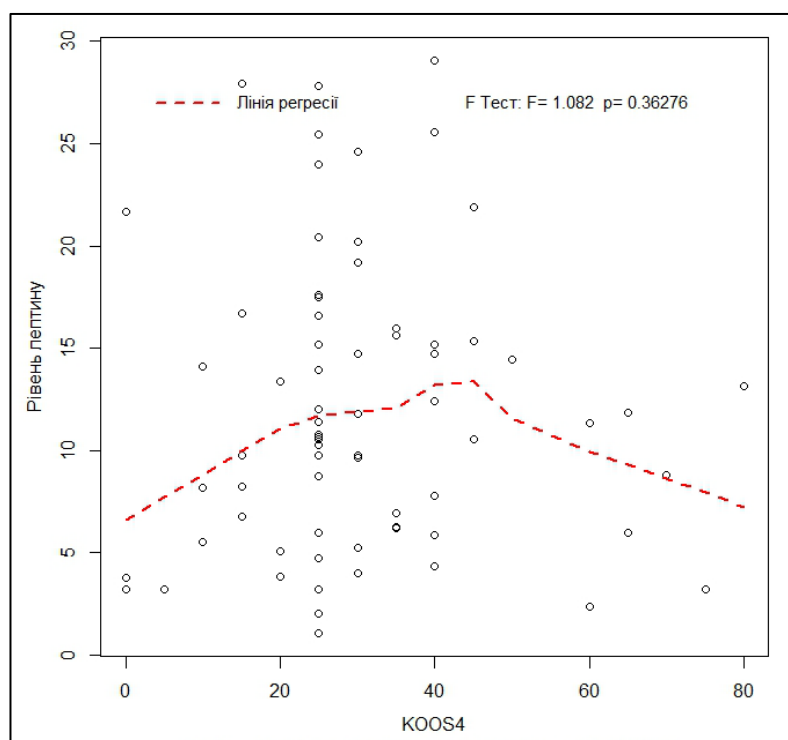


Рис. 4.11. Рівні лептину в сироватці крові (нг/мл) хворих на остеоартроз залежно від KOOS 4.

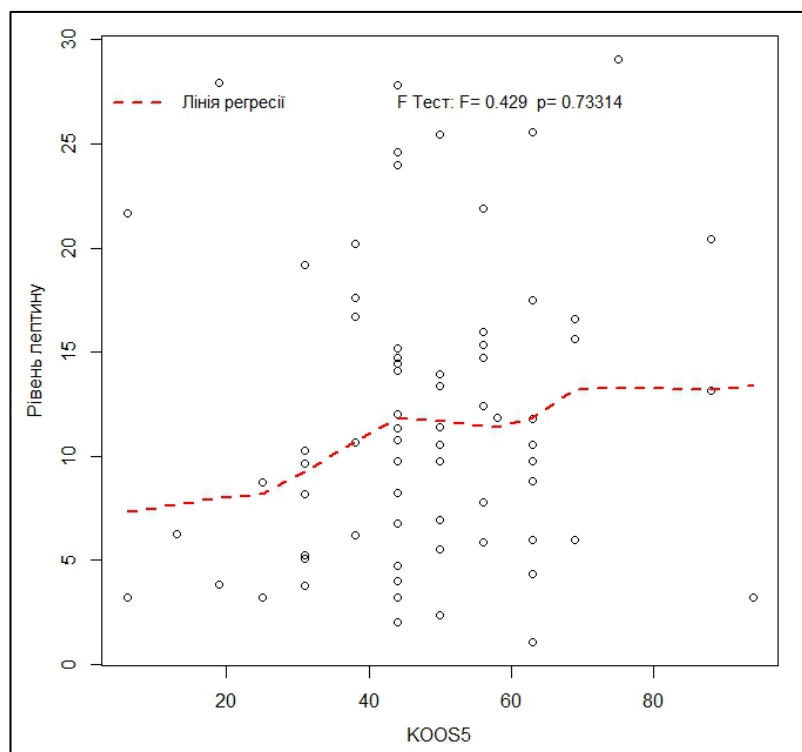


Рис. 4.12. Рівні лептину в сироватці крові (нг/мл) хворих на остеоартроз залежно від KOOS 5.

Таким чином, проведений детальний аналіз рівня лептину стосовно клініко-демографічних показників [18], клінічних проявів і функціонального стану хворих на ОА [19] виявив достовірні відмінності рівня лептину щодо РС ОА та достовірний зв'язок між рівнем лептину та функціональним станом хворих за НАQ. Крім того, простежувалась асоціація надлишкової маси тіла з підвищенням рівня лептину в сироватці крові [21].

Основні наукові результати розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. 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.
2. 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.

3. 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.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОЗОВАНОГО ІНДИВІДУАЛІЗОВАНОГО ІЗОМЕТРИЧНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ЖІНОК ІЗ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

Одним із найбільш важливих завдань, які стоять перед практичним лікарем, у лікуванні пацієнта з ОА колінних суглобів є вибір ефективного й безпечного варіанту терапії для покращення якості життя та забезпечення прихильності до призначеного лікування. Відомо, що модифікація способу життя й адекватна фізична активність дозволяють істотно покращити результати лікування.

Фізична реабілітація хворих із ОА, та ОА колінних суглобів зокрема, є досить складним завданням, актуальність якого обумовлена важкістю ураження опорно-рухового апарату, прогресувальним перебігом захворювання, високою частотою ураження осіб працездатного віку, а також втратою професійних і соціальних навичок, складністю фізичного і психологічного пристосування хворих до порушення рухових функцій.

Основною метою фізичної реабілітації хворих на ОА колінних суглобів є зменшення больового синдрому, попередження й корекція функціональної недостатності суглобів, попередження прогресування деформацій, збереження здатності до самообслуговування та трудової діяльності, а також покращення якості життя.

Запропонована нами програма ДПФН, яку частина обстежених нами пацієнтів із ОА колінних суглобів виконувала впродовж 30 діб, дозволила нам оцінити вплив фізичного навантаження на перебіг ОА, інтенсивність больового синдрому та показників якості життя.

5.1. Ефект дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження на вміст лептину в сироватці крові

Відповідно до мети та завдань дисертаційного дослідження, нами

проведено вивчення впливу ДПФН на рівень лептину сироватки крові у на хворих ОА. На підставі проведення аналізу літературних даних, які містять суперечливі результати щодо ефекту різного рівня навантаження у різних категорій хворих, ми вирішили провести його в два етапи:

- 1) вивчення ефекту одного заняття ДПФН («сеанс») на рівень лептину сироватки крові у хворих на ОА;
- 2) вивчення ефекту 30-денного курсу занять ДПФН («курс») на рівень лептину сироватки крові у хворих на ОА.

5.1.1. Ефект «сеансу» щодо рівня лептину сироватки крові у хворих на остеоартроз

З метою вивчення впливу одноразового заняття з ізометричного фізичного навантаження м'язів нижніх кінцівок на рівень лептину сироватки крові нами з загальної когорти обстежених хворих було виділено окрему групу ($n = 10$) хворих (табл. 5.1).

Усім пацієнтам ($n = 10$) було запропоновано одноразово виконати комплекс вправ ДПФН, що включав у себе почергове згинання та розгинання обох гомілок із використанням індивідуального пристрою, принцип роботи якого полягав у виникненні «ефекту спротиву». Тривалість заняття становила 20 – 25 хвилин. Забір зразків крові для визначення рівня лептину проводився безпосередньо перед початком заняття та відразу після його закінчення. Слід відмітити, що всі хворі виконували це заняття за умови відсутності гострого больового синдрому в суглобах і м'язах нижніх кінцівок.

Аналіз ефекту «сеансу» ДПФН у наших хворих виявив недостовірне підвищення рівня лептину ($p = 0,276$ (критерій Ст'юдента)) у порівнянні з початковими даними. Так, до тренування вміст лептину становив $9,41 \pm 5,44$ нг/мл, а відразу після нього – $10,85 \pm 5,19$ нг/мл (табл. 5.2).

Отже, суттєвого впливу на рівень лептину сироватки крові запропоноване нами разове фізичне навантаження не виявило.

Таблиця 5.1

Клініко-демографічна характеристика хворих із остеоартрозом, які виконували «сеанс» дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження (n = 10)

Характеристика			Значення
Вік (роки)		M±SD	56,03±12,85
Тривалість ОА (роки)		M±SD	8,27±4,28
Клінічна форма	олігоОА	n (%)	3(30)
	поліОА	n (%)	7(70)
РС	I	n (%)	3(30)
	II	n (%)	4(40)
	III	n (%)	3(30)
ПФС	I	n (%)	3(30)
	II	n (%)	6(60)
	III	n (%)	1(10)
ІМТ (кг/м ²)		M±SD	32,78±5,96

Таблиця 5.2

Ефект «сеансу» дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження щодо рівня лептину сироватки крові у хворих на остеоартроз (n = 10)

Показник		до тренування	після тренування	p*
Лептин (нг/мл)	(M±SD)	9,41±5,44	10,85±5,19	0,276
	Me	8,49	9,66	
	(min-max)	(3,19 – 19,19)	(3,04 – 17,52)	

Примітка. * – критерій Стьюдента.

5.1.2. Ефект «курсу» дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження щодо рівня лептину сироватки крові у хворих на остеоартроз

Для вивчення тривалого впливу ізометричного фізичного навантаження на рівень лептину сироватки крові обстежених нами пацієнтів ($n = 71$) було поділено на дві групи: I група – хворі з ОА ($n = 36$), яким упродовж 30 діб було запропоновано виконувати ДПФН та II група – хворі з ОА ($n = 35$) без ДПФН. В обох групах рівень лептину також визначався двічі, безпосередньо перед початком спостереження та через 30 діб.

Клініко-демографічна характеристика вищезазначених груп хворих наведена в таблиці 5.3, при цьому варто відмітити, що пацієнти були репрезентативними за віком, ІМТ та особливостями клінічного перебігу ОА.

Таблиця 5.3

Клініко-демографічна характеристика груп хворих із остеоартрозом ($n = 71$)

Показник			ОА без ДПФН, $n = 35$	ОА з ДПФН, $n = 36$	p^*
Вік (роки)		$M \pm SD$	$58,65 \pm 10,53$	$54,41 \pm 13,26$	0,07
Тривалість ОА (роки)		$M \pm SD$	$6,91 \pm 5,32$	$7,76 \pm 4,26$	0,76
ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)		$M \pm SD$	$30,75 \pm 4,73$	$32,76 \pm 5,7$	0,06
РС	I	n (%)	4 (11,43)	9 (25,00)	0,16
	II	n (%)	26 (74,29)	19 (52,78)	
	III	n (%)	5 (14,29)	8 (22,22)	
ПФС	I	n (%)	9 (25,71)	8 (22,22)	0,59
	II	n (%)	26 (74,29)	27 (75,00)	
	III	n (%)	0 (0,00)	1 (2,78)	
Клінічна форма	олігоОА	n (%)	23 (65,71)	23 (63,89)	0,87
	поліОА	n (%)	12 (34,29)	13 (36,11)	

Примітка. * – критерій Стюдента та χ^2 .

Таким чином, провівши аналіз рівня лептину у відповідь на ДПФН упродовж 30 діб нами було виявлено підвищення його рівня порівняно з початковими даними, причому в обох групах хворих (табл. 5.4). Так, у групі з ДПФН початковий рівень (до тренування) лептину був $9,76 \pm 6,42$ нг/мл, а після – $22,51 \pm 13,62$ нг/мл ($p < 0,001$ (критерій Стьюдента)). Підвищення рівня лептину виявлено й у групі хворих ОА без ДПФН: початковий рівень – $14,10 \pm 6,98$ нг/мл, через 30 діб – $16,61 \pm 12,01$ нг/мл ($p = 0,15$).

Таблиця 5.4

Ефект «курсу» дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження щодо рівня лептину сироватки крові у хворих на остеоартроз

Показники			ОА з ДПФН, n = 36	ОА без ДПФН, n = 35
Лептин, нг/мл,	початковий	(M±SD)	9,76±6,42	14,10±6,98
		Me (min-max)	7,96 (2,02 – 27,95)	13,65 (1,04 – 29,09)
	через 30 діб	(M±SD)	22,51±13,62 [#]	16,61±12,01 ^{##}
		Me (min-max)	23,04 (3,49 – 53,08)	13,96 (0,69 – 37,56)

Примітки: 1. # – $p < 0,001$ відносно початкового рівня з ДПФН;

2. ## – $p = 0,15$ відносно початкового рівня без ДПФН.

При цьому варто відмітити наявність значного розкиду показників лептину від мінімальних до максимальних значень (min-3,49 нг/мл; max-53,08 нг/мл), що є найбільш вираженим у групі пацієнтів із ДПФН, а саме, після проведеного курсу тренувань. Детальне вивчення отриманих даних за допомогою статистичного методу WinBUGS під час аналізу змін за умов

незалежності впливу інших факторів виявив, що приріст вмісту лептину сироватки крові в групі хворих із ДПФН, порівняно з групою пацієнтів без ДПФН збільшується по закінченню «курсу» на 7,21 %, що не є суттєвим ($p > 0,05$). Крім того, вдалося з'ясувати, що фізичне тренування призвело до більшого розкиду (варіації) в прирості рівня лептину сироватки крові, а саме, дисперсія суттєво збільшується в $\exp(0,715) \approx 2$ рази при призначенні ДПФН ніж без ДПФН. Проте вплив початкових значень лептину інший, ніж передбачалось, а саме, вищі за верхню межу норми початкові значення лептину суттєво зменшують дисперсію приросту лептину в $\exp(-0,469) \approx 0,6$ разів, тобто майже вдвічі, порівняно з нижчими за нижню межу норми значеннями.

З метою з'ясування можливого зв'язку між отриманими даними, нами було проаналізовано частоти варіантних алелів і розподіл генотипів у групах з та без ДПФН. Виявлено, що частота алеля $A(Gln)$ у групі хворих на ОА з ДПФН (0,56) достовірно більша, ніж у групі хворих на ОА без ДПФН (0,32), $ВШ = 2,71$, 95 % ДІ: 1,34 – 5,49, $p = 0,005$. При цьому розподіл генотипів $Q223R(rs1137101)$ гена $LEPR$ у групах хворих на ОА колінних суглобів без та з ДПФН достовірно відрізняється за рахунок переважання гомозиготних носіїв $AA(Gln/Gln)$ в останній – 15,2 % та 41,2 %, відповідно ($p = 0,02$). Таким чином, показано, що досліджені групи є достовірно генетично різними щодо поліморфізму $Q223R(rs1137101)$ гена $LEPR$. При цьому слід зазначити, що за результатами досліджень, представлених у розділі 3, була виявлена асоціація поліморфізму $Q223R(rs1137101)$ гена $LEPR$ із ризиком розвитку ОА колінних суглобів.

5.2. Оцінка максимальної ізометричної сили м'язів згиначів і розгиначів гомілки та вивчення взаємозв'язку з рівнем лептину сироватки крові

На наступному етапі нашої роботи було виміряно максимальну ізометричну силу м'язів згиначів і розгиначів обох гомілок у хворих на ОА та порівняно її з особами контрольної групи (табл. 5.5).

Нами виявлені достовірні відмінності серед показників сили м'язів осіб контрольної групи та хворих на ОА. 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, відповідно. 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 і 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.

Таблиця 5.5

**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
Me (min-max)	13,50 (10,10– 16,90)	13,10 (9,60– 14,90)	15,90 (13,60– 22,50)	16,20 (12,60– 22,20)	59,8 (47,8–73,4)	2,19 (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*
Me (min-max)	5,50 (0,70– 11,70)	5,60 (1,30– 12,10)	9,30 (3,30– 20,30)	9,70 (4,10– 19,30)	30,6 (16,3–61,8)	1,02 (0,47–2,1)

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

Аналіз рівня лептину за силою м'язів згиначів і розгиначів гомілки у хворих на ОА та групи контролю виявив достовірні відмінності (тест КС, $p < 0,05$) (рис. 5.1 – 5.4).

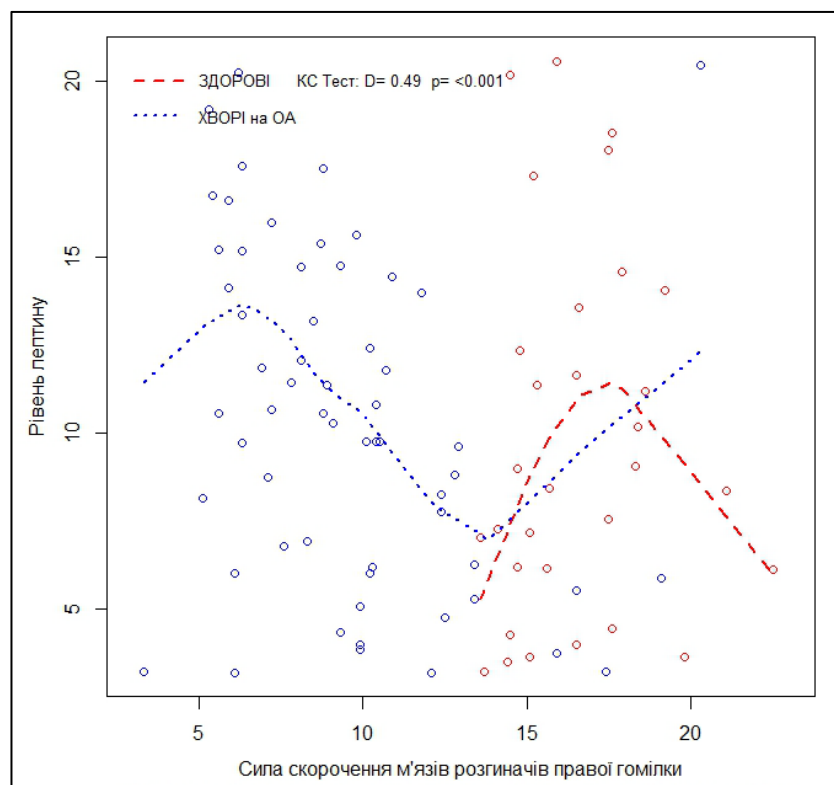


Рис. 5.1. Рівні лептину (нг/мл) за силою м'язів розгиначів правої гомілки (кг) серед хворих на остеоартроз та осіб контрольної групи.

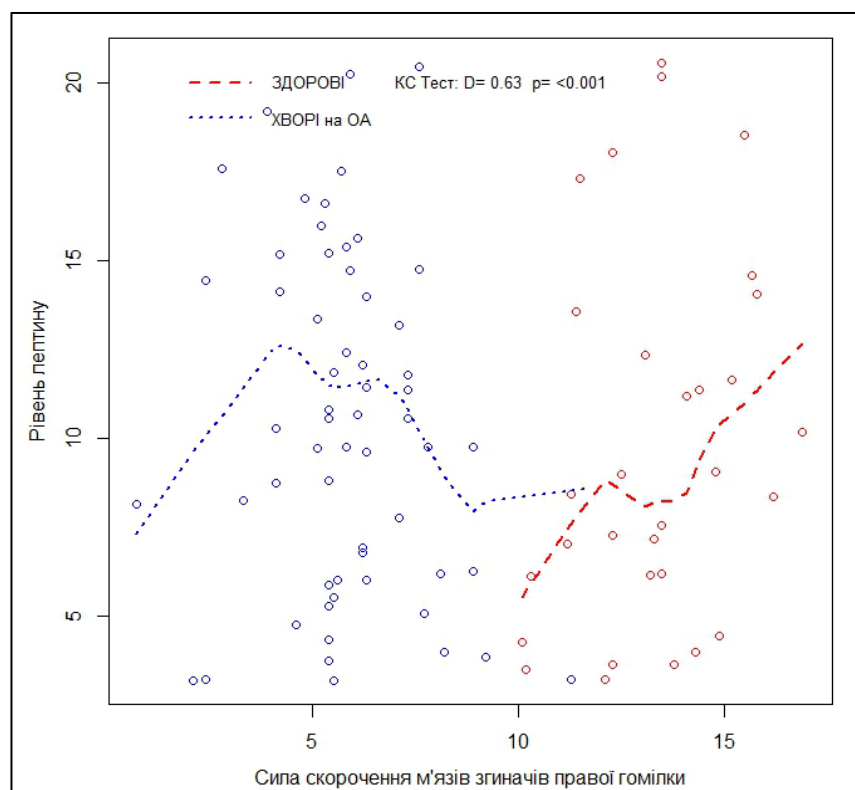


Рис. 5.2. Рівні лептину (нг/мл) за силою м'язів згиначів правої гомілки (кг) серед хворих на остеоартроз та осіб контрольної групи.

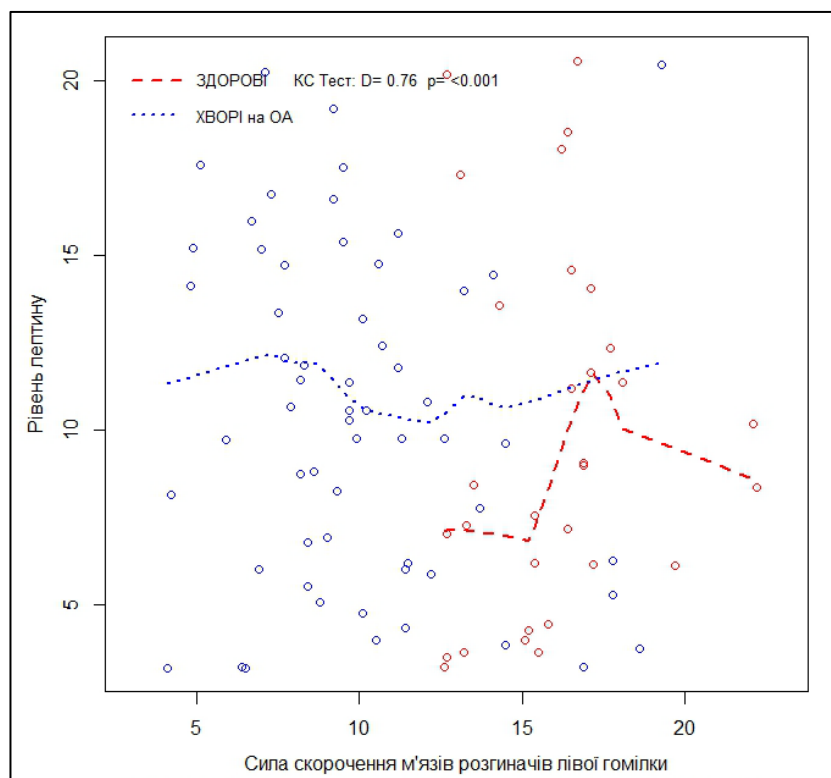


Рис. 5.3. Розподіл рівнів лептину (нг/мл) за силою м'язів розгиначів лівої гомілки (кг) серед хворих на остеоартроз та осіб контрольної групи.

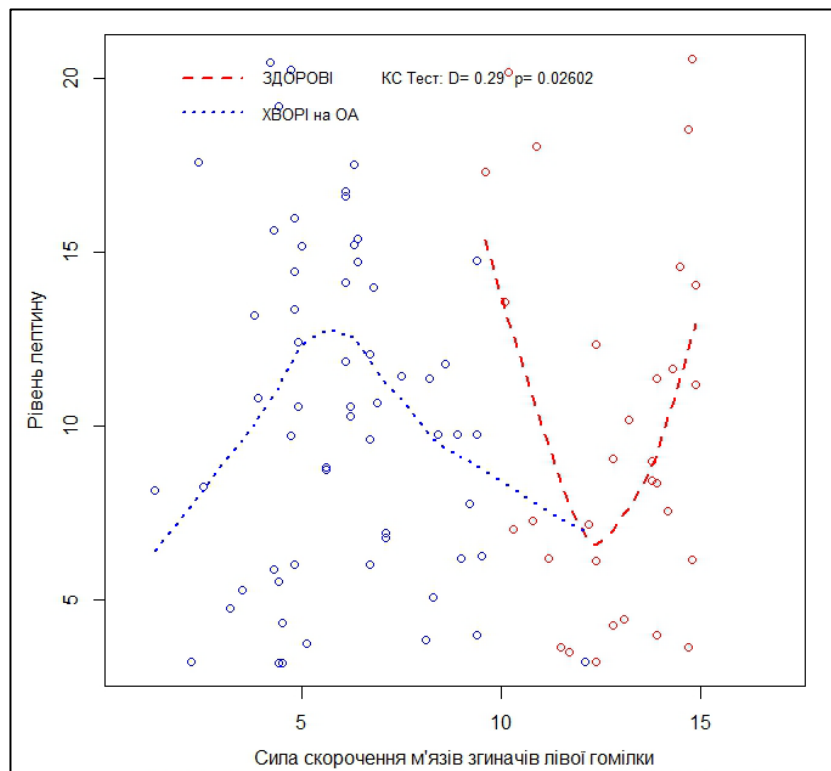


Рис. 5.4. Розподіл рівнів лептину (нг/мл) силою м'язів згиначів лівої гомілки (кг) серед хворих на остеоартроз та осіб контрольної групи.

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, що становила суму сили м'язів згиначів і розгиначів обох кінцівок, і питома сила м'язів як відношення сумарної сили до ІМТ пацієнта (табл. 5.5). 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 $31,97 \pm 9,2$ кг, тоді як у практично здорових осіб вона 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 виходить, що у хворих на ОА має місце не лише зниження загальної сили м'язів, але, більшою мірою, питомої сили м'язів. Якщо загальна сила м'язів хворих по відношенню до здорових зменшилась 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 і 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 лептинемії.

У свою чергу, в 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 зниженні сили м'язів відіграє саме захворювання – ОА, причому, очевидно, що цей вклад перевищує роль лептину.

Аналіз середньогрупових показників сумарної та питомої сили м'язів у осіб з різними генотипами *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* не виявив достовірних відмінностей в групі контролю (табл. 5.6). У той же час серед хворих на ОА, у гомозиготних носіїв *GG(Arg/Arg)* варіантного та *AA(Gln/Gln)* мажорного алелей сумарні сили м'язів виявилися достовірно вищими, ніж у гетерозигот, $33,36 \pm 8,63$ кг ($p = 0,03$) та $34,28 \pm 11,15$ кг ($p = 0,04$) проти $28,27 \pm 7,14$ кг, відповідно. Питома сила м'язів у хворих на ОА з генотипом *GG(Arg/Arg)*, також була достовірно більшою, ніж у гетерозигот – $1,11 \pm 0,33$ кг проти $0,93 \pm 0,25$ ($p = 0,03$). В інших варіантах порівняння достовірних відмінностей за цим показником у хворих на ОА не виявлено (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Середньогрупові показники питомої та сумарної сили м'язів у осіб з різними генотипами у *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR*

Генотипи	Сумарна сила м'язів (кг) M $\pm$ SD	p*	Питома сила м'язів (кг) M $\pm$ SD	p [#]
Хворі на ОА колінних суглобів				
AA	34,28 $\pm$ 11,15	0,75 (AA/GG)	1,02 $\pm$ 0,36	0,38(AA/GG)
AG	28,27 $\pm$ 7,14	0,039(AA/AG)	0,93 $\pm$ 0,25	0,32 (AA/AG)
GG	33,36 $\pm$ 8,63	0,028(AG/GG)	1,11 $\pm$ 0,33	0,03 (AG/GG)
Контрольна група				
AA	60,00 $\pm$ 4,37	0,91(AA/GG)	2,23 $\pm$ 0,36	0,86(AA/GG)
AG	57,25 $\pm$ 7,15	0,38 (AA/AG)	2,18 $\pm$ 0,22	0,67 (AA/AG)
GG	62,62 $\pm$ 5,18	0,13 (AG/GG)	2,27 $\pm$ 0,22	0,44 (AG/GG)

Примітка. *, # – критерій Стьюдента.

Таким чином, виявлені нами достовірні відмінності щодо сили м'язів згиначів і розгиначів серед хворих на ОА та осіб контрольної групи, а також достовірні відмінності рівнів лептину стосовно вимірюваної сили та наявності оберненого кореляційного зв'язку на рівні тенденції між питомою силою м'язів і рівнем лептину дають підстави стверджувати про їх можливу залученість до складного патогенетичного механізму розвитку ОА та закладають перспективи щодо подальшого вивчення.

5.3. Вплив дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження на силу м'язів, функціональну здатність і якість життя хворих на остеоартроз

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 з ДПФН у порівнянні з групою хворих без фізичного навантаження (табл. 5.7). Так, ізометрична сила м'язів згиначів правої гомілки в групі хворих із ДПФН зросла з початкових показників – $5,72 \pm 2,28$ кг до $9,37 \pm 2,34$ кг ($p < 0,001$), що становить – $65,13 \pm 33,1$ %. Для ізометричної сили м'язів згиначів лівої гомілки спостерігається така ж достовірна тенденція зростання – $66,74 \pm 28,25$ %.

Також зросла і сила м'язів розгиначів гомілки, а саме, ізометрична сила м'язів розгиначів правої гомілки до тренування становила $11,1 \pm 4,2$ кг, а після – $14,64 \pm 4,14$ кг відповідно динаміка становила $37,53 \pm 23,1$ %. Динаміка сили м'язів розгиначів лівої гомілки відповідно становила $29,14 \pm 16,13$ %.

Варто зазначити, що в групі хворих без ДПФН, сила м'язів згиначів і розгиначів обох гомілок, достовірно не змінилась при вимірюванні її з інтервалом у 30 діб. Таким чином, запропонований нами комплекс вправ ДПФН виявився ефективним щодо покращення сили м'язів у хворих із ОА колінних суглобів [17]. З метою оцінки впливу ДПФН на якість життя пацієнтів із ОА колінних суглобів хворі обох груп були опитані за анкетами EQ-5D, KOOS,

HAQ, WOMAC та індексом Лекена. Аналіз вищезазначених анкет виявив достовірне покращення цілого ряду показників під впливом ДПФН (табл. 5.8).

Таблиця 5.7

**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.

Таблиця 5.8

**Динаміка показників якості життя під впливом різних варіантів лікування
(M±SD)**

Показник		ОА без ДПФН, n = 35	ОА з ДПФН, n = 36
1		2	3
KOOS 1	до лікування	49,77±13,49	50,81±14,7
	після лікування	50,0±12,25*	61,41±11,28 [#]
	динаміка, (%)	3,67±23,55	25,33±20,7
KOOS 2	до лікування	62,37±15,09	56,81±18,3
	після лікування	62,08±14,73*	66,69±15,66 [#]
	динаміка, (%)	0,61±11,65	25,86±38,22
KOOS 3	до лікування	53,06±14,26	53,08±14,16
	після лікування	52,66±12,96*	65,22±13,56 [#]
	динаміка, (%)	0,37±7,51	26,80±23,28
KOOS 4	до лікування	31,57±13,73	29,31±18,96
	після лікування	29,29±11,95*	35±19,26 [#]
	динаміка, (%)	-6,13±15,44	28,23±62,64
KOOS 5	до лікування	53,46±13,25	41,78±18,42
	після лікування	50,09±10,89*	50,08±16,02 [#]
	динаміка, (%)	-3,95±16,86	38,46±60,66
WOMAC 1	до лікування	48,98±18,23	49,21±18,23
	після лікування	50,69±17,78*	33,34±14,85 [#]
	динаміка, (%)	3,70±11,45	-33,11±17,31
WOMAC 2	до лікування	57,04±19,45	56,60±20,81
	після лікування	56,99±19,95*	35,99±15,47 [#]
	динаміка, (%)	-0,26±14,72	-35,59±19,67
WOMAC 3	до лікування	47,55±18,51	48,85±19,19
	після лікування	49,35±18,46*	33,65±15,32 [#]
	динаміка, (%)	4,88±12,55	-31,66±18,26

Продовж. табл. 5.8

1		2	3
НАQ	до лікування	1,36±0,48	1,27±0,42
	після лікування	1,40±0,49*	1,09±0,41 [#]
	динаміка, (%)	3,10±7,99	-15,72±10,47
Індекс Лекена	до лікування	15,40±3,53	15,78±3,02
	після лікування	15,83±3,33*	12,89±2,69 [#]
	динаміка, (%)	3,55±8,44	-18,16±8,01

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

2. # – $p < 0,05$ відносно до лікування ОА з ДПФН.

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 діб виявила достовірне зниження інтенсивності болю ($p < 0,05$) у групі пацієнтів із ДПФН і не виявилось такого покращення в групі пацієнтів, які не виконували ДПФН ($p > 0,05$).

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 ДПФН, на відміну від пацієнтів без тренувальної програми. Аналіз динаміки показника KOOS 2 виявив, що при призначенні ДПФН він покращується на 25,86 %.

Аналіз впливу ДПФН на фізичну функцію (KOOS 3), яка відображає спроможність хворого рухатись і піклуватись про себе, достовірно виявив її покращення, а саме, показник KOOS 3 з початкового – $53,08 \pm 14,16$ зріс до $65,22 \pm 13,56$ ($p < 0,05$) із позитивною динамікою цього показника на 26,8 %.

Аналіз впливу тренувальної програми на можливість заняття спортом та активним відпочинком виявив достовірне покращення динаміки цього показника (KOOS 4) в групі хворих із ДПФН ($p < 0,05$). Крім того, узагальнений показник якості життя KOOS 5 засвідчив достовірне покращення в групі

хворих, яким проводилось ДПФН, порівняно з хворими, які не виконували ДПФН ($p < 0,05$).

Така ж позитивна динаміка впливу ДПФН спостерігається і щодо шкали WOMAC 1–3 ($p < 0,05$), стосовно всіх її компонентів – болю, обмеження рухливості, труднощів при виконанні повсякденної діяльності [22].

Варто відмітити, що такі ж достовірні відмінності між обома групами пацієнтів після лікування виявлено і при використанні шкали НАQ ($p < 0,05$) та індексу Лекена ($p < 0,05$). При цьому динаміка показників НАQ при призначенні ДПФН була значно більшою і становила 18,78 %.

Таким чином, запропонований нами комплекс вправ ДПФН для м'язів нижніх кінцівок із виконанням їх упродовж 30 діб сприяв достовірному покращенню сили м'язів, зменшенню інтенсивності болю та покращенню показників якості життя хворих на ОА колінних суглобів.

Додатковим підтвердження цього є аналіз даних ВАШ в обох групах пацієнтів (з ДПФН та без ДПФН) до початку лікування та після (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Динаміка даних візуально аналогової шкали під впливом різних варіантів лікування ($M \pm SD$)

Показник		ОА без ДПФН, n = 35	ОА з ДПФН, n = 36
ВАШ	до лікування	53,14±14,97	49±13,62
	після лікування	50,4±15,80*	69,72±11,40**
	динаміка, (%)	-3,80±23,47	48,03±34,46

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

2. ** – $p < 0,05$ відносно до лікування ОА з ДПФН.

Кореляційний аналіз виявив наявність достовірних ($p < 0,05$) обернено-кореляційних зв'язків між темпом приросту (динамікою) НАQ та KOOS 2 ($r = -0,328$) і KOOS 3 ($r = -0,288$). Крім того, було виявлено достовірні ($p < 0,05$) прямі кореляційні зв'язки між темпом приросту шкал KOOS 1 і KOOS 2 ($r = 0,502$), KOOS 3 ($r = 0,614$), і KOOS 5 ($r = 0,456$). Суттєвими ($p < 0,05$) виявились прямі кореляційні зв'язки між темпом приросту KOOS 4 та сили

ізометричного скорочення м'язів згиначів/ розгиначів правої/лівої гомілки – $r = 0,391$, $r = 0,396$, $r = 0,385$, і $r = 0,297$, відповідно.

Під час аналізу отриманих даних за допомогою статистичного методу WinBUGS, при аналізі змін за умов незалежності впливу інших факторів, виявлено, що вплив віку є суттєвим ($p < 0,05$) лише щодо темпів приросту значень KOOS 3 (медіанний ефект -0,111) і сили ізометричного скорочення м'язів розгиначів лівої гомілки (медіанний ефект -0,182). Напрямок коефіцієнтів свідчить про зниження ефективності ДПФН із віком.

Суттєвим ($p < 0,05$) виявився і вплив ІМТ щодо темпів приросту значень KOOS 3 (медіанний ефект -0,182), а також сили ізометричного скорочення м'язів згиначів лівої гомілки (медіанний ефект -0,327), сили ізометричного скорочення м'язів розгиначів правої гомілки (медіанний ефект -0,223) та сили ізометричного скорочення м'язів розгиначів лівої гомілки (медіанний ефект -0,029). Від'ємні значення коефіцієнтів свідчать про зниження ефективності ДПФН зі збільшенням значень ІМТ.

Вплив клінічної форми ОА виявився суттєвим ($p < 0,05$) лише щодо темпів приросту значень KOOS 2 (медіанний ефект 2,756), KOOS 3 (медіанний ефект 2,095), та сили ізометричного скорочення м'язів розгиначів лівої гомілки (медіанний ефект 4,404). Позитивні значення коефіцієнтів вказують про кращу результативність ДПФН при поліОА ніж при олігоОА.

Вплив РС ОА виявився суттєвим ($p < 0,05$) лише щодо темпів приросту значень KOOS 2 (медіанний ефект 3,147), сили ізометричного скорочення м'язів згиначів лівої гомілки (медіанний ефект 3,627) та сили ізометричного скорочення м'язів розгиначів правої гомілки (медіанний ефект 3,770). Позитивні значення коефіцієнтів у цьому випадку вказують на підвищення ефективності ДПФН при прогресуванні ОА, згідно з РС.

Вивчення впливу тривалості ОА виявило, що вона була суттєвою ($p < 0,05$) лише щодо впливу на темпи приросту значень KOOS 1 (медіанний ефект -1,520) та KOOS 2 (медіанний ефект -0,196). Від'ємні значення коефіцієнтів вказують на падіння ефективності запропонованої ДПФН відносно тривалості

ОА, що дає підстави стверджувати про її максимальну ефективність у дебюті захворювання.

Таким чином, детальне вивчення ДПФН стосовно клінічного перебігу ОА, сили м'язів згиначів/розгиначів гомілок і показників якості життя хворих, дозволило виявити ряд важливих позицій, які мають практичне спрямування, щодо менеджменту хворих на ОА. Так, запропонована нами програма фізичної реабілітації виявилася ефективною щодо підвищення сили м'язів нижніх кінцівок, що в результаті призвело до зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя. Крім того, встановлено, що найефективнішою вона є у хворих із вираженими клінічними змінами та пізньою РС, і це свідчить про можливі компенсаторні резерви з боку м'язової системи при довготривалому ОА. Зменшення ефективності програми реабілітації щодо тривалості ОА дозволяє стверджувати про необхідність якомога раннього призначення комплексу тренувальних вправ для цієї категорії хворих [14].

Основні наукові результати розділу висвітлені в таких публікаціях:

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., 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.
3. 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.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ОА є хронічним захворюванням суглобів, що вражає понад 250 млн. осіб у всьому світі та є значимою проблемою, як у галузі охорони здоров'я, так і суспільства в цілому [128]. Згідно з даними ВООЗ, ОА колінних і кульшових суглобів посідає 11 місце серед усіх причин, що призводять до інвалідності, та демонструє зростаючу тенденцію [163], при цьому питома вага ОА колінних суглобів становить близько 83 % [251]. Демографічний тренд у бік постаріння населення з перевагою саме жіночої популяції також сприяє поширенню ОА [188].

При ОА пошкоджуються всі компоненти суглоба, що в результаті призводить до негармонійного його функціонування та, як наслідок – патологічного сприйняття навантаження [162].

Доведено ряд факторів ризику, пов'язаних із розвитком ОА, а саме, вік, ІМТ, стать, що є прямими факторами впливу на компоненти суглоба. Крім того, надмірне фізичне навантаження, інтенсивна фізична активність, а також недостатнє живлення тканин суглоба є відомими чинниками суглобової деструкції [265].

Однак, незважаючи на значні досягнення у розумінні клініко-патогенетичних особливостей ОА, залишається відкритим питання ранньої діагностики й ефективності лікування цієї патології.

Виходячи з вищезазначеного, метою дисертаційної роботи було 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 ДПФН.

Дисертаційне дослідження складалося з наступних етапів: спершу було проведено аналіз поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із клініко-лабораторними показниками при ОА та оцінено його значення в розвитку ОА колінних суглобів; на наступному етапі було досліджено рівень лептину сироватки крові хворих на ОА, оцінено зв'язок із клінічними проявами

захворювання, проведено оцінку впливу ДПФН («сеанс» і «курс») на рівень лептину сироватки крові в цієї категорії хворих. Зрештою, на останньому етапі нашої роботи було виміряно силу м'язів згиначів і розгиначів гомілок у хворих на ОА, проаналізовано вплив ДПФН на силу м'язів і їх функціональну здатність та якість життя хворих ОА.

Так, було обстежено 104 пацієнтки з ОА колінних суглобів, що перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова (табл. 2.1).

Діагноз ОА встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з остеоартрозом». Середній вік включених у дослідження жінок становив $57,60 \pm 11,69$ років та коливався від 30 до 76 років. Більшість обстежених хворих, а саме 46 % мали тривалість захворювання від 5 до 10 років, при цьому олігоОА був виявлений у 70 жінок, і у 34 – поліОА, відповідно. Серед обстежених нами хворих переважали особи з II РС, що становило 55,76 % від усіх обстежених. Варто зазначити, що лише 9,6 % обстежених жінок із ОА мали нормальну вагу тіла, у решти 90,4 % – виявлено надмірну вагу чи ожиріння того чи іншого ступеня. Так, ІМТ обстежених жінок ($n = 104$) становив $31,63 \pm 5,69$ кг/м².

За результатами молекулярно-генетичних досліджень, уперше в Україні нами визначені частоти алелів і генотипів Q223R (A>G), *rs1137101* гена *LEPR* у жінок, хворих на ОА колінних суглобів. Частота варіантного алеля G(Arg) в групі хворих на ОА та в контрольній групі становила 0,54 та 0,43, відповідно. Відмінності мали характер тенденції ($p = 0,06$), що може бути обумовлено відносно невеликою кількістю генотипованих осіб у контрольній групі (або в обох групах).

У популяціях європейських країн частота алеля G(Arg) становить від 0,32 до 0,58 [104; 118]. Частота поліморфних варіантів *rs1137101* гена *LEPR* значно варіює в залежності від етнічної належності. Тому при порівнянні результатів аналізу даних літератури щодо зв'язку поліморфізму *rs1137101* гена *LEPR* із

ризиком розвитку певних патологій необхідно враховувати, що в інших регіонах світу, на відміну від Європи, частота поліморфних варіантів *rs1137101* гена *LEPR* є більш варіабельною. Зокрема, в японській і корейській популяціях частота варіантного алеля *rs1137101* гена *LEPR* становить до 0,87 [175].

Отримані нами результати щодо поширеності варіантного алеля *G (Arg)* серед жіночого населення подільського регіону України в цілому узгоджуються з результатами досліджень поліморфізму *rs1137101* гена *LEPR* в Україні, в яких показано, що частота цього алеля становила від 0,37 до 0,53 [1; 3; 6]. Так, у роботі Галі та ін., наведені дані, що в слов'янському населенні (українці і росіяни) Харкова і Полтави середньо-популяційна частота варіантного алеля *G(Arg)* у жінок становила 0,44 [3].

Разом із тим, слід зазначити, що інтерпретація взаємозв'язку поліморфізму *rs1137101* гена *LEPR* із розвитком тієї чи іншої патології іноді може бути ускладнена внаслідок плейотропних функцій системи лептину. Генетичні варіанти рецептора лептину асоційовані з великим спектром фенотипів, у тому числі ожиріння, гіперліпідемія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, фенотипи, які визначають рівні циркулювальних у крові маркерів запалення, мінеральну щільність кісткової тканини [8; 31; 268].

Очевидно, що частоти поліморфних варіантів *rs1137101* гена *LEPR* при цьому є достовірно різними в контрольних та експериментальних групах, тому доцільно також порівняти отримані нами результати з даними літератури не тільки за середньо популяційними показниками, але й у контрольних групах. Серед здорового населення України частота варіантного алеля становить приблизно 0,41 [1], РФ – 0,40–0,49 [27], у країнах західної та північної Європи – 0,38–0,41 [117; 208].

Таким чином, отримані нами дані щодо частоти варіантного алеля *rs1137101* гена *LEPR* у контрольній групі аналогічні даним, отриманим іншими дослідниками щодо частоти цього алеля серед здорових осіб в Україні та Європі.

Розподіл генотипів за дослідженим поліморфізмом гена *LEPR* у групі ОА відрізнявся від закону Харді-Вайнберга (табл. 3.2), що обумовлено збільшеною частотою гомозигот обох типів, ніж теоретично очікуване значення при рівноважному стані. Аналогічні результати (в групі осіб без урахування патологій) отримані під час дослідження структури української популяції за поліморфізмом *rs1137101* гена *LEPR*, коли було виявлено відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга внаслідок більшої частоти гомозигот обох типів, ніж теоретично очікувана [3].

Подібний характер розподілу генотипів за поліморфізмом *rs1137101*, спричинений переважанням гомозигот, спостерігається й у дослідженнях, проведених на вибірках інших популяцій світу [36; 88; 118; 119]. Разом із тим, виявлені закономірності не є однозначними, оскільки в багатьох інших роботах відхилення розподілу генотипів за поліморфними варіантами *rs1137101* гена *LEPR* від закону Харді-Вайнберга не було виявлено [7; 261].

Зокрема, в дослідженні впливу поліморфізму *rs1137101* на розвиток цукрового діабету 2-го типу в українській популяції розподіл генотипів у контрольній і дослідній групах відповідав панміксичному [7]. Відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга, ймовірно обумовлено гетерогенністю вибірки, що може складатись із представників різних популяцій, які мають різні частоти алелів. Проте таке відхилення може мати й клінічне значення, коли певні генотипи мають селективну перевагу.

Опосередкованим підтвердженням цього є дані, що *LEPR* належить до генів, схильних до добору в популяціях людини [11; 100]. Показано, що зміни в гені *LEPR* порушують його експресію, спричиняють дефіцит рецепторів, збільшення споживання їжі, порушення регуляції ліпідного обміну, збільшення ризику розвитку ожиріння [9; 261]. Оскільки заміна глутамінової амінокислоти на аргінін в амінокислотній послідовності рецептора розташовується в центрі зв'язування рецептора з лептином, вона призводить до значного зниження його спорідненості з лептином [261], що може обумовлювати ефекти, подібні до

вищеописаних, за умов порушення функціональної активності рецепторів при мутаціях.

Таким чином, наведені дані свідчать, що порушення функціональної активності рецепторів лептину, в тому числі передачі сигналу лептину при Q223R (A>G), *rs1137101*, можуть обумовити селективні переваги певних генотипів. При цьому слід зазначити, що нез'ясованим залишається зменшення саме гетеризигот за дослідженим поліморфізмом, порівняно з теоретично очікуваним, оскільки гомозиготи за варіантним алелем характеризуються більш сильним пригніченням передачі сигналу лептину.

Відповідно до рецесивної моделі успадкування, асоціація з розвитком ОА колінних суглобів виявлена лише для гомозиготних носіїв *GG(Arg/Arg)*: ВШ = 2,15 (табл. 3.6). Така закономірність виявлена в роботі Hämäläinen та ін. [118], де було показано підвищений ризик розвитку ОА суглобів рук лише в гомозиготних носіїв варіантного алеля *rs1137101* гена *LEPR*.

Привертає увагу, що в дослідженнях взаємозв'язку поліморфізму *rs1137101* із іншими захворюваннями (ішемічна хвороба серця, цукровий діабет) збільшення ризику також асоціюється з гомозиготними носіями варіантного алеля *G(Arg)* [1; 6]. Разом із тим, існують дані про значення варіанту *G(Arg) rs1137101* гена *LEPR* незалежно від алельного статусу.

Так у роботі Yang та ін. поліморфізм *rs1137101* корелював із ОА колінних суглобів у загальній групі чоловіків і жінок у домінантній моделі (*GG + GA* проти *AA*) ВШ = 1,2 ($p = 0,02$). При цьому були виявлені гендерні відмінності, коли асоціація поліморфізму з розвитком захворювання спостерігалась лише у жінок, причому, як у домінантній, так і рецесивній моделях успадкування [261].

Під час дослідження зв'язку поліморфізму *rs1137101* гена *LEPR* із лабораторно-клінічними показниками не було виявлено достовірних асоціацій із РС у загальній групі хворих на ОА. Проте в групі жінок, тривалість захворювання яких становить > 5 років, виявлена асоціація поліморфізму *rs1137101* гена *LEPR* із РС ОА колінних суглобів. У домінантній моделі успадкування (у носіїв генотипів *AG(Gln/Arg) + GG(Arg/Arg)*) значно більший

ризик розвитку швидкого прогресування ОА згідно з РС (II та III РС) після 5 років захворювання: ВШ = 5,17 (95 % ДІ: 1,04 – 25,57). Виявлені відмінності в групах хворих із різною тривалістю захворювання можуть опосередковано свідчити про пролонгований характер впливу зменшення здатності зв'язування лептину з рецепторами LEPRb на патологічні зміни при ОА колінних суглобів, коли асоціація поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із РС проявляється у більш пізні строки перебігу захворювання.

Порівнюючи отримані дані, слід зазначити, що в роботі китайських авторів [261] було виявлено асоціацію поліморфних варіантів *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із РС у хворих на ОА колінних суглобів Північно-західного китайського населення Хань. За даними авторів, носійство алеля *G(Arg)* мало помірний ступінь асоціації з ризиком ОА колінних суглобів у підгрупі хворих із РС II–III, порівняно з особами I стадії (ВШ = 1,30, 95 % ДІ: 1,05 – 1,62; $p = 0,013$). Разом із тим, не було виявлено зв'язку між розподілами генотипів і частот алелів при порівнянні контрольної підгрупи (I РС) із підгрупою хворих із важкими змінами (IV РС) [261].

Порівнюючи отримані нами результати з даними, наведеними у вищезгаданій праці слід зазначити таке. По-перше, відсутність достовірних відмінностей, без урахування тривалості захворювання, в нашому дослідженні може бути обумовлена значно меншою кількістю досліджених (99 осіб), порівняно з роботою Yang та ін., (1215 осіб), при подібності отриманих показників: ВШ = 1,20 (носійство алеля *G(Arg)*) (табл. 3.8). По-друге, врахування тривалості захворювання, використане в наших дослідженнях, незважаючи на значно меншу величину вибірки, дозволили виявити більший ризик прогресування РС (ВШ = 5,17 (табл. 3.15).

Привертає увагу, що в обох дослідженнях достовірно підвищений ризик таких змін виявлено за наявності варіантного алеля *G(Arg)* незалежно від його алельного статусу (відповідно до домінантної моделі успадкування *AG + GG* проти *AA*). Враховуючи відсутність осіб з IV РС серед обстежених нами пацієнтів, немає можливості порівняти закономірності, виявлені в роботі Yang

та ін., щодо цієї групи. Групою інших дослідників виявлено наявність слабкої асоціації гаплотипу *AC LEPR* (*rs1137101*, *rs1805094*) (ВШ = 1,54, 95 % ДІ: 1,01–2,35, $p = 0,05$) з РС у жінок фінської популяції з ОА суглобів кистей рук (проте, слід зазначити, що використані авторами критерії диференціації на підгрупи відрізнялись від використаних у нашому дослідженні) [117].

Зв'язку поліморфізму *rs1137101* гена *LEPR* із клінічною формою ОА колінних суглобів, ПФС, ІМТ та концентрацією лептину в крові не виявлено. Порівнюючи отримані результати щодо особливостей розподілу генотипів *rs1137101* гена *LEPR* у досліджених нами хворих на ОА колінних суглобів, слід зазначити, що зв'язок поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із ІМТ, за даними літератури, не є однозначним. У багатьох дослідженнях показано позитивний взаємозв'язок між ІМТ та носіями генотипу *GG(Arg/Arg)* або носіями алеля *G(Arg)* при багатьох захворюваннях, пов'язаних із порушенням обміну речовин [1].

В інших роботах не було виявлено асоціації між поліморфізмом цього гена і розвитком ожиріння [207]. В дослідженнях Nämäläinen та ін. виявлена асоціація з поліморфізмом гена *LEPR* втрачала свою статистичну значущість при врахуванні ІМТ хворих на ОА кистей рук [117]. У роботі Yang та ін., у якій була виявлена асоціація поліморфізму *Q223R(rs1137101)* гена *LEPR* із розвитком ОА колінних суглобів, ІМТ у хворих на ОА був достовірно більшим, ніж у контрольній групі. Проте зв'язку цього поліморфізму із ІМТ авторами не було виявлено [261].

Проведений аналіз свідчить, що асоціація поліморфізму *rs1137101* гена *LEPR* з ІМТ, виявлена в ряді досліджень, не є єдиним фактором ризику розвитку ОА колінних суглобів, зокрема, в дослідженій нами групі жінок, і передбачає наявність інших механізмів реалізації ефектів поліморфізму, що може проявлятися у кореляції з іншими факторами.

Виявлена асоціація поліморфізму *rs1137101* гена *LEPR* із ризиком розвитку ОА колінних суглобів у жінок, безумовно, може бути інтерпретована фізіологічним значенням лептину. Як описано раніше, лептин продукується не

тільки жировою тканиною, але й багатьма іншими тканинами, зокрема, в клітинах тканин суглобів експресія *LEPR* показана в хондроцитах [80; 150]. Порухення в тканинах суглобів передачі сигналу лептину опосередковує запальні й деструктивні його реакції в хрящах та інших тканинах [31; 80; 150].

Таким чином, показана асоціація гомозиготного носійства варіантного алеля *G(Arg)* з ризиком розвитку ОА колінних суглобів у жінок подільського регіону України. Виявлено високий ризик розвитку швидкого прогресування ОА згідно з РС (II та III РС) після 5 років захворювання. Зв'язку поліморфізму *rs1137101* гена *LEPR* із такими клініко-лабораторними показниками досліджених хворих, як клінічна форма ОА колінних суглобів, ПФС, ІМТ та концентрацією лептину в сироватці крові не виявлено.

Зі 104 хворих на ОА, які взяли участь у дослідженні, і дали на це згоду, рівні лептину в сироватці крові було визначено у 71 пацієнта. Крім того, була сформована група практично здорових осіб у кількості 32. Було встановлено, 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) (табл. 4.1).

Виявлена гіперлептинемія в обстежених нами пацієнтів є очікуваною та закономірною, адже досліджено, що рівень лептину є достовірно вищим у хворих на ОА, крім того, достовірний взаємозв'язок рівня лептину встановлено з жіночою статтю ($p < 0,001$) [73]. Однак дані щодо взаємозв'язків рівня лептину та клінічних проявів ОА в літературі висвітлено недостатньо, тому ми і вирішили їх дослідити в цій дисертаційній праці.

Так, встановлено достовірні відмінності в рівні лептину між II і I, а також II і III РС ($p = 0,0432$, ANOVA) (табл. 4.3). Наші дані є зіставними з результатами Ku J. et al, 2009, які досліджували рівень лептину синовіальної рідини у хворих на ОА ($n = 42$) та з'ясували, що, крім достовірно вищого рівня лептину стосовно групи контролю ($p = 0,006$), він достовірно корелював із рентгенологічною тяжкістю ОА ($p = 0,0125$) і найвищим лептин був у хворих

при IV PC ($p < 0,05$). За даними авторів, рівень лептину можна використовувати як маркер рентгенологічної тяжкості ОА [150].

З іншого боку, в роботі Richter та ін. автори виявили підвищений рівень лептину у хворих із ОА та ожирінням, щодо хворих на ОА та нормальним ІМТ, і при цьому в групі хворих із ожирінням знайдено достовірні кореляційні зв'язки лише з ІМТ, та не виявлено їх щодо рентгенологічних критеріїв, у той же час у хворих із нормальною масою така кореляція була встановлена [210].

У нашому дослідженні також були знайдені асоціації (рис. 4.4) надлишкової маси тіла у хворих на ОА з підвищенням рівня лептину в сироватці крові на рівні тенденції.

Достовірний зв'язок виявлено при розподілі рівня лептину за НАQ (тест F, $p = 0,026$) (рис. 4.7) При цьому чітко простежується, що вищим значенням показника НАQ, які асоціюються з погіршенням функціональної здатності пацієнта, відповідають вищі показники рівня лептину сироватки крові, що опосередковано може вказувати на причетність лептину до прогресування ОА.

У літературі існують поодинокі повідомлення щодо наявності асоціативних зв'язків між рівнем лептину та НАQ при ОА. Так, у дослідженні Kim та ін. було обстежено 34 пацієнти з ОА колінних суглобів. Вивчали взаємозв'язок між рівнем судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), MMP-13, рівнем лептину й ультразвуковими ознаками при ОА. Крім того, автори проводили опитування пацієнтів за ВАШ та НАQ. Встановлено, що рівень лептину достовірно корелював із показниками НАQ та довжиною медіальних остеофітів за даними УЗД [142].

У той же час, під час оцінювання рівня лептину сироватки крові стосовно клініко-демографічних показників у хворих на ОА не виявлено достовірних відмінностей щодо розподілу лептину за віком (тест КС, $p = 0,89$), тривалістю захворювання (тест F, $p = 0,33$), клінічною формою (критерій Стюдента, $p = 0,753$), індексом Лекена (тест F, $p = 0,97$), шкалою KOOS (тест F, $p > 0,05$).

Наступним розділом було вивчення рівня лептину в умовах запропонованого пацієнтам ДПФН, адже фізична активність через її вплив на

енергетичний баланс, гормональний і метаболічний гомеостаз може впливати на концентрацію лептину в сироватці.

Відповідно до поставлених завдань ми вивчали ефект «сеансу», одноразового навантаження та «курсу», впродовж 30 діб, фізичного навантаження.

Інформація про реакцію рівня сироваткового лептину на одиночне, значне фізичне навантаження обмежена. На відміну від фізичного навантаження середньої інтенсивності, вправи інтенсивні є потужним неоксидаційним стимулом, який запускає нейронні, метаболічні та нейроендокринні реакції, а саме, підвищує рівень лактату, глюкагону, кортизолу та гормону росту і може індукувати підвищене постфізичне споживання кисню та симпатoadреналову активацію в порівнянні з середньою інтенсивністю тривалого фізичного навантаження [56; 145; 247; 248].

Так, аналіз ефекту «сеансу» у наших хворих виявив недостовірне підвищення рівня лептину ($p = 0,276$ (критерій Ст'юдента)) стосовно початкових даних. До тренування вміст лептину становив $9,41 \pm 5,44$ нг/мл, а відразу після нього – $10,85 \pm 5,19$ нг/мл (табл. 5.2).

Літературні дані щодо впливу на рівень лептину в сироватці крові одиночного фізичного навантаження є суперечливими. Так, було виявлено зниження рівня лептину в сироватці крові у хворих із діабетом через 24 години після фізичного навантаження, у порівнянні зі здоровими людьми [139], а також зниження рівня лептину в сироватці крові через 9–13 год. після фізичного навантаження у здорових чоловіків [192].

Одним із можливих пояснень відсутності достовірного зниження рівня лептину після комплексу фізичних вправ є нещодавні дані про внутрішньоклітинні продукти метаболізму глюкози (гексозаміни), які стимулюють експресію мРНК лептину, і про те, що інфузія невеликої кількості глюкози (100 ккал) може запобігти зниженню рівня лептину сироватки крові [52; 147].

Таким чином, цілком можливо, що невелике, але достовірне збільшення рівня глюкози після тренування, а також більша наявність гексозамінів через вищий рівень гліколізу у контракуючих м'язах знижує ефект фізичного навантаження на рівень лептину.

Іншим можливим поясненням відсутності зниження рівня лептину в сироватці крові після «сеансу» фізичного навантаження є теорія щодо відстрочених реакцій рівня лептину після фізичної активності. Попередні дослідження з використанням аеробних тренувань у здорових чоловіків повідомляли про відстрочене зниження рівня лептину через 24 та / або 48 годин після тренування [85; 198; 242].

Вивчення ролі тривалого фізичного навантаження (табл. 5.4) виявило, що у групі з ДПФН початковий рівень (до тренування) лептину був $9,76 \pm 6,42$ нг/мл, а після – $22,51 \pm 13,62$ нг/мл ($p < 0,0001$ (критерій Стюдента)). Підвищення рівня лептину виявлено й у групі хворих на ОА без ДПФН: початковий рівень – $14,10 \pm 6,98$ нг/мл, через 30 діб – $16,61 \pm 12,01$ нг/мл ($p = 0,15$).

Детальне вивчення отриманих даних за допомогою статистичного методу WinBUGS, при аналізі змін за умов незалежності впливу інших факторів виявив, що приріст вмісту лептину сироватки крові в групі хворих із ДПФН відносно групи пацієнтів без ДПФН, збільшується по закінченню «курсу» на 7,21 %, що не є суттєвим ($p > 0,05$).

Крім того, вдалося з'ясувати, що фізичне тренування призвело до більшого розкиду (варіації) в прирості рівня лептину сироватки крові, а саме, дисперсія суттєво збільшується в $\exp(0,715) \approx 2$ рази при призначенні ДПФН порівняно без ДПФН. Проте вплив початкових значень лептину інший, ніж передбачалось, а саме, вищі за верхню межу норми початкові значення лептину суттєво зменшують дисперсію приросту лептину в $\exp(-0,469) \approx 0,6$ разів, тобто майже вдвічі, порівняно з нижчими за нижню межу норми значеннями.

Проведений нами детальний аналіз, щодо поліморфізму гена *LEPR* свідчить, що одним із можливих чинників виявлених змін приросту рівня

лептину в групах із та без ДПФН можуть бути генетичні відмінності, обумовлені достовірними відмінностями в розподілі генотипів у цих групах за дослідженням поліморфізмом.

Іншим можливим механізмом, який міг призвести до такого підвищення рівня лептину, згідно літературних даних, є свідчення щодо активної секреції та вивільнення лептину скелетними м'язами під час скорочення м'язів, адже доведено, що міобласти секретують лептин *in vitro* та лептин вивільняється м'язовою тканиною *in vivo* [257].

Враховуючи це, проведений нами аналіз може опосередковано свідчити, що одним з можливих чинників виявлених змін приросту рівня лептину в групах з та без ДПФН можуть бути як генетичні відмінності, обумовлені достовірними відмінностями в розподілі генотипів в цих групах за дослідженням поліморфізмом, так і власне сама м'язова тканина.

Роль скелетних м'язів у патофізіології ОА колінних суглобів недостатньо вивчена, незважаючи на те, що вони є залученими до його розвитку та прогресування [69; 195].

Стратегія покращення стану скелетних м'язів є важливою компонентою зменшення симптоматики та збереження функціонального стану при ОА колінних суглобів. Дані літератури свідчать про підвищений ризик розвитку симптоматичного та рентгенологічно «позитивного» ОА колінних суглобів у хворих із слабкістю м'язів розгиначів коліна [195]. М'язи-розгиначі коліна – слугують своєрідним амортизатором і стабілізатором колінних суглобів, і втрата м'язової сили призводить до порушення балансу навантаження суглобів, результатом чого і є посилення больового синдрому [38; 195].

Унікальність проведеного нами дослідження полягає у створенні приладу «Вимірювач сили м'язів нижніх кінцівок» (деклараційний патент України на корисну модель № 81950,) (рис. 2.4). Крім функції визначення сили м'язів, цей пристрій використовувався для тренування м'язів згиначів і розгиначів гомілки.

Так, нами вперше виявлено достовірні відмінності серед показників сили м'язів осіб контрольної групи та хворих на ОА в подільській жіночій популяції. 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, відповідно. У хворих на ОА сила обох груп м'язів гомілок була достовірно нижчою, та фіксувалася від мінімальної до максимальної в межах 0,7 – 12,1 кг для групи згиначів і для м'язів розгиначів – 3,3 – 20,3 кг. При цьому, як і в осіб контрольної групи, сила м'язів розгиначів виявилась вищою ніж згиначів (табл. 5.5).

Наступним важливим результатом нашої роботи, який має практичне спрямування, є висновок про те, що зниження сили м'язів серед жінок з ОА, може бути зворотним завдяки регулярному тренуванню.

Так, вимірювання сили м'язів згиначів і розгиначів гомілок по закінченню курсу лікування тривалістю впродовж 30 діб виявило достовірне зростання сили м'язів у групі з ДПФН у порівнянні з групою хворих без фізичного навантаження. Ізометрична сила м'язів згиначів правої гомілки в групі хворих із ДПФН зросла з початкових показників – $5,72 \pm 2,28$ кг до $9,37 \pm 2,34$ кг ($p < 0,001$), що становить $65,13 \pm 33,1$ %. Для ізометричної сили м'язів згиначів лівої гомілки спостерігається така ж достовірна тенденція зростання – $66,74 \pm 28,25$ %. Також зросла і сила м'язів розгиначів гомілки, а саме, ізометрична сила м'язів розгиначів правої гомілки до тренування становила $11,1 \pm 4,2$ кг, а після – $14,64 \pm 4,14$ кг, відповідно, динаміка становила $37,53 \pm 23,1$ %. Динаміка сили м'язів розгиначів лівої гомілки, відповідно, становила $29,14 \pm 16,13$ % (табл. 5.7).

Здатність до відновлення або покращення м'язової сили нижніх кінцівок є дуже важливою складовою ведення хворих, адже, як показало Multicentre Osteoarthritis Study, достатня сила м'язів розгиначів коліна може захищати колінні суглоби щодо рентгенологічного прогресування у жінок [233].

Незважаючи на свідчення про важливість ролі м'язової слабкості у процесі розвитку ОА як ризику фактора, цілісне уявлення щодо протективного впливу м'язової сили на патофізіологію ОА наразі відсутнє і потребує

додаткового вивчення. Взаємозв'язок між м'язовою силою та симптоматичною і структурною прогресією ОА є досить конфліктними. Так, показано, що у жінок із ОА з низькою силою м'язів згиначів коліна значно посилене суб'єктивне сприйняття болю та фізичної функції [69], при чому причина не є з'ясованою.

Наші дані свідчать, що призначений курс ДПФН, який пацієнти виконували впродовж 30 діб, вплинув позитивно на якість життя пацієнтів (ми оцінювали її за шкалою KOOS, WOMAC, HAQ та індексом Лекена, ВАШ). Так, по закінченню курсу реабілітації показник KOOS 1 покращився на $25,33 \pm 20,7$ %, KOOS 2 – $25,86 \pm 38,22$ %, KOOS 3 – $26,80 \pm 23,28$ %, KOOS 4 – $28,23 \pm 62,64$ %, KOOS 5 – $38,46 \pm 60,66$ %. У свою чергу, індекс Лекена покращився на $-18,16 \pm 8,01$ %.

Отже, запропонований комплекс ДПФН виявився ефективним щодо тренування ізометричної сили м'язів нижніх кінцівок, при цьому варто зауважити, що значна позитивна динаміка сили м'язів і покращення функціональної здатності під впливом ДПФН у хворих на ОА за відсутності адекватної динаміки вмісту лептину в крові свідчать, що позитивний вплив фізичного навантаження реалізується через механізми не пов'язані з продукцією лептину.

Аналіз запропонованої нами ДПФН за допомогою статистичного методу WinBUGS дозволив виділити ключові положення щодо його ефективного впровадження в клінічну практику, а саме:

1. Ефективність комплексу ДПФН знижується при збільшенні ІМТ, отже, швидкої ефективності не варто очікувати у жінок із надмірною масою, і тривалість тренувань, очевидно, має бути довшою.
2. Максимальна ефективність ДПФН виявлена у хворих на ОА в дебюті захворювання та при збільшенні тривалості захворювання ефективність знижується, що вказує на необхідність раннього призначення комплексу тренувальних вправ для цієї категорії хворих.

Отже, підсумовуючи результати нашого дослідження, варто зазначити, що, зважаючи на значну розповсюдженість ОА, тренд до постаріння населення та відсутність на даний час ефективних патогенетичних засобів у лікування цієї патології, поглиблене вивчення ролі лептину як можливого біомаркера в перебігу ОА та дослідження стану кістково-м'язової системи є перспективним напрямком дослідження, що має на меті покращення менеджменту та якості життя хворих на ОА колінних суглобів.

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 ДІПФН.

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 ДІПФН на рівень лептину сироватки крові (одноразове ДІПФН ($p=0,276$), курсове ДІПФН ($p>0,05$)).

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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аль Салім А.А., Станіславчук М.А., Заїчко Н.В. Зв'язок поліморфізму Q223R гена *LEPR* з кардіометаболічними чинниками ризику в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2-го типу. *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 2. С. 68–74.
2. Викторова И.А., Коншу Н.В., Киселева Д.С. и др. Клинико-генеалогический анализ случаев остеоартроза у пациентов с семейной гипермобильностью суставов. *Справочник врача общей практики*. 2007. № 10. С. 69–75.
3. Галі З.Х., Ахмед І.Х., Горшунська М.Ю. и др. Структура української популяції за SNP rs1137101 гена рецептора лептину *LEPR*. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія*. 2012. № 15. С. 94–97.
4. Деклараційний патент України на корисну модель № 81950U. МПК (2006.01) А61В 5/22 «Вимірювач сили м'язів нижніх кінцівок» / Станіславчук М.А., Новоселецький В.О.; патентовластник Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова – заявка № u 2013 02319; заявлено 25.02.2013, опубліковано 10.07.2013, Бюл. № 13.
5. ДЗ "Центр медстатистики МОЗ України" 2016.
6. Занин С.А., Онищук В.В., Каде А.Х. и др. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 3.
7. Зябліцев С.В., Чернобривцев П.А., Чернобривцев О.П. та ін. Вплив поліморфізму rs1137101 гена рецептора лептину на розвиток цукрового діабету 2-го типу. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016. 2 (71). С. 86–90.
8. Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Рычкова Л.В. и др. Метаболизм и ожирение: вклад гена рецептора лептина. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. № 2(5).

- С. 56–62.
9. Иевлева К.Д., Рычкова Л.В., Шенеман Е.А. и др. Полиморфный локус Q223R гена LEPR и ожирение. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016. № 5(111). С. 170–174.
 10. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практична настанова. Київ: МОРІОН, 2010. 608 с.
 11. Кучер А.Н. Генетика многофакторных болезней (эволюционный аспект). *Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины: сборник научных трудов* / под. ред. В.А. Степанов. Томск: Печатная мануфактура, 2014. №10. С. 17–25.
 12. Митрофанов В.А., Жаденов И.И., Пучиньян Д.М. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и своевременная терапия. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008. № 2(20). С. 23–30.
 13. 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, 2016. С. 72–73.
 14. Новоселецький В.О. Ефективність дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження у хворих на остеоартроз колінних суглобів. *ScienceRise: Medical Science*. 2018. № 3(23). С. 4–9.
 15. Новоселецький В.О. Клінічні особливості остеоартрозу колінних суглобів у жіночій популяції Вінницької області. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017. № 29. С. 169–173.
 16. 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.
17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Новоселецький В.О., Станіславчук М.А. Лептин – роль у запаленні, метаболізмі та патогенезі остеоартрозу. *Вісник Морфології*. 2017. № 2(23). С. 358–362.
 21. 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.
 22. 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.

23. Новоселецький В.О., Станіславчук М.А., Шкарупа В.М. Поліморфізм Q223R(rs1137101) гена *LEPR* у хворих на остеоартроз колінних суглобів. *Український ревматологічний журна.* 2017. № 4(70). С. 31–34.
24. Поворознюк В.В. Унікальна інновація для лікування постменопаузального остеопорозу в Україні. *Здоров'я України.* 2007. № 1. С. 20–21.
25. Проценко Г.О. Алгоритм діагностики та лікування хворих на остеоартроз. *Український ревматологічний журнал.* 2009. № 3(37). С. 91–95.
26. Стасенко Т. Персоніфіковані методи лікування в ревматології. *Український медичний часопис.* 2017. № 2(118). С. 40–41.
27. Тхакушинов Р.А., Лысенков С.П., Тугуз А.Р. и др. Полиморфизмы генов *LEPR* (Arg223Gln), *fto* (a23525t), *ADRB3* (Trp64Arg) и *PPARG* (Pro12Ala) в норме и при избыточной массе тела. *Вестник АГУ.* 2016. № 4(191). С. 80–87.
28. Чумакова Г. А., Отт А. В., Веселовская Н. Г. и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. *Российский кардиологический журнал.* 2015. № 4(120). С. 107–110.
29. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Крилова А. С. та ін. Диференційований підхід до лікування остеоартрозу з коморбідною патологією. *Український ревматологічний журнал.* 2017. № 2(68). С. 6–16.
30. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Тарасенко Т. М. та ін. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи корекції. *Український ревматологічний журнал.* 2012. № 1(47). С. 51–58.
31. Abella V., Scotece M., Conde J. et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nature Reviews Rheumatology.* 2017. № 13(2). P. 100–109. doi:10.1038/nrrheum.2016.209.
32. Acedo S. C., Gambero S., Cunha F. G. et al. Participation of leptin in the determination of the macrophage phenotype: an additional role in adipocyte and macrophage crosstalk. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal.* 2013. № 49(6). P. 473–478. doi:10.1007/s11626-013-9629-x.

33. Agrawal S., Gollapudi S., Su H. et al. Leptin Activates Human B Cells to Secrete TNF- α , IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 Signaling Pathway. *Journal of Clinical Immunology*. 2011. № 31(3). P. 472–478. doi:10.1007/s10875-010-9507-1.
34. Aigner T., Dietz U., Stoss H. et al. Differential expression of collagen types I, II, III, and X in human osteophytes. *Lab Invest*. 1995. № 73(2). P. 236–243.
35. Akyol Y., Durmus D., Alayli G. et al. Does short-wave diathermy increase the effectiveness of isokinetic exercise on pain, function, knee muscle strength, quality of life, and depression in the patients with knee osteoarthritis? A randomized controlled clinical study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010. № 46(3). P. 325–336.
36. Al-Harithy R. N., Al-Zahrani N. S. Leptin receptor rs1137101 variant is risk factor for obesity and type II diabetes in Saudi adult women. *International Journal of Medical Sciences and Health Care*. 2013. № 1(7). P. 14–20.
37. Al-Hassi H. O., Bernardo D., Murugananthan A. U. et al. A mechanistic role for leptin in human dendritic cell migration: differences between ileum and colon in health and Crohn's disease. *Mucosal Immunology*. 2012. № 6(4). P. 751–761. doi:10.1038/mi.2012.113.
38. Andriacchi T. P., Mündermann A., Smith R. L. et al. A framework for the in vivo pathomechanics of osteoarthritis at the knee. *Ann Biomed Eng*. 2004. № 32(3). P. 447–457.
39. Ara I., Perez-Gomez J., Vicente-Rodriguez G. et al. Serum free testosterone, leptin and soluble leptin receptor changes in a 6-week strength-training programme. *British Journal of Nutrition*. 2006. № 96(06). P. 1053–1059. doi:10.1017/bjn20061956.
40. Arden N., Leyland K. Osteoarthritis year 2013 in review: clinical. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013. № 21(10). P. 1409–1413. doi:10.1016/j.joca.2013.06.021.
41. Bakker A., Van de Loo F., Van Beuningen H. et al. Overexpression of active TGF-beta-1 in the murine knee joint: evidence for synovial-layer-dependent

- chondro-osteophyte formation. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2001. № 9(2). P. 128–136. doi:10.1053/joca.2000.0368.
42. Balestroni G., Bertolotti G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2012. № 78(3). P. 155–159.
 43. Batra A., Okur B., Glauben R. et al. Leptin: a critical regulator of CD4⁺T-cell polarization in vitro and in vivo. *Endocrinology*. 2010. № 151(1). P. 56–62. doi:10.1210/en.2009-0565.
 44. Beckwee D., Vaes P., Cnudde M. et al. Osteoarthritis of the knee: why does exercise work? A qualitative study of the literature. *Ageing Res Rev*. 2013. № 12(1). P. 226–236.
 45. Behnes M., Brueckmann M., Lang S. et al. Alterations of leptin in the course of inflammation and severe sepsis. *BMC Infectious Diseases*. 2012. № 12(1). P. 1-10. doi:10.1186/1471-2334-12-217.
 46. Bellamy N., Buchanan W. W., Goldsmith C. H. et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988. № 15(12). P. 1833–1840.
 47. Bennett B. D., Solar G. P., Yuan J. Q. et al. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Current Biology*. 1996. № 6(9). P. 1170–1180. doi:10.1016/s0960-9822(02)70684-2.
 48. Berenbaum F., Eymard F., Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Current opinion in rheumatology*. 2013. № 25(1). P. 114–118.
 49. Bijlsma J. W, Berenbaum F., Lafeber F. P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011. № 377(9783). P. 2115–2126.
 50. Bijlsma J., Knahr K. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007. № 21(1). P. 59–76. doi:10.1016/j.berh.2006.08.013.
 51. Bjørnbæk C., Uotani S., Da Silva B. et al. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 1997. № 272(51). P. 32686–32695. doi:10.1074/jbc.272.51.32686.

52. Boden G., Chen X., Mozzoli M. et al. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996. № 81(9). P. 3419–3423.
53. Brotfain E., Hadad N., Shapira Y. et al. Neutrophil functions in morbidly obese subjects. *Clinical & Experimental Immunology.* 2015. № 181(1). P. 156–163. doi:10.1111/cei.12631.
54. Bruce B., Fries J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health Qual Life Outcomes.* 2003. № 1(20). P. 1–6. doi:10.1186/1477-7525-1-20.
55. Bruno A., Conus S., Schmid I. et al. Apoptotic pathways are inhibited by leptin receptor activation in neutrophils. *The Journal of Immunology.* 2005. № 174(12). P. 8090–8096. doi:10.4049/jimmunol.174.12.8090.
56. Burleson M. A., O'bryant H. S., Stone M. H. et al. Effect of weight training exercise and treadmill exercise on post-exercise oxygen consumption. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 1998. № 30(4). P. 518–522. doi:10.1097/00005768-199804000-00008.
57. Busso N., So A., Chobaz-Peclat V. et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *The Journal of Immunology.* 2002. № 168(2), P. 875–882. doi:10.4049/jimmunol.168.2.875.
58. Caldefie-Chezet F., Poulin A., Tridon A. et al. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J. Leukoc. Biol.* 2001. № 69(3). P. 414–418.
59. Caldefie-Chezet F., Poulin A., Vasson M. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radical Research.* 2003. № 37(8). P. 809–814. doi:10.1080/1071576031000097526.
60. Carlton E. D., Demas G. E., French S. S. Leptin, a neuroendocrine mediator of immune responses, inflammation, and sickness behaviors. *Hormones and Behavior.* 2012. № 62(3). P. 272–279. doi:10.1016/j.yhbeh.2012.04.010.
61. Cava A. L., Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews*

- Immunology*. 2004. № 4(5). P. 371–379. doi:10.1038/nri1350.
62. Chambers M. G., Bayliss M. T., Mason R. M. Chondrocyte cytokine and growth factor expression in murine osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1997. № 5(5). P. 301–308. doi:10.1016/s1063-4584(97)80034-9.
 63. Chou S. H., Mantzoros C. 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. *Journal of Endocrinology*. 2014. № 223(1). P. 49–62. doi:10.1530/joe-14-0245.
 64. Claycombe K., King L. E., Fraker P. J. A role for leptin in sustaining lymphopoiesis and myelopoiesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008. № 105(6). P. 2017–2021. doi:10.1073/pnas.0712053105.
 65. Conde J., Scotece M., Abella V. et al. An update on leptin as immunomodulator. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014. № 10(9). P. 1165–1170. doi:10.1586/1744666x.2014.942289.
 66. Conde J., Scotece M., Gómez R. et al. At the crossroad between immunity and metabolism: focus on leptin. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2010. № 6(5). P. 801–808. doi:10.1586/eci.10.48.
 67. Constantin A., Costache G., Sima A.V. et al. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. № 391(1). P. 282–286. doi:10.1016/j.bbrc.2009.11.050.
 68. Conus S., Bruno A., Simon H. Leptin is an eosinophil survival factor. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. № 116(6). P. 1228–1234. doi:10.1016/j.jaci.2005.09.003.
 69. Culvenor A. G., Ruhdorfer A., Juhl C. et al. Knee extensor strength and risk of structural, symptomatic, and functional decline in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2017. № 69(5). P. 649–658.
 70. Dagogo-Jack S. Leptin: Regulation and Clinical Application. New York: Springer International Publishing Switzerland, 2015. 287 P.
 71. Dal Farra C., Zsürger N., Vincent J. et al. Binding of a pure 125I-

- monoiodoleptin analog to mouse tissues: a developmental study. *Peptides*. 2000. № 21(4). 577–587. doi:10.1016/s0196-9781(00)00182-0.
72. Dam J., Jockers R., Guerre-Millo M. et al. Leptin Receptors and Mechanism of action. *Leptin. Regulation and Clinical Application* / ed. Dagogo-Jack, S. New York: Springer International Publishing Switzerland, 2015. P. 15–25.
 73. De Boer T., Van Spil W., Huisman A. et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2012. № 20(8). P. 846–853. doi:10.1016/j.joca.2012.05.002.
 74. De Rosa V., Procaccini C., Calì G. et al.. A Key Role of Leptin in the Control of Regulatory T Cell Proliferation. *Immunity*. 2007. № 26(2). P. 241–255. doi:10.1016/j.immuni.2007.01.011.
 75. DeClercq V., Cui Y., Forbes C. et al. Adiposity measures and plasma adipokines in females with rheumatoid and osteoarthritis. *Mediators of Inflammation*. 2017. № 2017. P. 1–9. doi:10.1155/2017/4302412.
 76. Deyle G. D., Henderson N. E., Matekel R. L. et al. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. *Annals of Internal Medicine*. 2000. № 132(3). P. 173–181. doi:10.7326/0003-4819-132-3-200002010-00002.
 77. Ding C., Cicuttini F., Blizzard L. et al. Smoking interacts with family history with regard to change in knee cartilage volume and cartilage defect development. *Arthritis Rheum*. 2007. № 56(5). P. 1521–1528.
 78. Do Carmo L. S., Rogero M. M., Paredes-Gamero E. J. et al. A high-fat diet increases interleukin-3 and granulocyte colony-stimulating factor production by bone marrow cells and triggers bone marrow hyperplasia and neutrophilia in wistar rats. *Experimental Biology and Medicine*. 2013. № 238(4). P. 375–384. doi:10.1177/1535370213477976.
 79. Duclos M., Corcuff J. B., Ruffie A., et al. Rapid decrease in immediate post-exercise recovery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999. № 50. P. 337–342.
 80. Dumond H., Presle N., Terlain B. et al. Evidence for a key role of leptin in

- osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003. № 48(11). P. 3118–3129. doi:10.1002/art.11303.
81. Durmus D., Alayli G., Aliyazicioglu Y. et al. Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum leptin levels in patients with knee osteoarthritis: preliminary results of randomized controlled clinical trial. *Rheumatology International*. 2012. № 33(3). P. 593–599. doi:10.1007/s00296-012-2401-9.
 82. Eaton C. B. Obesity as a risk factor for osteoarthritis: mechanical versus metabolic. *Medicine and Health Rhode Island*. 2004. №. 87(7). P. 201–204.
 83. Edwards C., Rogers A., Lynch S. et al. The effects of bariatric surgery weight loss on knee pain in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis*. 2012. № 2012. P. 1–7. doi:10.1155/2012/504189.
 84. Eriksson M., Johnson O., Boman K. et al. Improved fibrinolytic activity during exercise may be an effect of the adipocyte-derived hormones leptin and adiponectin. *Thrombosis Research*. 2008. № 122(5). P. 701–708. doi:10.1016/j.thromres. 2008.01.010.
 85. Essig D. A., Alderson N. L., Ferguson M. A. et al. Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. *Metabolism*. 2000. № 49(3). P. 395–399. doi:10.1016/s0026-0495(00) 903 96-2.
 86. Ettinger W. H. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1997. № 277(1). P. 25–31. doi: 10.1001/ jama.277.1.25.
 87. Evangelou E., Valdes A. M., Kerkhof H. J. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011. № 70(2). P. 349–355. doi:10.1136/ard.2010.132787.
 88. Fan S., Say Y. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multi-ethnic Malaysian

- suburban population. *Journal of Physiological Anthropology*. 2014. № 33(15). 1–10. doi:10.1186/1880-6805-33-15.
89. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. № 115(5). P. 911–919. doi:10.1016/j.jaci.2005.02.023.
 90. Farooqi I. S., Matarese G., Lord G. M. et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *Journal of Clinical Investigation*. 2002. № 110(8). P. 1093–1103. doi:10.1172/jci200215693.
 91. Febbraio M. A. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *The FASEB Journal*. 2002. № 16(11). P. 1335–1347. doi:10.1096/fj.01-0876rev.
 92. Feijóo-Bandín S., Portolés M., Roselló-Lletí E. et al. 20 years of leptin: role of leptin in cardiomyocyte physiology and physiopathology. *Life Sciences*. 2015. № 140. P. 10–18. doi:10.1016/j.lfs.2015.02.016.
 93. Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W. et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013. № 72(7). P. 1125–1135. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202745.
 94. Fernández-Moreno M., Rego I., Carreira-Garcia V. et al. Genetics in osteoarthritis. *Curr Genomics*. 2008. № 9(8). P. 542–547. doi: 10.2174/13892020878684.
 95. Fioravanti A., Cantarini L., Bacarelli M. R. et al. Effects of Spa therapy on serum leptin and adiponectin levels in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2011. № 31(7). P. 879–882.
 96. Fisher J. O., Cai G., Jaramillo S. J. et al. Heritability of hyperphagic eating behavior and appetite-related hormones among hispanic children. *Obesity (Silver Spring)*. 2007. № 15(6). P. 1484–1495.
 97. Fisher N. M., Kame V. D., Rouse L. et al. Quantitative evaluation of a home exercise program on muscle and functional capacity of patients with

- osteoarthritis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1994. № 73(6). P. 413–420. doi:10.1097/00002060-199411000-00006.
98. Fransen M., Crosbie J., Edmonds J. Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled clinical trial. *J Rheumatol*. 2001. № 28(1). P. 156–164.
 99. Fransen M., McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008. № 8(4). doi:10.1002/ 14651858.cd004376.pub2.
 100. Friedman J. M. Leptin and the regulation of body weigh. *The Keio Journal of Medicine*. 2011. № 60(1). P. 1–9. doi:10.2302/kjm.60.1.
 101. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochemical Journal*. 2006. № 393(1). P. 7–20. doi:10.1042/bj20051578.
 102. Fujita Y., Fujii T., Mimori T. et al. Deficient leptin signaling ameliorates systemic lupus erythematosus lesions in MRL/Mp-Faslpr mice. *The Journal of Immunology*. 2014. № 192(3). P. 979–984. doi:10.4049/jimmunol.1301685.
 103. Furusawa T., Naka I., Yamauchi T. et al. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Human Genetics*. 2009. № 127(3). P. 287–294. doi:10.1007/s00439-009-0768-9.
 104. Garner M., Alshameeri Z., Khanduja V. Osteoarthritis: genes, nature–nurture interaction and the role of leptin. *International Orthopaedics*. 2013. № 37(12). P. 2499–2505. doi:10.1007/s00264-013-2088-x.
 105. Ginter E., Simko V. Adult obesity at the beginning of the 21st century: epidemiology, pathophysiology and health risk. *Bratisl Lek Listy*. 2008. № 109 (5). P. 224–230.
 106. Glansbeek G. L., van Beuningen H. M., Vitters E. L. et al. Stimulation of articular cartilage repair in established arthritis by local administration of transforming growth factor-beta into murine knee joints. *Lab Invest*. 1998. № 78(2). P. 133–142.
 107. Goldring M. B., Berenbaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. *Clin. Orthop*.

- Relat. Res.* 2004. № 427. P. 37–46.
108. Gómez R., Conde J., Scotece M. et al. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nature Reviews Rheumatology*. 2011. № 7(9). P. 528–536. doi:10.1038/nrrheum.2011.107.
 109. Gómez R., Villalvilla A., Largo R. et al. TLR4 signalling in osteoarthritis – finding targets for candidate DMOADs. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014. № 11(3). P. 159–170. doi:10.1038/nrrheum.2014.209.
 110. Gottlieb M. G., Bodanese L. C., Leite L. E. et al. Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2009. № 7(4). P. 341–348. doi:10.1089/met.2008.0029.
 111. Grimaud E., Heymann D., Rédini F. Recent advances in TGF- β effects on chondrocyte metabolism. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2002. № 13(3). P. 241–257. doi:10.1016/s1359-6101(02)00004-7.
 112. Grotle M., Hagen K. B., Natvig B. et al. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008. № 9(132). P. 1–5. doi:10.1186/1471-2474-9-132.
 113. Gualillo O., Eiras S., Lago F. et al. Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sciences*. 2000. № 67(20). P. 2433–2441. doi:10.1016/s0024-3205(00)00827-4.
 114. Gupta S., Agrawal S., Gollapudi S. Increased activation and cytokine secretion in B cells stimulated with leptin in aged humans. *Immunity & Ageing*. 2013. № 10(3). P. 1–7. doi:10.1186/1742-4933-10-3.
 115. Gutierrez D.A., Hasty A.H. Haematopoietic leptin receptor deficiency does not affect macrophage accumulation in adipose tissue or systemic insulin sensitivity. *Journal of Endocrinology*. 2011. № 212(3). P. 343–351. doi:10.1530/joe-11-0338.
 116. Häkkinen A., Häkkinen K., Hannonen P. Effects of strength training on neuromuscular function and disease activity in patients with recent-onset

- inflammatory arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1994. № 23(5). P. 237–242. doi:10.3109/03009749409103722.
117. Hämäläinen S., Solovieva S., Vehmas T. Adipokine genes and radiographic hand osteoarthritis in Finnish women: a cross-sectional study. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2017. № 47(1). P. 71–78.
 118. Hämäläinen S., Solovieva S., Vehmas T. et al. Genetic influences on hand osteoarthritis in Finnish women – a replication study of candidate genes. *PLoS ONE*. 2014. № 9(5). e97417. doi:10.1371/journal.pone.0097417.
 119. He J., Fang Y., Lin X. et al. The relationship between gene polymorphism of leptin and leptin receptor and growth hormone deficiency. *Medical Science Monitor*. 2016. № 22. P. 642–646. doi:10.12659/msm.894978.
 120. Heo M., Leibel R., Fontaine K. et al. A meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference. *International Journal of Obesity*. 2002. № 26(5). P. 640–646. doi:10.1038/sj.ijo.0801990.
 121. Hilton L. K., Loucks A. B. Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2000. № 278(1).P. 43–49. doi:10.1152/ajpendo.2000.278.1.e43.
 122. Hochberg M. C., Altman R. D., April K. T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care & Research*. 2012. № 64(4). P. 465–474. doi:10.1002/acr.21596.
 123. Hoggard N., Hunter L., Duncan J.S. et al. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997. № 94(20). P. 11073–11078. doi:10.1073/pnas.94.20.11073.
 124. Hotamisligil G., Shargill N., Spiegelman B. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993. № 259(5091). P. 87–91. doi:10.1126/science.7678183.

125. Hu P. F., Bao J. P., Wu L. D. The emerging role of adipokines in osteoarthritis: a narrative review. *Mol Biol Rep.* 2011. № 38(2). P. 873–878.
126. Hui W., Litherland G. J., Elias M. S. et al. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann. Rheum. Dis.* 2012. № 71(3). P. 455–462.
127. Hulth A., Johnell O., Miyazono K. et al. Effect of transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor-BB on articular cartilage in rats. *Journal of Orthopaedic Research.* 1996. № 14(4). P. 547–553. doi:10.1002/jor.1100140408.
128. Hunter D. J., Schofield D., Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2014. № 10(7). P. 437–441. doi:10.1038/nrrheum.2014.44.
129. Hurley M. V. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 1999. № 25(2). P. 283–298. doi:10.1016/s0889-857x(05)70068-5.
130. Ishigaki T., Koyama K., Tsujita J. et al. Plasma leptin levels of elite endurance runners after heavy endurance training. *Journal of physiological anthropology and applied human science.* 2005. № 24(6). P. 573–578. doi:10.2114/jpa.24.573.
131. Ishii H., Tanaka H., Katoh K. et al. Characterization of infiltrating T cells and Th1/Th2-type cytokines in the synovium of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2002. № 10(4). P. 277–281. doi:10.1053/joca.2001.0509.
132. Jaedicke K. M., Roythorne A., Padget K. et al. Leptin up-regulates TLR2 in human monocytes. *Journal of Leukocyte Biology.* 2013. № 93(4). P. 561–571. doi:10.1189/jlb.1211606.
133. Jahn J., Spielau M., Brandsch C. et al. Decreased NK cell functions in obesity can be reactivated by fat mass reduction. *Obesity.* 2015. № 23(11). P. 2233–2241. doi:10.1002/oby.21229.

134. Jakowlev K., Livshits G., Kalichman L. et al. Search for hand osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 6p12.3-p12.1. *Hum Biol.* 2007. № 79(1). P. 1–14.
135. Jitprasertwong P., Jaedicke K. M., Nile C. J. et al. Leptin enhances the secretion of interleukin (IL)-18, but not IL-1 β , from human monocytes via activation of caspase-1. *Cytokine.* 2014. № 65(2). P. 222–230. doi:10.1016/j.cyto.2013.10.008.
136. Jordan J. M., Helmick C. G., Renner J. B. et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *The Journal of Rheumatology.* 2007. № 34(1). P. 172–180.
137. Juhl C., Christensen R., Roos E. M. et al. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis & Rheumatology.* 2014. № 66(3). P. 622–636. doi:10.1002/art.38290.
138. Kamp V. M., Langereis J. D., Van Aalst C. W. et al. Physiological concentrations of leptin do not affect human neutrophils. *PLoS ONE.* 2013. № 8(9). e73170. doi:10.1371/journal.pone.0073170.
139. Kanaley J., Fenicchia L., Miller C. et al. Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic men and women. *International Journal of Obesity.* 2001. № 25(10). P. 1474–1480. doi:10.1038/sj.ijo.0801797.
140. Kato H., Ueki S., Kamada R. et al. Leptin has a priming effect on eotaxin-induced human eosinophil chemotaxis. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2011. № 155(4). P. 335–344. doi:10.1159/000321195.
141. Kellgren J. H., Lawrence J. S. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1957. № 16(4). P. 494–502. doi:10.1136/ard.16.4.494.
142. Kim H., Lee J., Kim K. et al. The relationship between synovial fluid VEGF and serum leptin with ultrasonographic findings in knee osteoarthritis.

- International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016. № 19(3). P. 233–240.
143. Kim S. Y., Lim J. H., Choi S. W. et al. Preferential effects of leptin on CD4 T cells in central and peripheral immune system are critically linked to the expression of leptin receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. № 394(3). P. 562–568. doi:10.1016/j.bbrc.2010.03.019.
 144. Kimura M., Tanaka S., Isoda F. et al. T lymphopenia in obese diabetic (db/db) mice is non-selective and thymus independent. *Life Sciences*. 1998. № 62(14). P. 1243–1250. doi:10.1016/s0024-3205(98)00054-x.
 145. Kindermann W., Schnabel A., Schmitt W. M. et al. Catecholamines, growth hormone, cortisol, insulin, and sex hormones in anaerobic and aerobic exercise. *Eur J Appl Physiol*. 1982. № 49(3). P. 389–399.
 146. Knoop J., Dekker J., Van der Leeden M. et al. Knee joint stabilization therapy in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013. № 21(8). P. 1025–1034. doi:10.1016/j.joca.2013.05.012.
 147. Kolaczynski J. W., Considine R. V., Ohannesian J. et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes*. 1996. № 45(11). P. 1511–1515. doi:10.2337/diabetes.45.11.1511.
 148. Kontny E., Zielińska A., Książopolska-Orłowska K. et al. Secretory activity of subcutaneous abdominal adipose tissue in male patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis – association with clinical and laboratory data. *Reumatologia/Rheumatology*. 2016. № 5. P. 227–235. doi:10.5114/reum.2016.63662.
 149. Koralewicz L. M., Engh G. A. Comparison of proprioception in arthritic and age-matched normal knees. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2000. № 82-A(11). P. 1582–1588. doi:10.2106/00004623-200011000-00011.
 150. Ku J.H., Lee C.K., Joo B.S. et al. Correlation of synovial fluid leptin

- concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*. 2009. № 28(12). P. 1431–1435. doi:10.1007/s10067-009-1242-8.
151. Lago R., Gómez R., Lago F. et al. Leptin beyond body weight regulation – current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell. Immunol.* 2008. № 252(1-2). P. 139–145.
 152. Lago F., Dieguez C., Gómez-Reino J. et al. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2007. № 3(12). P. 716–724. doi:10.1038/ncprheum 0674.
 153. Lago F., Dieguez C., Gomezreino J. et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2007. № 18(3-4). P. 313–25. doi:10.1016/j.cytogfr.2007.04.007.
 154. Lago F., Gómez R., Gómez-Reino J. J. et al. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. *Trends in Biochemical Sciences*. 2009. № 34(10) P. 500–510. doi:10.1016/j.tibs.2009.06.008.
 155. Lam Q., Liu S., Cao X. et al. Involvement of leptin signaling in the survival and maturation of bone marrow-derived dendritic cells. *European Journal of Immunology*. 2006. № 36(12).P. 3118–3130. doi:10.1002/eji.200636602.
 156. Lamas B., Goncalves-Mendes N., Nachat-Kappes R. et al. Leptin modulates dose-dependently the metabolic and cytolytic activities of NK-92 cells. *Journal of Cellular Physiology*. 2013. № 228(6). P. 1202–1209. doi:10.1002/jcp.24273.
 157. Lange A. K., Vanwanseele B., Fiatarone Singh M. A. Strength training for treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2008. № 59(10). P. 1488–1494.
 158. Laue T., Wrann C. D., Hoffmann-Castendiek B. et al. Altered NK cell function in obese healthy humans. *BMC Obesity*. 2015. № 2(1). P. 1–10. doi:10.1186/s40608-014-0033-1.
 159. Lawrence R. C., Felson D. T., Helmick C. G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. *Arthritis & Rheumatism*. 2007. № 58(1). P. 26–35. doi:10.1002/art.23176.
 160. Lequesne M. G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis *J*

- Rheumatol.* 1997. № 24(4). P. 779–781.
161. Lo C.K., Lam Q.L., Yang M. et al. Leptin signaling protects nk cells from apoptosis during development in mouse bone marrow. *Cellular & Molecular Immunology*. 2009. № 6(5). P. 353–360. doi:10.1038/cmi.2009.46.
 162. Loeser R. F., Goldring S. R., Scanzello C. R. et al. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis & Rheumatism*. 2012. № 64(6). P. 1697–1707. doi:10.1002/art.34453.
 163. Lohmander L.S. Knee replacement for osteoarthritis: facts, hopes, and fears. *Medicographia*. 2013. № 35. P. 181–188.
 164. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998. № 394(6696). P. 897–901. doi:10.1038/29795.
 165. Loughlin J. Genetic epidemiology of primary osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001. № 13(2). P. 111–116.
 166. Loughlin J. Genetics of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011. № 23(5). P. 479–483. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283493ff0.
 167. Loughlin J. Genetic contribution to osteoarthritis development: current state of evidence. *Current opinion in rheumatology*. 2015. № 27(3). P. 284–288.
 168. Luan B., Goodarzi M., Phillips N. et al. Leptin-mediated increases in catecholamine signaling reduce adipose tissue inflammation via activation of macrophage HDAC4. *Cell Metabolism*. 2014. № 19(6). P. 1058–1065. doi:10.1016/j.cmet.2014.03.024.
 169. MacGregor A. J., Li Q., Spector T. D., et al. The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at the hand, hip and knee. *Rheumatology (Oxford)*. 2009. № 48(3). P. 277–280. doi: 10.1093/rheumatology/ken475.
 170. Madsen O. R., Bliddal H., Egsmose C. et al. Isometric and isokinetic quadriceps strength in gonarthrosis; Inter-relations between quadriceps strength, walking ability, radiology, subchondral bone density and pain. *Clinical Rheumatology*. 1995. № 14(3). P. 308–314.

- doi:10.1007/bf02208344.
171. Magliano M. Obesity and arthritis. *Menopause Int.* 2008. № 14 (4). P. 149–154.
 172. Maor G., Rochwerger M., Segev Y. et al. Leptin Acts as a Growth Factor on the Chondrocytes of Skeletal Growth Centers. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2002. № 17(6). P. 1034–1043. doi:10.1359/jbmr.2002.17.6.1034.
 173. Marks R. The effect of isometric quadriceps strength training in mid-range for osteoarthritis of the knee. *Arthritis Care & Research.* 1993. № 6(1). P. 52–56. doi:10.1002/art.1790060110.
 174. Matarese G., Procaccini C., De Rosa V. et al. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends in Molecular Medicine.* 2010. № 16(6). P. 247–256. doi:10.1016/j.molmed.2010.04.002.
 175. Matsuda J., Masuzaki H., Miyawaki T. et al. Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. *Diabetologia.* 1997. № 40(10). P. 1204–1210. doi:10.1007/s001250050808.
 176. Mattioli B., Giordani L., Quaranta M. G. et al. Leptin exerts an anti-apoptotic effect on human dendritic cells via the PI3K-Akt signaling pathway. *FEBS Letters.* 2009. № 583(7). P. 1102–1106. doi:10.1016/j.febslet.2009.02.029.
 177. Mattioli B., Straface E., Matarrese P. et al. Leptin as an immunological adjuvant: enhanced migratory and CD8⁺ T cell stimulatory capacity of human dendritic cells exposed to leptin. *The FASEB Journal.* 2008. № 22(6). P. 2012–2022. doi:10.1096/fj.07-098095.
 178. McAlindon T., Bannuru R., Sullivan M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2014. № 22(3). P. 363–388. doi:10.1016/j.joca.2014.01.003.
 179. Messier S. P., Royer T. D., Craven T. E. et al. Long-Term Exercise and its Effect on Balance in Older, Osteoarthritic Adults: Results from the Fitness, Arthritis, and Seniors Trial (FAST). *Journal of the American Geriatrics Society.* 2000. № 48(2). P. 131–138. doi:10.1111/j.1532-5415.2000.tb03903.

180. Middleton J., Arnott N., Walsh S. et al. Osteoblasts and osteoclasts in adult human osteophyte tissue express the mRNAs for insulin-like growth factors I and II and the type 1 IGF receptor. *Bone*. 1995. № 16(3). P. 287–293. doi:10.1016/8756-3282(94)00040-9.
181. Middleton J., Manthey A., Tyler J. Insulin-like growth factor (IGF) receptor, IGF-I, interleukin-1 beta (IL-1 beta), and IL-6 mRNA expression in osteoarthritic and normal human cartilage. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1996. № 44(2). P. 133–141. doi:10.1177/44.2.8609369.
182. Miyamoto Y., Shi D., Nakajima M. et al. Common variants in DVWA on chromosome 3p24.3 are associated with susceptibility to knee osteoarthritis. *Nat Genet*. 2008. № 40(8). P. 994–998. doi: 10.1038/ng.176.
183. Monalisa R. Role of leptin in obesity. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2015. № 8(8). P. 1073–1076.
184. Montecucco F. Induction of Neutrophil Chemotaxis by Leptin: Crucial Role for p38 and Src Kinases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006. № 1069(1). P. 463–471. doi:10.1196/annals.1351.045.
185. Moos V., Fickert S., Muller B. et al. Immunohisto-chemical analysis of cytokine expression in human osteoarthritic and healthy cartilage. *J Rheumatol*. 1999. № 26(4). P. 870–879.
186. Moraes-Vieira P. M., Larocca R. A., Bassi E. J. et al. Leptin deficiency impairs maturation of dendritic cells and enhances induction of regulatory T and Th17 cells. *European Journal of Immunology*. 2014. № 44(3). P. 794–806. doi:10.1002/eji.201343592.
187. Morgan A. L., Ellison J. D., Chandler M. P. et al. The supplemental benefits of strength training for aerobically active postmenopausal women. *Journal of Aging and Physical Activity*. 1995. № 3(4). P. 332–339. doi:10.1123/japa.3.4.332.
188. Muraki S., Tanaka S., Yoshimura N. Epidemiology of knee osteoarthritis. *OA Sports Medicine*. 2013. № 1(3). P. 1–6.

189. Myers M. G., Cowley M. A., Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2008. № 70. P. 537–556.
190. Nakamura H., Yoshino S., Kato T. et al. T-cell mediated inflammatory pathway in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 1999. № 7(4). P. 401–402. doi:10.1053/joca.1998.0224.
191. Nave H., Mueller G., Siegmund B. et al. Resistance of Janus Kinase-2 Dependent Leptin Signaling in Natural Killer (NK) Cells: A Novel Mechanism of NK Cell Dysfunction in Diet-Induced Obesity. *Endocrinology.* 2008. № 149(7). P. 3370–3378. doi:10.1210/en.2007-1516.
192. Nindl B.C., Kraemer W.J., Arciero P.J. et al. Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in men. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2002. № 34(4). P. 608–613. doi:10.1097/00005768-200204000-00008.
193. Nordesjö L., Nordgren B., Wigren A. et al. Isometric Strength and Endurance in Patients with Severe Rheumatoid Arthritis or Osteoarthrosis in the Knee Joints. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 1983. № 12(2). P. 152–156. doi:10.3109/03009748309102902.
194. 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.
195. Oiestad B. E., Juhl C. B., Eitzen I. et al. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. № 23 (2). P. 171–177.
196. Okano T., Koike T., Tada M. et al. Hyperleptinemia suppresses aggravation of arthritis of collagen-antibody-induced arthritis in mice. *Journal of Orthopaedic Science.* 2015. № 20(6). P. 1106–1113. doi:10.1007/s00776-015-0768-7.
197. Okazaki K., Jingushi S., Ikenoue T. et al.. Expression of insulin-like growth factor i messenger ribonucleic acid in developing osteophytes in murine experimental osteoarthritis and in rats inoculated with growth hormone-

- secreting tumor. *Endocrinology*. 1999. № 140(10). P. 4821–4830. doi:10.1210/endo.140.10.7053.
198. Olive J. L., Miller J. D. Differential effects of maximal- and moderate-intensity runs on plasma leptin in healthy trained subjects. *Nutrition*. 2001. № 17(5). P. 365–369.
 199. O'Reilly S. C., Muir K. R., Doherty M. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999. № 58(1). P. 15–19. doi:10.1136/ard.58.1.15.
 200. O'Rourke L., Yeaman S. J., Shepherd P. R. Insulin and leptin acutely regulate cholesterol ester metabolism in macrophages by novel signaling pathways. *Diabetes*. 2001. № 50(5). P. 955–961. doi:10.2337/diabetes.50.5.955.
 201. Peach C. A., Carr A. J., Loughlin J. Recent advances in the genetic investigation of osteoarthritis. *Trends Mol Med*. 2005. № 11(4). P. 186–191.
 202. Penninx B. W., Beekman A. T., Ormel J. Psychological status among elderly people with chronic diseases: Does type of disease play a part? *Journal of Psychosomatic Research*. 1996. № 40(5). P. 521–534. doi:10.1016/0022-3999(95)00620-6.
 203. Petrella L. J., Bartha C. Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *J Rheumatol*. 2000. № 27(9). P. 2215–2221.
 204. Petrella R. J. Is exercise effective treatment for osteoarthritis of the knee? *British Journal of Sports Medicine*. 2000. № 34(5). P. 326–331. doi:10.1136/bjism.34.5.326.
 205. Poonpet T. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World Journal of Orthopedics*. 2014. № 5(3). P. 319–327. doi:10.5312/wjo.v5.i3.319.
 206. Procaccini C., Jirillo E., Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Molecular Aspects of Medicine*. 2012. № 33(1). P. 35–45. doi:10.1016/j.mam.2011.10.012.

207. Pyrzak B., Wisniewska A., Kucharska A. et al. No association of LEPR Gln223Arg polymorphism with leptin, obesity or metabolic disturbances in children. *European Journal of Medical Research*. 2009. № 14(4). P. 201–204. doi:10.1186/2047-783x-14-s4-201.
208. Quinton N., Lee A., Ross R. et al. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Human Genetics*. 2001. № 108(3). P. 233–236. doi:10.1007/s004390100468.
209. Regnaud J., Lefevre-Colau M., Trinquart L. et al. High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. № 29(10). doi:10.1002/14651858.cd010203.pub2.
210. Richter M., Trzeciak T., Rybka J. D. et al. Correlations between serum adipocytokine concentrations, disease stage, radiological status and total body fat content in the patients with primary knee osteoarthritis. *International Orthopaedics*. 2017. № 41(5). P. 983–989. doi:10.1007/s00264-016-3370-5.
211. Roos E. M., Lohmander L. S. The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. *Health Qual Life Outcomes*. 2003. № 1(64). P. 1–8. doi:10.1186/1477-7525-1-64.
212. Rosenbaum M., Leibel R. L. 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans. *Journal of Endocrinology*. 2014. № 223(1). P. 83–96. doi:10.1530/joe-14-0358.
213. Ruige J. B., Bekaert M., Lapauw B. et al. Sex steroid-induced changes in circulating monocyte chemoattractant protein-1 levels may contribute to metabolic dysfunction in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. № 97(7). P. 1187–1191.
214. Runhaar J., Luijsterburg P., Dekker J. et al. Identifying potential working mechanisms behind the positive effects of exercise therapy on pain and function in osteoarthritis; a systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015. № 23(7). P. 1071–1082. doi:10.1016/j.joca.2014.12.027.

215. Sakellariou G., Conaghan P. G., Zhang W. et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. № 76(9). P. 1484–1494. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210815.
216. Sakkas L. I., Scanzello C., Johanson N. et al. T cells and T-cell cytokine transcripts in the synovial membrane in patients with osteoarthritis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1998. № 5(4). P. 430–437.
217. Sanchez-Margalet V., Martin-Romero C. Human Leptin Signaling in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Activation of the JAK-STAT Pathway. *Cellular Immunology*. 2001. № 211(1). P. 30–36. doi:10.1006/cimm.2001.1815.
218. Sari R., Balci M. K., Balci N. et al. Acute Effect of Exercise on Plasma Leptin Level and Insulin Resistance in Obese Women with Stable Caloric Intake. *Endocrine Research*. 2007. № 32(1-2). P. 9–17. doi:10.1080/07435800701670070.
219. Scharstuhl A., Glansbeek H. L., Van Beuningen H. M. et al. Inhibition of Endogenous TGF- During Experimental Osteoarthritis Prevents Osteophyte Formation and Impairs Cartilage Repair. *The Journal of Immunology*. 2002. № 169(1). P. 507–514. doi:10.4049/jimmunol.169.1.507.
220. Schlaak J. F., Pfers I., Meyer Zum Buschenfelde K. H. et al. Different cytokine profiles in the synovial fluid of patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and seronegative spondylarthropathies. *Clin Exp Rheumatol*. 1996. № 14(2). P. 155–162.
221. Scotece M., Conde J., Gómez R. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *Scientific World Journal*. 2011. № 11. P. 1932–1947.
222. Scotece M., Conde J., Vuolteenaho K. et al.. Adipokines as drug targets in joint and bone disease. *Drug Discovery Today*. 2014. № 19(3), P. 241–258. doi:10.1016/j.drudis.2013.07.012.
223. Scotece M., Mobasheri A. Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage

- and chondrocytes. *Life Sciences*. 2015. № 140. P. 75–78. doi:10.1016/j.lfs.2015.05.025.
224. Shakoor N., Furmanov S., Nelson D. E. et al.. Pain and its relationship with muscle strength and proprioception in knee OA: results of an 8-week home exercise pilot study. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2008. № 8(1). P. 35–42.
 225. Steppan C. M., Crawford D., Chidsey-Frink K. L. et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regulatory Peptides*. 2000. № 92(1-3). P. 73–78. doi:10.1016/s0167-0115(00)00152-x.
 226. Sun B. H., Wu C. W., Kalunian K. C. New developments in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007. № 33(1). P. 135–148.
 227. Sun Z., Dragon S., Becker A. Leptin Inhibits Neutrophil Apoptosis in Children via ERK/NF- κ B-Dependent Pathways. *PLoS ONE*. 2013. № 8(1). P. 1–9. doi:10.1371/journal.pone.0055249.
 228. Suzukawa M., Nagase H., Ogahara I. et al. Leptin Enhances Survival and Induces Migration, Degranulation, and Cytokine Synthesis of Human Basophils. *The Journal of Immunology*. 2011. № 186(9). P. 5254–5260. doi:10.4049/jimmunol.1004054.
 229. Tanaka M., Suganami T., Kim-Saijo M. et al. Role of Central Leptin Signaling in the Starvation-Induced Alteration of B-Cell Development. *Journal of Neuroscience*. 2011. № 31(23). P. 8373–8380. doi:10.1523/jneurosci.6562-10.2011.
 230. Tavera C., Abribat T., Reboul P. et al. IGF and IGF-binding protein system in the synovial fluid of osteoarthritic and rheumatoid arthritic patients. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1996. № 4(4). P. 263–274. doi:10.1016/s1063-4584(05)80104-9.
 231. Tchetina E. V., Squires G., Poole A. R. Increased type II collagen degradation and very early focal cartilage degeneration is associated with upregulation of chondrocyte differentiation related genes in early human articular cartilage lesions. *Journal of Rheumatology*. 2005. № 32(5). P. 876–886.

232. Terlain B., Presle N., Pottier P. et al. Leptin: a link between obesity and osteoarthritis? *Bull. Acad. Natl. Med.* 2006. № 190 (7). P. 1421–1435.
233. Thorlund J. B., Felson D. T., Segal N. A. et al. Effect of knee extensor strength on incident radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in individuals with meniscal pathology: data from the multicenter osteoarthritis study. *Arthritis Care Res.* 2016. № 68(11). P. 1640–1646.
234. Tian Z., Sun R., Wei H. et al. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2002. № 298(3). P. 297–302. doi:10.1016/s0006-291x(02)02462-2.
235. Tilg H., Moschen A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2006. № 6(10). P. 772–783. doi:10.1038/nri1937.
236. Tsezou A. Osteoarthritis year in review 2014: genetics and genomics. *Osteoarthritis and cartilage.* 2014. № 22(12). P. 2017–2024.
237. Tsiotra P. C., Boutati E., Dimitriadis G. et al. High Insulin and Leptin Increase Resistin and Inflammatory Cytokine Production from Human Mononuclear Cells. *BioMed Research International.* 2013. № 2013. P. 1–10. doi:10.1155/2013/487081.
238. Tsiotra P. C., Pappa V., Raptis S. A. et al. Expression of the long and short leptin receptor isoforms in peripheral blood mononuclear cells: Implications for leptin's actions. *Metabolism.* 2000. № 49(12). P. 1537–1541. doi:10.1053/meta.2000.18519.
239. Uchino M., Izumi T., Tominaga T. et al. Growth Factor Expression in the Osteophytes of the Human Femoral Head in Osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2000. № 377. P. 119–125. doi:10.1097/00003086-200008000-00017.

240. Valdes A. M., Doherty M., Spector T. D. The additive effect of individual genes in predicting risk of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008. № 67(1). P. 124–127.
241. Valdes A. M., Loughlin J., Oene M. V. et al. Sex and ethnic differences in the association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB with genetic susceptibility to osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2007. № 56(1). P. 137–146.
242. Van Aggel-Leijssen D., van Baak M., Tenenbaum R. et al. Regulation of average 24 h human plasma leptin level; the influence of exercise and physiological changes in energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999. № 23(2). P. 151–158.
243. Van Baar M. E., Assendelft W., Dekker J. et al. Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of randomized clinical trials. *Arthritis Rheum*. 1999. № 42,(7). P. 1361–1369.
244. Van Beuningen H., Glansbeek H., Van der Kraan P. et al. Osteoarthritis-like changes in the murine knee joint resulting from intra-articular transforming growth factor- β injections. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2000. № 8(1). P. 25–33. doi:10.1053/joca.1999.0267.
245. Van der Esch M., Knoop J., Hunter D. et al. The association between reduced knee joint proprioception and medial meniscal abnormalities using MRI in knee osteoarthritis: results from the Amsterdam osteoarthritis cohort. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013. № 21(5). P. 676–681. doi:10.1016/j.joca.2013.02.002.
246. Van der Vleuten G. M., Kluijtmans L. A., Hijmans A. et al. The Gln223Arg polymorphism in the leptin receptor is associated with familial combined hyperlipidemia. *International Journal of Obesity* 2006. № 30(6). P. 892–898. doi:10.1038/sj.ijo.0803234.
247. Vanhelder W. P, Goode, R. C., Radomski M. W. Effects of anaerobic and aerobic exercise of equal duration and expenditure on plasma growth hormone levels. *Eur J Appl Physiol*. 1984. № 52(3). P. 255–257.

248. Vanhelder W. P., Radomski M. W., Goode R. C. et al. Hormonal and metabolic response to three types of exercise of equal duration and external work output. *Eur J Appl Physiol*. 1985. № 54(4). P. 337–342.
249. Voloshyna I., Mounessa J., Carsons S. E. et al. Effect of inhibition of interleukin-12/23 by ustekinumab on the expression of leptin and leptin receptor in human THP-1 macrophages. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2015. № 41(3). P. 308–311. doi:10.1111/ced.12699.
250. Vos T., Barber R. M., Bell B. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015. № 386(9995). P. 743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
251. Vos T., Flaxman A. D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2013. № 380(9859). P. 2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
252. Vuolteenaho K., Koskinen A., Kukkonen M. et al. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage - mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production. *Mediators Inflamm*. 2009. № 2009. P. 1–10. doi: 10.1155/2009/345838.
253. Vuolteenaho K., Koskinen A., Moilanen E. Leptin—a link between obesity and osteoarthritis. Applications for prevention and treatment. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2014. № 114(1). P. 103–108.
254. Warner S., Valdes A. The genetics of osteoarthritis: a review. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. 2016. № 1(4) P. 140–153. doi:10.3390/jfmk1010140.
255. Whitfield J. F. Leptin: brains and bones. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2001. № 10(9). P. 1617–1622. doi:10.1517/13543784.10.9.1617.
256. Wluka A. E., Lombard C. B., Cicuttini F. M. Tackling obesity in knee osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012. № 9(4). P. 225–235.

- doi:10.1038/nrrheum.2012.224.
257. Wolsk E., Mygind H., Grondahl T.S. et al. Human skeletal muscle releases leptin in vivo. *Cytokine*. 2012. № 60(3). P.667–673.
 258. Wong C., Cheung P., Lam C. Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: Implications for immunopathophysiology of allergic inflammation. *European Journal of Immunology*. 2007. № 37(8). P. 2337–2348. doi:10.1002/eji.200636866.
 259. Wrann C. D., Laue T., Hübner L. et al. Short-term and long-term leptin exposure differentially affect human natural killer cell immune functions. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012. № 302(1). P. 108–116. doi:10.1152/ajpendo.00057.2011.
 260. Xie D., Wei J., Zeng C. et al. Association between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017. № 18(533). P. 1–7. doi:10.1186/s12891-017-1890-9.
 261. Yang J., Du H., Lv J. et al. Association of rs1137101 polymorphism in LEPR and susceptibility to knee osteoarthritis in a Northwest Chinese Han population. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016. № 17(311). P. 1–7. doi:10.1186/s12891-016-1162-0.
 262. Yang M. M., Wang J., Fan J. J. et al. Variations in the Obesity Gene “LEPR” Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*. 2016. № 2016. P. 1–12. doi:10.1155/2016/5412084.
 263. Yin Y., Li F., Li Y. et al. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017. № 33. P. 73–82. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.10.003.
 264. Yu Y. A., Liu Y., Shi F. et al. Cutting Edge: Leptin-Induced ROR t Expression in CD4+ T Cells Promotes Th17 Responses in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Immunology*. 2013. № 190(7). P. 3054–3058. doi:10.4049/jimmunol.1203275.
 265. Yucesoy B., Charles L. E., Baker B. et al. Occupational and genetic risk factors

- for osteoarthritis: a review. *Work*. 2015. № 50(2). P. 261–273.
266. Yusuf E., Nelissen R. G., Ioan-Facsinay A. et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009. № 69(4). P. 761–765. doi:10.1136/ard.2008.106930.
 267. 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? *The Journal of rheumatology*. 2016. № 43(2). P. 260–266.
 268. Zhang L., Yuan L. H., Xiao Y. et al. Association of leptin gene-2548 G/A polymorphism with obesity: a meta-analysis. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2014. № 64(2). P. 127–136.
 269. Zhao Y., Sun R., You L., et al. Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003. № 300(2). P. 247–252. doi:10.1016/s0006-291x (02)02838-3.
 270. Zhou Y., Yu X., Chen H. et al. Leptin Deficiency Shifts Mast Cells toward Anti-Inflammatory Actions and Protects Mice from Obesity and Diabetes by Polarizing M2 Macrophages. *Cell Metabolism*. 2015. № 22(6). P. 1045–1058. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.013.

Додаток А

Список публікацій 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 сьогодні: 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).*

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались 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).

Додаток В

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Вінницької обласної
лікарні ім. М.І. Пирогова

Жупанов О.В.

«30»

03

2018р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб поліпшення лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів шляхом додавання до стандартного лікування комплексу вправ для тренування м'язів згиначів/розгиначів гомілки.

2. Установа-розробник, адреса, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1; м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна; асистент Новоселецький В.О..

3. Джерела інформації:

1. Новоселецький, В.О. (2018). Ефективність дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження у хворих на остеоартроз колінних суглобів. ScienceRise: Medical Science, 3(23), 4-9.

4. Де і коли впроваджено: у ревматологічному відділенні ВОКЛ ім. М.І.Пирогова.

5. Результати впровадження:

- Термін впровадження: 8 місяців.
- Загальна кількість спостережень: 36 хворих
- Результати застосування метода:
 - позитивні (кількість спостережень) – 36 хворих
 - негативні – не виявлено

7. Ефект впровадження: Для поліпшення лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів доцільно при виявленні зниження сили м'язів розгиначів/згиначів гомілки до стандартного лікування долучати комплекс вправ для тренування м'язів гомілки.

6. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач ревматологічного відділення
ВОКЛ ім. М.І.Пирогова

С.Г.Криворучко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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

академік НАМН України,
д.мед.н., професор Мороз В.М.



03 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб поліпшення діагностики стану м'язів згиначів/розгиначів гомілки при остеоартрозі колінних суглобів шляхом вимірювання їх сили.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1; м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна; асистент Новоселецький В.О..
3. **Джерела інформації:**
 1. Вимірювач сили м'язів нижніх кінцівок: пат. 81950 Україна. № 201302319; заявл. 25.02.2013; опубл. 10.07.2013, Бюл. № 13.
4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини №2 на базі Науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 2017-2018 навчальний рік.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень в навчальному процесі дозволяє розширити знання про стан м'язів згиначів/розгиначів гомілки при остеоартрозі колінних суглобів шляхом включення до діагностичного комплексу вимірювання сили м'язів розгиначів/згиначів гомілки.
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 2
ВНМУ ім. М.І.Пирогова
д.мед.н., професор

С.В.Шевчук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Харківського національного медичного
університету МОЗ Українид.мед.н., професор
М'якобедов В.В.ХАРКІВСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
№01896866

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб поліпшення лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів шляхом додавання до стандартного лікування ізометричного фізичного навантаження м'язів згиначів/розгиначів гомілки.
2. **Установа-розробник, адреса, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1; м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна; асистент Новоселецький В.О.
3. **Джерела інформації:** Новоселецький, В.О. (2018). Ефективність дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження у хворих на остеоартроз колінних суглобів. ScienceRise: Medical Science, 3(23), 4-9.
4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету МОЗ України у 2017-2018 навчальному році.
5. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів та лікарів-інтернів про вплив дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження на згиначі/розгиначі гомілки при остеоартрозі колінних суглобів.
6. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

*Відповідальний за впровадження:*Завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 3
та ендокринології ХНМУ,
д.мед.н., професор

Л.В.Журавльова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Харківського національного медичного
університету МОЗ України
д.мед.н. професор
М'ясоєдов В.В.

«24»

04

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб поліпшення діагностики стану м'язів згиначів/розгиначів гомілки при остеоартрозі колінних суглобів шляхом вимірювання їх сили.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1; м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна; асистент Новоселецький В.О.
3. **Джерела інформації:** Станіславчук, М.А., Новоселецький, В.О. (2013). Патент України 81950. Київ: Державна служба інтелектуальної власності України.
4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету МОЗ України у 2017-2018 навчальному році.
5. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів та лікарів-інтернів про стан м'язів згиначів/розгиначів гомілки при остеоартрозі колінних суглобів шляхом вимірювання її сили.
6. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 3
та ендокринології ХНМУ,
д.мед.н., професор



Л.В.Журавльова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Голова комісії з припинення
КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» м. Харкова,
заступник головного лікаря
з медичної частини
В.А. Ярош

«16»

2018р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб поліпшення лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів шляхом додавання до стандартного лікування комплексу вправ для тренування м'язів згиначів/розгиначів гомілки.
2. **Установа-розробник; адреса, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1; м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна; асистент Новоселецький В.О.
3. **Джерела інформації:** Новоселецький, В.О. (2018). Ефективність дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження у хворих на остеоартроз колінних суглобів. ScienceRise: Medical Science, 3(23), 4-9.
4. **Де і коли впроваджено:** у ревматологічному відділенні КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» м. Харкова
5. **Результати впровадження:**
 - Термін впровадження: 8 місяців.
 - Загальна кількість спостережень: 36 хворих
 - Результати застосування метода:
 - позитивні (кількість спостережень) – 36 хворих
 - негативні – не виявлено
6. **Ефект впровадження:** Для поліпшення лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів доцільно при виявленні зниження сили м'язів розгиначів/згиначів гомілки до стандартного лікування долучати комплекс вправ для тренування м'язів гомілки.
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач ревматологічного відділення
КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК»

Н.В. Єрахторіна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Хмельницької

обласної лікарні



А.С.Флаксемберг

2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб поліпшення лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів шляхом додавання до стандартного лікування комплексу вправ для тренування м'язів згиначів/розгиначів гомілки.
2. **Установа-розробник, її адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1; м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна; асистент Новоселецький В.О..
3. **Джерела інформації:** Новоселецький, В.О. (2018). Ефективність дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження у хворих на остеоартроз колінних суглобів. ScienceRise: Medical Science, 3(23), 4-9.
4. **Де і коли впроваджено:** у ревматологічному відділенні Хмельницької обласної лікарні.
5. **Результати впровадження:**
 - Термін впровадження: 9 місяців.
 - Загальна кількість спостережень: 36 хворих
 - Результати застосування метода:
 - позитивні (кількість спостережень) – 36 хворих
 - негативні – не виявлено
6. **Ефект впровадження:** Для поліпшення лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів доцільно при виявленні зниження сили м'язів розгиначів/згиначів гомілки до стандартного лікування долучати комплекс вправ для тренування м'язів гомілки.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач ревматологічного
відділення, к.мед.н.

Н.Б.Урсол

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Хмельницької
обласної лікарні

А.С.Флаксемберг

02 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб поліпшення діагностики стану м'язів згиначів/розгиначів гомілки при остеоартрозі колінних суглобів шляхом вимірювання їх сили.
2. **Установа-розробник, її адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1; м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна; асистент Новоселецький В.О..
3. **Джерела інформації:** Станіславчук, М.А., Новоселецький, В.О. (2013). Патент України 81950. Київ: Державна служба інтелектуальної власності України.
4. **Де і коли впроваджено:** у ревматологічному відділенні Хмельницької обласної лікарні.
5. **Результати впровадження:**
 - Термін впровадження: 7 місяців.
 - Загальна кількість спостережень: 36 хворих
 - Результати застосування метода:
 - позитивні (кількість спостережень) – 36 хворих
 - негативні – не виявлено
6. **Ефект впровадження.** Для поліпшення діагностики стану м'язів розгиначів/згиначів гомілки при остеоартрозі колінних суглобів доцільно до діагностичного комплексу включити вимірювання сили м'язів розгиначів/згиначів гомілки.
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач ревматологічного
відділення, к.мед.н.

Н.Б.Урсол

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора ДВНЗ «Івано-
Франківський національний

медичний університет,

д.мед.н., професор,

Г.М. Пирстенюк

2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб поліпшення лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів шляхом додавання до стандартного лікування комплексу вправ для тренування м'язів згиначів/розгиначів гомілки.

2. Установа-розробник, адреса, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1; м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна; асистент Новоселецький В.О.

3. Джерела інформації: Новоселецький, В.О. (2018). Ефективність дозованого індивідуалізованого ізометричного фізичного навантаження у хворих на остеоартроз колінних суглобів. Science Rise: Medical Science, 3(23), 4-9.

4. Впроваджено: у науково-педагогічний процес IV, V, VI курсів та лікарям-інтернам ДВНЗ «Івано-Франківського національного медичного університету».

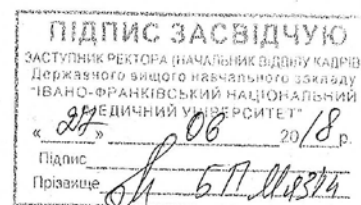
5. Термін впровадження: 2017-2018 навчальний рік.

6. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про вплив комплексу вправ на стан м'язів згиначів/розгиначів гомілки при остеоартрозі колінних суглобів.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1
ім. С.М. Нейка
ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»
Заслужений лікар України
д.мед.н., професор



Яцишин Р.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора ДВНЗ «Івано-
Франківський національний

медичний університет,

д.мед.н. професор,

Г.М. Ерстенюк

«27» 06 2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб поліпшення діагностики стану м'язів згиначів/розгиначів гомілки при остеоартрозі колінних суглобів шляхом вимірювання їх сили.

2. Установа-розробник, адреса, автор: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1; м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна; асистент Новоселецький В.О.

3. Джерела інформації: Станіславчук, М.А., Новоселецький, В.О. (2013). Патент України 81950. Київ: Державна служба інтелектуальної власності України.

4. Де і коли впроваджено: у науково-педагогічний процес IV, V, VI курсів та лікарям-інтернам ДВНЗ «Івано-Франківського національного медичного університету» у 2017-2018 навчальному році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Новоселецького В.О. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про стан м'язів згиначів/розгиначів гомілки при остеоартрозі колінних суглобів шляхом вимірювання її сили.

6. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1
ім. Є.М. Нейка
ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»
Заслужений лікар України
д.мед.н., професор

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ	
ЗАСТУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ) ДЕРЖАВНОГО ВИЩОГО НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ "ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"	
«27»	06 2018 р.
Підпис	
Прізвище	Яцишин

Яцишин Р.І.