



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-2

УДК 616.72-007.281

# Поиск молекулярно-генетических маркеров гипермобильности суставов

К.Э. Ахиярова<sup>1</sup>, Р.И. Хусайнова<sup>2</sup>, Б.И. Ялаев<sup>2</sup>, А.В.Тюрин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д.3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, г. Москва, 117292, Российская Федерация  
Автор для переписки: К.Э. Ахиярова ([liciaquesu@gmail.com](mailto:liciaquesu@gmail.com))

## Резюме

**Актуальность:** Гипермобильность суставов (ГМС) – состояние, которое может иметь как доброкачественный характер, так и сопровождаться болевым синдромом и ранним развитием остеоартрита. Для ранней верификации риска развития осложнений необходимо исследование молекулярного патогенеза различных вариантов ГМС. **Цель исследования:** Поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, с гипермобильностью суставов в изолированной и сочетанной с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) вариантах. **Материалы и методы:** В исследовании приняли участие лица молодого (21,86±0,22 лет) возраста (n=181). Было проведено клиническое исследование на наличие ГМС (шкала Beighton) и ДСТ (модифицированная таблица Кадуриной Т.И). Проведено молекулярно-генетическое исследование и поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов рецептора витамина Д (*VDR*), люмикана (*LUM*), тенасцина (*TNXB*), фактора роста и дифференциации 5 (*GDF5*), ионного канала магния (*TRPM6*), костного морфогенетического белка 5 типа (*BMP5*) с ГМС в изолированной и сочетанной с ДСТ формах. Статистическая обработка данных проводилась с использованием точного критерия Фишера с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2x2. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов (Odds Ratio, OR, при p<0,05), поправка на множественность – методом FDR (Бенджамини-Хохберга). Количественные данные оценивались попарно с использованием t-критерия Стьюдента, нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. **Результаты:** Были выявлены ассоциации аллеля G и генотипа GG локуса rs3734444 и аллеля A локуса rs1470527 гена *BMP5* с наличием ГМС в изолированном состоянии (OR=3,70 и OR=5,10; OR=8,00). Выявлены ассоциации аллеля T и генотипа TT локуса rs11144134 гена *TRPM6* с ГМС в изолированной (OR=3,00 и OR=10,19) и в сочетанной с ДСТ формах (OR=3,17 и OR=11,28), генотип TT также ассоциировался с изолированной формой ДСТ (OR=3,74). Генотип GT локуса rs73611720 гена *GDF5* ассоциировался с изолированной ДСТ (OR=4,15). Для полиморфных вариантов rs11540149 (*VDR*), rs2268578, rs3759222 (*LUM*), rs3130342 (*TNXB*) не было обнаружено статистически значимых ассоциаций с ГМС. **Заключение:** Аллель G локуса rs3734444 гена *BMP5* является потенциально рискованным маркером ГМС в целом, аллель A локуса rs1470527 – изолированной ГМС, генотип GT локуса rs73611720 гена *GDF5* – маркером изолированной ДСТ, аллель T локуса rs11144134 гена *TRPM6* – маркером ГМС в сочетании с ДСТ.

**Ключевые слова:** гипермобильность суставов; дисплазия соединительной ткани; полиморфные варианты; *VDR*; *LUM*; *TNXB*; *GDF5*; *TRPM6*; *BMP5*

**Для цитирования:** Ахиярова КЭ, Хусаинова РИ, Ялаев БИ, и др. Поиск молекулярно-генетических маркеров гипермобильности суставов. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(2):187-205. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-2

## Search for molecular markers of joint hypermobility

Karina E. Akhiarova<sup>1</sup> , Rita I. Khusainova<sup>2</sup> , Bulat I. Yalaev<sup>2</sup> ,  
Anton V. Tyurin<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University,  
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Endocrinology,  
11 Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia

Corresponding author: Karina E. Akhiarova ([liciadesu@gmail.com](mailto:liciadesu@gmail.com))

### Abstract

**Background:** Joint hypermobility (JH) is a condition that can be either benign or accompanied by pain and early development of osteoarthritis. For early verification of the risk of complications, it is necessary to study the molecular pathogenesis of various JH variants. **The aim of the study:** The aim of this study was to search for candidate genes involved in connective tissue metabolism and causing joint hypermobility in a form isolated or combined with connective tissue dysplasia (CTD). **Materials and methods:** The study involved young (21,86±0,22 y.o.) people (n=181). A clinical study was conducted for the presence of signs of JH (Beighton scale) and CTD (tables Kadurina T.I.). Further, a molecular genetic study was carried out and the search for associations of polymorphic variants of genes (vitamin D receptor (*VDR*), lumican (*LUM*), tenascin (*TNXB*), growth/differentiation factor 5 (*GDF5*), magnesium ion channel *TRPM6*), bone morphogenetic protein type 5 (*BMP5*)) and JH, CTD in isolated and combined forms. Statistical data processing was carried out by comparing qualitative features using the  $\chi^2$  test, Fisher's exact test, and the  $\chi^2$  test with Yates' correction for contingency tables 2x2. The strength of associations was assessed in terms of the odds ratio (Odds Ratio, OR, at  $p<0.05$ ), the correction for multiple comparisons was carried out using the FDR method (Benjamin-Hochberg). Quantitative data were evaluated in pairs using the Student's t-test, the normality of distribution according to the Kolmogorov-Smirnov test. **Results:** Associations of the G allele and the GG genotype of the rs3734444 locus of the *BMP5* gene with the presence of JH (OR=3.70 and OR=5.10), the A allele of the rs1470527 locus of the *BMP5* gene and the presence of JH+CTD (OR=8.00), the T allele and the TT genotype of the rs1144134 locus of the *TRPM6* gene with JH in isolated (OR=3.00 and OR =10.19) and in the forms combined with CTD (OR=3.17 and OR=11.28), the TT genotype was also associated with the isolated form of CTD (OR=3.74). The GT genotype of the rs73611720 locus of the *GDF5* gene was associated with isolated CTD (OR=4.15). No statistically significant associations were found for polymorphic variants rs11540149 (*VDR*), rs2268578 and rs3759222 (*LUM*), rs3130342 (*TNXB*). **Conclusion:** The G allele of locus rs3734444 of the *BMP5* gene is a potential risk marker for JH in general, the A allele of locus rs1470527 is an isolated JH, the GT genotype of locus rs73611720 of the *GDF5* gene is a marker for isolated CTD, the T allele of locus rs1144134 of the *TRPM6* gene is a marker for JH combined with CTD.

**Keywords:** joint hypermobility; connective tissue dysplasia; polymorphic variants; *VDR*; *LUM*; *TNXB*; *GDF5*; *TRPM6*; *BMP5*

**For citation:** Akhiiarova KE, Khusainova RI, Yalaev BI, et al. Search for molecular markers of joint hypermobility. *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(2):187-205. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-2

**Введение.** Молекулярно-генетические механизмы развития гипермобильности суставов (ГМС) представляют интерес с позиции превентивной медицины, так как ГМС является одной из возможных причин развития таких заболеваний опорно-двигательного аппарата, как ранний остеоартрит [1], остеопороз [2], вывихи различной локализации [3], нарушение осанки [4] с формированием хронического болевого синдрома [5]. Этиология и патогенез ГМС окончательно не установлены. Значительный интерес представляет исследование молекулярно-генетических аспектов метаболизма соединительной ткани как причины гипермобильности.

На сегодняшний день для поиска молекулярно-генетических механизмов возникновения многофакторных заболеваний, в частности ГМС, все более актуальным становится ген-кандидатный подход. В качестве кандидатных генов можно рассматривать гены структурных белков и белков-регуляторов гомеостаза соединительной ткани. Одним из таких регуляторов является витамин D, так как он играет ключевую роль в клеточной дифференцировке и пролиферации [6]. Сообщается, что возможный вклад в развитие и деградацию соединительной ткани может вносить люмикан (ген *LUM*) – член суперсемейства протеогликанов класса II с малыми богатыми лейцином повторами, которые органиуют коллагеновые фибриллы во внеклеточном матриксе [7]. Также представляет интерес тенасцин (ген *TNXB*), который регулирует расстояние между фибриллами путем прямого связывания с отдельными коллагеновыми волокнами во внеклеточном матриксе или путем непрямого связывания через декорин, а также его участие в ремоделировании эластических волокон и регуляции экспрессии некоторых компонентов матрикса,

например, коллагена VI типа, протеогликанов и металлопротеаз [8]. Фактор роста и дифференцировки 5 (ген *GDF5*) играет важную роль во время формирования суставов. Это один из самых ранних генов, экспрессируемых в эмбриональной суставной интрузии, дающий начало суставным тканям, включая суставной хрящ, синовиальную оболочку, мениски и связки [9]. Также в литературе описывается влияние костных морфогенетических белков на гомеостаз соединительной ткани, в частности, они участвуют в развитии синовиальных суставов и гомеостазе суставной ткани и поэтому ген *BMP* является потенциальным геном-кандидатом, вовлеченным в регенерацию тканей суставов [10]. Помимо вышеописанных генов на состояние соединительной ткани оказывает влияние уровень магния. Белок ионных каналов магния, кодируемый геном *TRPM6*, экспрессируется в эпителиальных клетках кишечника и почечных канальцах, что преимущественно опосредует всасывание  $Mg^{2+}$  в кишечнике и экскрецию  $Mg^{2+}$  почками. Также было обнаружено, что определенные полиморфные варианты гена *TRPM6* человека связаны с дефектом закрытия нервной трубки, а более низкие уровни  $Mg^{2+}$  в сыворотке тесно связаны с пороками развития скелета, несовершенным остеогенезом и задержкой роста эмбриона [11]. В связи с этим, вышеперечисленные кандидатные гены могут быть вовлечены в молекулярный патогенез ГМС и привлекательны для поиска генетических маркеров данного состояния.

**Цель исследования.** Поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов метаболизма соединительной ткани (*VDR*; *LUM*; *TNXB*; *GDF5*; *TRPM6*; *BMP5*) с развитием ГМС в изолированной форме и в сочетании с ДСТ.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 181 человек молодого возраста: средний возраст женщин (n=159) составил 21,71±0,23,

для мужчин (n=22) 22,91±0,71. Медико-биологические характеристики исследуемых групп представлены в таблице 1.

**Медико-биологическая характеристика исследуемых групп**

Таблица 1

Table 1

**Medical and biological characteristics of the studied groups**

| Группа             | Пол      |           | Средний возраст | ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) |
|--------------------|----------|-----------|-----------------|--------------------------|
|                    | Мужчин n | Женщин n  |                 |                          |
| ГМС+               | 6(0,05)  | 122(0,95) | 20,86±0,30      | 25,00±0,22               |
| ГМС-               | 15(0,29) | 38(0,71)  | 23,87±0,72      | 23,17±0,5                |
| p                  | 0,00002  |           | 0,0003          | 0,004                    |
| ДСТ+               | 10(0,08) | 120(0,92) | 21,54±0,33      | 20,47±0,3                |
| ДСТ-               | 12(0,24) | 39(0,76)  | 22,67±0,50      | 22,00±1,62               |
| p                  | 0,007    |           | 0,29            | 0,03                     |
| ГМС+ ДСТ+          | 5(0,44)  | 110(0,96) | 21,32±0,24      | 20,24±0,33               |
| p                  | 0,00007  |           | 0,0003          | 0,003                    |
| ГМС+ ДСТ-          | 1(0,07)  | 13(0,93)  | 21,62±0,64      | 20,31±0,67               |
| p                  | 0,20     |           | 0,220           | 0,010                    |
| ГМС-ДСТ-(Контроль) | 11(0,29) | 27(0,71)  | 23,82±0,63      | 22,00±1,31               |

Примечание: ГМС+ – наличие гипермобильности суставов, ДСТ+ – наличие дисплазии соединительной ткани, ГМС+ ДСТ+ сочетание ГМС+ДСТ, ИМТ – индекс массы тела.

Note: ГМС+ – presence of joint hypermobility, ДСТ+ – presence of connective tissue dysplasia, ГМС+ ДСТ+ combination of ГМС+ДСТ, ИМТ – body mass index.

Из исследования были исключены обследуемые в случае отказа от участия в исследовании, наличии травм скелета в анамнезе, моногенных форм дисплазии соединительной ткани, ассоциированных с ГМС (синдромы Элерса-Данло и Марфана, несовершенный остеогенез), системных заболеваний соединительной ткани, в том числе ревматоидного артрита, инфекционных заболеваний, сахарного диабета, а также профессии, связанных с развитием «профессиональной» гипермобильности (танцоры, гимнасты, балерины). Исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе всем участникам было проведено клиническое обследование определялось наличие признаков ГМС и ДСТ. Наличие гипермобильности суставов и степень ее выраженности оценивали по шкале Beighton (1998). Данная шкала включает в себя 5 проб, максимальное количество баллов – 9 (4 пробы двусторонние пассивные и одна односторонняя активная). Проба счи-

талась положительной при 4 и более баллах. Фенотипические проявления ДСТ оценивались балльно-количественным методом по модифицированной таблице Кадуриной Т.И. (2015). Все пробы проводились двумя независимыми исследователями.

- 1) пассивное сгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца в обе стороны;
- 2) пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе;
- 3) переразгибание локтевого сустава свыше 10°;
- 4) переразгибание коленного сустава свыше 10°;

5) наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

Обследуемые были разделены на следующие группы сравнения: ГМС+/ГМС-(контроль), ДСТ+/ДСТ-(контроль); ГМС+ ДСТ+ и ГМС+ДСТ- попарно сравнивались с ГМС-ДСТ-(контроль). Далее было прове-

дено молекулярно-генетическое исследование. В исследование были включены гены, вовлеченные в метаболизм соединительной ткани, анализировались локусы, являющиеся структурными или регуляторными. Подбор осуществлялся с помощью баз данных [ensembl.org](https://www.ensembl.org/) (<https://www.ensembl.org/>) и dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=>). В качестве кандидатных генов исследуются: ген основного костного морфогенетического протеина (*BMP5*) – белка, способствующего образованию хряща *in vivo* [12]; локус rs1470527, являющийся интронным микросетеллитом, оказывает регуляторный эффект на промотор *BMP5 in vitro* [13], а локус rs3734444 является синонимичным SNP и не влияет на аминокислотную последовательность, предполагается, что он изменяет сайты связывания фактора транскрипции SP2 и фактора энхансера миоцитов 2A. Кроме того, предполагается, что rs3734444 располагается в сайтах связывания экзонного сплайсинга, сайленсера и энхансера, которые играют важную роль в конститутивном и альтернативном сплайсинге [14]. Так же ген белка люмикана (*LUM*), отвечающего за пространственную организацию коллагеновых волокон и репарацию ткани [7], функциональные значения локусов rs2268578 и rs3759222 не описываются, но полиморфный вариант rs2268578 был ассоциирован с раком молочной железы [15], а находящийся в одной области с rs3759223 rs3759222, показал возможность влияния на связывание факторов транскрипции [16]. Фактор роста и дифференцировки 5 (*GDF5*), участвующий в формировании суставов [17], rs73611720 которого является сайтом связывания микроРНК, что ингибирует экспрессию белка путем прямого связывания с 3'-UTR областью мРНК-мишени [18]. Ген тенасцина (*TNXB*), регулирующего расстояние между фибриллами путем прямого связывания с отдельными коллагеновыми волокнами во внеклеточном матриксе [19] так же рассматривается как ген-кандидат, а локус rs3130342, идентифицированный в 50-й фланкирующей области *TNXB*, как возможный полиморфный вари-

ант, восприимчивый к SLE в японской популяции [20]. Ген рецептора витамина Д (*VDR*), участвующего в дифференцировке клеток соединительной ткани [21], локус rs11540149 которого ассоциирован с Витамин D-зависимым рахитом II типа с алопецией, являющийся также сайтом связывания микроРНК ([www.targetscan.org](http://www.targetscan.org)); ген белка ионного канала магния (*TRPM6*), участвующего в остеогенной дифференцировке путем регуляции уровня кальция через изменение уровня сывороточного магния [22], его локусы rs11144134 и rs3824347 ассоциированы с метаболизмом магния [23]; о количественных признаках экспрессии данных локусов не сообщается, однако с локусом rs3824347 ассоциировалось отношение  $Mg^{2+}$  к креатинину в моче [24].

У обследуемых был произведен забор биоматериала – 10 мл. венозной крови. Выделение ДНК осуществлялось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Проведено исследование полиморфных вариантов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* методом Real-time PCR с применением технологии Kasp<sup>tm</sup> на аппаратной платформе QuantStudio. Характеристики исследованных локусов представлены в таблице 2.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ. Участники были проинформированы о целях исследования, получено информированное согласие на участие. Равновесие Харди-Вайнберга оценивалось с использованием пакета HaploView 4.2. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов Excel 2021, Statistica 13.0. Количественные признаки попарно сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента, нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Качественные признаки оценивались с применением критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2x2. Сила ассоциаций оценивалась в значениях показателя соотношения шансов (Odds Ratio, OR, при  $p < 0,05$ ), поправка на множественность сравнений проводилась методом Бенджамини-Хохберга (FDR).

Таблица 2  
Характеристики исследуемых локусов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *BMP5*, *TRPM6*  
Table 2

Characteristics of the studied loci of the *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *BMP5*, *TRPM6* genes

| № | Локус      | Ген          | Вариант обозначения | Локализация, функциональная значимость      | $H_{pred}$ | $H_{obs}$ | $HW_{pval}$ | MAF  |
|---|------------|--------------|---------------------|---|------------|-----------|-------------|------|
| 1 | rs11540149 | <i>VDR</i>   | c.*1865G>A          | 3'- регион гена, сайт связывания микроРНК   | 0,20       | 0,22      | 0,918       | 0,12 |
| 2 | rs1470527  | <i>BMP5</i>  | g.55711211G>A       | Интронный вариант                           | 0,27       | 0,32      | 0,037       | 0,16 |
| 3 | rs3734444  | <i>BMP5</i>  | c.111T>C            | Экзон, синонимичная замена                  | 0,36       | 0,36      | 1,00        | 0,23 |
| 4 | rs2268578  | <i>LUM</i>   | g. 91501198A>G      | Интронный вариант                           | 0,15       | 0,13      | 0,41        | 0,08 |
| 5 | rs3759222  | <i>LUM</i>   | g. 91506953T>G      | 2КВ выше гена <i>LUM</i> (Upstream Variant) | 0,37       | 0,39      | 0,57        | 0,24 |
| 6 | rs3130342  | <i>TNXB</i>  | g.32080146A>C       | 5'-фланкирующая область гена                | 0,47       | 0,51      | 0,46        | 0,38 |
| 7 | rs3824347  | <i>TRPM6</i> | g.77566146A>G       | Интронный вариант                           | 0,20       | 0,23      | 0,29        | 0,12 |
| 8 | rs11144134 | <i>TRPM6</i> | g.100971988T>A      | Интронный вариант                           | 0,38       | 0,42      | 0,51        | 0,26 |
| 9 | rs73611720 | <i>GDF5</i>  | c.*335A>C           | 3'- регион гена, сайт связывания микроРНК   | 0,50       | 0,59      | 0,04        | 0,47 |

Примечание:  $H_{pred}$  – ожидаемая гетерозиготность,  $H_{obs}$  – наблюдаемая гетерозиготность,  $HW_{pval}$  – показатель  $p$  для оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга (поддерживалось при уровне  $p>0,05$ ), MAF – частота минорного аллеля.

Note:  $H_{pred}$  – expected heterozygosity,  $H_{obs}$  – observed heterozygosity,  $HW_{pval}$  –  $p$  value for assessing compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium (maintained at  $p>0.05$ ), MAF - minor allele frequency.

**Результаты и их обсуждение.** Клиническое обследование с использованием балльно-количественных методов оценки выявило ГМС у 128 (70,7 %), а ДСТ у 129 (71,3%) человек. Гипермобильность суставов в сочетании с ДСТ была обнаружена у 115 обследованных (63,5%). Полученные данные по частоте аллелей и генотипов представлены в таблице 3. При проведении сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов метаболизма соединительной ткани в исследуемых группах были выявлены ассоциации аллеля G и генотипа GG локуса rs3734444 гена *BMP5* с наличием ГМС ( $p=0,001$ ;  $p^*=0,014$ ; OR=3,70; 95% CI 1,72-7,96;  $p=0,0004$ ;  $p^*=0,002$ ; OR=5,10; 95% CI 2,08-12,29; соответственно), также

наблюдалась тенденция к преобладанию аллеля G и генотипа GG в группе с сочетанной патологией ( $p=0,011$ ;  $p^*=0,154$ ) и ( $p=0,006$ ;  $p^*=0,09$ ), однако данные ассоциации не сохранили своей статистической значимости после поправки на множественность сравнений (таблица 3). Таким образом, аллель G и генотип GG локуса rs3734444 гена *BMP5* вероятнее всего являются маркером изолированной формы ГМС. Также была обнаружена ассоциация аллеля A локуса rs1470527 гена *BMP5* и изолированной ГМС, достигнув статистической значимости ( $p=0,0006$ ;  $p^*=0,008$ ; OR=8,00; 95 % CI 2,51-25,52). Таким образом, локус rs1470527 гена *BMP5* является маркером изолированной ГМС.

Таблица 3 (начало)  
Распределение частот аллелей и генотипов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* в исследуемых группах и полученные ассоциации в исследуемых группах  
Beginning of Table 3

Associations obtained in the studied groups and distribution of allele frequencies and genotypes of the *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* genes in the studied groups

| Популяция             | n   | Частоты аллелей      |            | Частоты генотипов   |                      |                     |
|-----------------------|-----|----------------------|------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| <b>VDR rs11540149</b> |     |                      |            |                     |                      |                     |
| Выборки               |     | G                    | A          | GG                  | GA                   | AA                  |
| ГМС+                  | 115 | 210(0,913)           | 20(0,087)  | 96(0,834)           | 18(0,157)            | 1(0,009)            |
| ГМС-                  | 28  | 51(0,911)            | 5(0,089)   | 24(0,857)           | 3(0,107)             | 1(0,036)            |
| <b>OR (95%CI)</b>     |     | 1,03<br>(0,37-2,87)  |            | 0,84<br>(0,26-2,71) | 1,55<br>(0,42-5,67)  | 0,24<br>(0,01-3,91) |
| <b>p</b>              |     | 1                    |            | 1                   | 0,573                | 0,354               |
| ДСТ+                  | 109 | 195(0,894)           | 23(0,106)  | 88(0,807)           | 19(0,174)            | 2(0,018)            |
| ДСТ-                  | 34  | 66(0,971)            | 2(0,029)   | 32(0,941)           | 2(0,059)             | 0(0,000)            |
| <b>OR (95%CI)</b>     |     | 0,26<br>(0,06-1,12)  |            | 0,26<br>(0,06-1,18) | 3,38<br>(0,74-15,32) | -                   |
| <b>p</b>              |     | 0,090                |            | 0,11                | 0,16                 |                     |
| ГМС+ДСТ+              | 104 | 188(0,904)           | 20(0,096)  | 85(0,817)           | 18(0,173)            | 1(0,010)            |
| ГМС-ДСТ-              | 23  | 44(0,957)            | 2(0,043)   | 21(0,913)           | 2(0,087)             | 0(0,000)            |
| <b>OR (95%CI)</b>     |     | 0,43<br>(0,10-1,90)  |            | 0,43<br>(0,09-1,97) | 2,20<br>(0,47-10,21) | -                   |
| <b>p</b>              |     | 0,385                |            | 0,361               | 0,367                |                     |
| ГМС+ДСТ-              | 11  | 22(1,000)            | 0(0,000)   | 11(1,000)           | 0(0,000)             | 0(0,000)            |
| ГМС-ДСТ-              | 23  | 44(0,957)            | 2(0,043)   | 21(0,913)           | 2(0,087)             | 0(0,000)            |
| <b>OR (95%CI)</b>     |     | -                    |            | -                   | -                    | -                   |
| <b>p</b>              |     |                      |            |                     |                      |                     |
| <b>BMP5 rs1470527</b> |     |                      |            |                     |                      |                     |
| Выборки               |     | G                    | A          | GG                  | GA                   | AA                  |
| ГМС+                  | 116 | 137(0,591)           | 95(0,409)  | 39(0,336)           | 59(0,509)            | 18(0,155)           |
| ГМС-                  | 27  | 40(0,741)            | 14(0,259)  | 13(0,481)           | 14(0,519)            | 0(0,000)            |
| <b>OR (95%CI)</b>     |     | 0,50<br>(0,26-0,98)  |            | 0,55<br>(0,23-1,27) | 0,96<br>(0,42-2,22)  | -                   |
| <b>p</b>              |     | 0,058                |            | 0,233               | 0,92                 |                     |
| ДСТ+                  | 110 | 138(0,627)           | 82(0,373)  | 41(0,373)           | 56(0,509)            | 13(0,118)           |
| ДСТ-                  | 33  | 39(0,591)            | 27(0,409)  | 11(0,333)           | 17(0,515)            | 5(0,152)            |
| <b>OR (95%CI)</b>     |     | 1,17<br>(0,66-2,04)  |            | 1,19<br>(0,52-2,70) | 0,98<br>(0,45-2,13)  | 0,75<br>(0,25-2,29) |
| <b>p</b>              |     | 0,699                |            | 0,841               | 0,888                | 0,765               |
| ГМС+ДСТ+              | 105 | 131(0,624)           | 79(0,376)  | 39(0,371)           | 53(0,505)            | 13(0,124)           |
| ГМС-ДСТ-              | 22  | 33(0,750)            | 11(0,250)  | 11(0,500)           | 11(0,500)            | 0(0,000)            |
| <b>OR (95%CI)</b>     |     | 0,55<br>(0,26-1,16)  |            | 0,59<br>(0,23-1,49) | 1,02<br>(0,41-2,56)  | -                   |
| <b>p</b>              |     | 0,156                |            | 0,377               | 0,841                |                     |
| ГМС+ДСТ-              | 11  | 6(0,273)             | 16(0,727)  | 0(0,000)            | 6(0,545)             | 5(0,455)            |
| ГМС-ДСТ-              | 22  | 33(0,750)            | 11(0,250)  | 11(0,500)           | 11(0,500)            | 0(0,000)            |
| <b>OR (95%CI)</b>     |     | 8,00<br>(2,51-25,52) |            | -                   | 1,2<br>(0,28-5,12)   | -                   |
| <b>p</b>              |     | 0,0006<br>0,008*     |            |                     | 0,887                |                     |
| <b>BMP5 rs3734444</b> |     |                      |            |                     |                      |                     |
| Выборки               |     | A                    | G          | AA                  | AG                   | GG                  |
| ГМС+                  | 115 | 19(0,083)            | 211(0,917) | 0(0,000)            | 19(0,165)            | 96(0,835)           |
| ГМС-                  | 28  | 14(0,250)            | 42(0,750)  | 0(0,000)            | 14(0,500)            | 14(0,500)           |

Таблица 3 (продолжение)  
Распределение частот аллелей и генотипов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* в исследуемых группах и полученные ассоциации в исследуемых группах

Continuation of Table 3

Associations obtained in the studied groups and distribution of allele frequencies and genotypes of the *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* genes in the studied groups

| Популяция            | n   | Частоты аллелей     |            | Частоты генотипов   |                     |                      |
|----------------------|-----|---------------------|------------|---------------------|---------------------|----------------------|
|                      |     |                     |            |                     |                     |                      |
| <b>OR (95%CI)</b>    |     | 3,70<br>(1,72-7,96) |            | -                   | 0,20<br>(0,08-0,48) | 5,10<br>(2,08-12,29) |
| <b>p</b>             |     | 0,001<br>0,014*     |            |                     | 0,0004<br>0,002*    | 0,0004<br>0,002*     |
| ДСТ +                | 109 | 22(0,101)           | 196(0,899) | 0(0,000)            | 22(0,202)           | 87(0,798)            |
| ДСТ-                 | 34  | 11(0,162)           | 57(0,838)  | 0(0,000)            | 11(0,324)           | 23(0,676)            |
| <b>OR (95%CI)</b>    |     | 0,58<br>(0,27-1,27) |            | -                   | 0,53<br>(0,22-1,25) | 1,89<br>(0,80-4,46)  |
| <b>p</b>             |     | 0,249               |            |                     | 0,216               | 0,216                |
| ГМС+ДСТ+             | 104 | 19(0,091)           | 189(0,909) | 0(0,000)            | 19(0,183)           | 85(0,817)            |
| ГМС-ДСТ-             | 23  | 11(0,239)           | 35(0,761)  | 0(0,000)            | 11(0,478)           | 12(0,522)            |
| <b>OR (95%CI)</b>    |     | 3,12<br>(1,37-7,14) |            | -                   | 0,24<br>(0,09-0,63) | 4,1<br>(1,57-10,68)  |
| <b>p</b>             |     | 0,011<br>0,154*     |            |                     | 0,006               | 0,006<br>0,09*       |
| ГМС+ДСТ-             | 11  | 0(0,000)            | 22(1,000)  | 0(0,000)            | 0(0,000)            | 11(1,000)            |
| ГМС-ДСТ-             | 23  | 11(0,239)           | 35(0,761)  | 0(0,000)            | 11(0,478)           | 12(0,522)            |
| <b>OR (95%CI)</b>    |     | -                   |            | -                   | -                   | -                    |
| <b>p</b>             |     |                     |            |                     |                     |                      |
| <b>LUM rs2268578</b> |     |                     |            |                     |                     |                      |
| Выборки              |     | С                   | Т          | СС                  | СТ                  | ТТ                   |
| ГМС+                 | 115 | 174(0,757)          | 56(0,243)  | 66(0,574)           | 42(0,365)           | 7(0,061)             |
| ГМС -                | 28  | 48(0,857)           | 8(0,143)   | 20(0,714)           | 8(0,286)            | 0(0,000)             |
| <b>OR (95%CI)</b>    |     | 0,52<br>(0,23-1,16) |            | 0,54<br>(0,22-1,32) | 1,46<br>(0,59-3,60) | -                    |
| <b>p</b>             |     | 0,15                |            | 0,252               | 0,545               |                      |
| ДСТ +                | 109 | 166(0,761)          | 52(0,239)  | 64(0,587)           | 38(0,349)           | 7(0,064)             |
| ДСТ-                 | 34  | 56(0,824)           | 12(0,176)  | 22(0,647)           | 12(0,353)           | 0(0,000)             |
| <b>OR (95%CI)</b>    |     | 0,47<br>(0,19-1,18) |            | 0,78<br>(0,35-1,73) | 0,98<br>(0,44-2,20) | -                    |
| <b>p</b>             |     | 0,152               |            | 0,671               | 0,862               |                      |
| ГМС+ДСТ+             | 104 | 158(0,760)          | 50(0,240)  | 61(0,587)           | 36(0,346)           | 7(0,067)             |
| ГМС-ДСТ-             | 23  | 40(0,870)           | 6(0,130)   | 17(0,739)           | 6(0,261)            | 0(0,000)             |
| <b>OR (95%CI)</b>    |     | 0,47<br>(0,19-1,18) |            | 0,50<br>(0,18-1,37) | 1,5<br>(0,54-4,14)  | -                    |
| <b>p</b>             |     | 0,152               |            | 0,261               | 0,590               |                      |
| ГМС+ДСТ-             | 11  | 16(0,727)           | 6(0,273)   | 5(0,455)            | 6(0,545)            | 0(0,000)             |
| ГМС-ДСТ-             | 23  | 40(0,870)           | 6(0,130)   | 17(0,739)           | 6(0,261)            | 0(0,000)             |
| <b>OR (95%CI)</b>    |     | 0,4<br>(0,11-1,42)  |            | 0,29<br>(0,07-1,32) | 3,4<br>(0,75-15,36) | -                    |
| <b>p</b>             |     | 0,182               |            | 0,138               | 0,138               |                      |
| <b>LUM rs3759222</b> |     |                     |            |                     |                     |                      |
| Выборки              |     | А                   | С          | АА                  | АС                  | СС                   |
| ГМС+                 | 116 | 57(0,246)           | 175(0,754) | 6(0,052)            | 45(0,388)           | 65(0,560)            |
| ГМС -                | 28  | 12(0,214)           | 44(0,786)  | 0(0,000)            | 12(0,429)           | 16(0,571)            |
| <b>OR (95%CI)</b>    |     | 1,19<br>(0,59-2,42) |            | -                   | 0,98<br>(0,42-2,28) | 0,96<br>(0,41-2,20)  |
| <b>p</b>             |     | 0,751               |            |                     | 0,830               | 0,92                 |
| ДСТ +                | 110 | 54(0,245)           | 166(0,755) | 6(0,055)            | 42(0,382)           | 62(0,563)            |
| ДСТ-                 | 34  | 15(0,221)           | 53(0,779)  | 0(0,000)            | 15(0,441)           | 19(0,559)            |

Таблица 3 (продолжение)  
Распределение частот аллелей и генотипов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* в исследуемых группах и полученные ассоциации в исследуемых группах  
Continuation of Table 3

Associations obtained in the studied groups and distribution of allele frequencies and genotypes of the *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* genes in the studied groups

| Популяция              | n   | Частоты аллелей      |            | Частоты генотипов    |                      |                      |
|------------------------|-----|----------------------|------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>OR (95%CI)</b>      |     | 1,15<br>(0,60-2,20)  |            | -                    | 0,78<br>(0,36-1,70)  | 1,02<br>(0,47-2,21)  |
| <b>p</b>               |     | 0,791                |            |                      | 0,680                | 0,888                |
| ГМС+ДСТ+               | 105 | 51(0,243)            | 159(0,757) | 6(0,057)             | 39(0,371)            | 60(0,571)            |
| ГМС-ДСТ-               | 23  | 9(0,196)             | 37(0,804)  | 0(0,000)             | 9(0,391)             | 14(0,609)            |
| <b>OR (95%CI)</b>      |     | 1,32<br>(0,60-2,92)  |            | -                    | 0,92<br>(0,36-2,32)  | 0,86<br>(0,34-2,16)  |
| <b>p</b>               |     | 0,624                |            |                      | 1,000                | 0,920                |
| ГМС+ДСТ-               | 11  | 6(0,273)             | 16(0,727)  | 0(0,000)             | 6(0,545)             | 5(0,455)             |
| ГМС-ДСТ-               | 23  | 9(0,196)             | 37(0,804)  | 0(0,000)             | 9(0,391)             | 14(0,609)            |
| <b>OR (95%CI)</b>      |     | 1,54<br>(0,47-5,06)  |            | -                    | 1,87<br>(0,44-0,798) | 0,54<br>(0,13-2,29)  |
| <b>p</b>               |     | 0,538                |            |                      | 0,474                | 0,474                |
| <b>TNXB rs3130342</b>  |     |                      |            |                      |                      |                      |
| Выборки                |     | A                    | C          | AA                   | AC                   | CC                   |
| ГМС+                   | 114 | 203(0,890)           | 25(0,110)  | 90(0,789)            | 23(0,202)            | 1(0,009)             |
| ГМС -                  | 28  | 48(0,857)            | 8(0,143)   | 20(0,714)            | 8(0,286)             | 0(0,000)             |
| <b>OR (95%CI)</b>      |     | 1,35<br>(0,57-3,19)  |            | 1,50<br>(0,59-3,82)  | 0,63<br>(0,25-1,62)  | -                    |
| <b>p</b>               |     | 0,647                |            | 0,549                | 0,443                |                      |
| ДСТ +                  | 108 | 189(0,875)           | 27(0,125)  | 82(0,759)            | 25(0,232)            | 1(0,009)             |
| ДСТ-                   | 34  | 62(0,912)            | 6(0,088)   | 28(0,824)            | 6(0,176)             | 0(0,000)             |
| <b>OR (95%CI)</b>      |     | 0,68<br>(0,27-1,72)  |            | 0,68<br>(0,25-1,81)  | 1,41<br>(0,52-3,78)  | -                    |
| <b>p</b>               |     | 0,543                |            | 0,583                | 0,661                |                      |
| ГМС+ДСТ+               | 103 | 182(0,883)           | 24(0,117)  | 80(0,776)            | 22(0,214)            | 1(0,010)             |
| ГМС-ДСТ-               | 23  | 41(0,891)            | 5(0,109)   | 18(0,783)            | 5(0,217)             | 0(0,000)             |
| <b>OR (95%CI)</b>      |     | 0,92<br>(0,33-2,57)  |            | 0,97<br>(0,32-2,89)  | 0,98<br>(0,33-2,93)  | -                    |
| <b>p</b>               |     | 0,920                |            | 0,823                | 1                    |                      |
| ГМС+ДСТ-               | 11  | 21(0,955)            | 1(0,045)   | 10(0,909)            | 1(0,091)             | 0(0,000)             |
| ГМС-ДСТ-               | 23  | 41(0,891)            | 5(0,109)   | 18(0,783)            | 5(0,217)             | 0(0,000)             |
| <b>OR (95%CI)</b>      |     | 2,56<br>(0,28-23,36) |            | 2,78<br>(0,28-27,21) | 0,36<br>(0,04-3,53)  | -                    |
| <b>p</b>               |     | 0,656                |            | 0,638                | 0,638                |                      |
| <b>TRPM6 rs3824347</b> |     |                      |            |                      |                      |                      |
| Выборки                |     | C                    | T          | CC                   | CT                   | TT                   |
| ГМС+                   | 115 | 99(0,430)            | 131(0,570) | 16(0,139)            | 67(0,583)            | 32(0,278)            |
| ГМС -                  | 28  | 34(0,607)            | 22(0,393)  | 9(0,322)             | 16(0,571)            | 3(0,107)             |
| <b>OR (95%CI)</b>      |     | 0,49<br>(0,27-0,89)  |            | 0,34<br>(1,13-0,88)  | 1,05<br>(0,45-2,41)  | 3,65<br>(1,03-12,98) |
| <b>p</b>               |     | 0,026<br>0,42*       |            | 0,029                | 0,92                 | 0,061                |
| ДСТ +                  | 109 | 96(0,440)            | 122(0,560) | 16(0,147)            | 64(0,587)            | 29(0,266)            |
| ДСТ-                   | 34  | 37(0,544)            | 31(0,456)  | 9(0,256)             | 19(0,559)            | 6(0,175)             |
| <b>OR (95%CI)</b>      |     | 0,66<br>(0,38-1,14)  |            | 0,48<br>(0,19-1,21)  | 1,12<br>(0,52-2,44)  | 1,69<br>(0,64-4,50)  |
| <b>p</b>               |     | 0,173                |            | 0,186                | 0,920                | 0,41                 |

Таблица 3 (продолжение)  
Распределение частот аллелей и генотипов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* в исследуемых группах и полученные ассоциации в исследуемых группах

Continuation of Table 3

Associations obtained in the studied groups and distribution of allele frequencies and genotypes of the *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* genes in the studied groups

| Популяция               | n   | Частоты аллелей     |            | Частоты генотипов    |                     |                       |
|-------------------------|-----|---------------------|------------|----------------------|---------------------|-----------------------|
|                         |     |                     |            |                      |                     |                       |
| ГМС+ДСТ+                | 104 | 90(0,433)           | 118(0,567) | 15(0,144)            | 60(0,577)           | 29(0,279)             |
| ГМС-ДСТ-                | 23  | 28(0,609)           | 18(0,391)  | 8(0,348)             | 12(0,522)           | 3(0,130)              |
| <b>OR (95%CI)</b>       |     | 2,04<br>(1,06-3,92) |            | 0,32<br>(0,11-0,87)  | 1,25<br>(0,50-3,09) | 2,97<br>(0,82-10,81)  |
| <b>p</b>                |     | 0,045<br>0,72*      |            | 0,034                | 0,806               | 0,145                 |
| ГМС+ДСТ-                | 11  | 9(0,409)            | 13(0,591)  | 1(0,091)             | 7(0,636)            | 3(0,273)              |
| ГМС-ДСТ-                | 23  | 28(0,609)           | 18(0,391)  | 8(0,348)             | 12(0,522)           | 3(0,130)              |
| <b>OR (95%CI)</b>       |     | 0,45<br>(0,16-1,25) |            | 0,19<br>(0,02-1,74)  | 1,60<br>(0,37-7,02) | 2,5<br>(0,41-15,10)   |
| <b>p</b>                |     | 0,199               |            | 0,213                | 0,715               | 0,362                 |
| <b>TRPM6 rs11144134</b> |     |                     |            |                      |                     |                       |
| Выборки                 |     | С                   | Т          | СС                   | СТ                  | ТТ                    |
| ГМС+                    | 116 | 49(0,211)           | 183(0,789) | 6(0,052)             | 37(0,319)           | 73(0,629)             |
| ГМС -                   | 28  | 25(0,446)           | 31(0,554)  | 1(0,036)             | 23(0,821)           | 4(0,143)              |
| <b>OR (95%CI)</b>       |     | 3,00<br>(1,63-5,56) |            | 1,47<br>(0,17-12,75) | 0,10<br>(0,04-0,29) | 10,19<br>(3,31-31,32) |
| <b>p</b>                |     | 0,0006<br>0,0096*   |            | 1                    | 0,00001<br>0,00015* | 0,00001<br>0,00015*   |
| ДСТ                     | 110 | 48(0,218)           | 172(0,782) | 5(0,046)             | 38(0,345)           | 67(0,609)             |
| ДСТ-                    | 34  | 26(0,382)           | 42(0,618)  | 2(0,059)             | 22(0,647)           | 10(0,294)             |
| <b>OR (95%CI)</b>       |     | 2,22<br>(1,24-3,98) |            | 0,76<br>(0,14-4,11)  | 0,29<br>(0,13-0,64) | 3,74<br>(1,63-8,59)   |
| <b>p</b>                |     | 0,010<br>0,140*     |            | 1                    | 0,003               | 0,003<br>0,042*       |
| ГМС+ДСТ+                | 105 | 44(0,210)           | 166(0,790) | 5(0,048)             | 34(0,324)           | 66(0,629)             |
| ГМС-ДСТ-                | 23  | 21(0,457)           | 25(0,543)  | 1(0,044)             | 19(0,826)           | 3(0,130)              |
| <b>OR (95%CI)</b>       |     | 3,17<br>(1,62-6,18) |            | 1,0<br>(0,11-8,98)   | 0,1<br>(0,03-0,31)  | 11,28<br>(3,15-40,43) |
| <b>p</b>                |     | 0,001<br>0,014*     |            | 1                    | 0,00004             | 0,00004<br>0,00056*   |
| ГМС+ДСТ-                | 11  | 5(0,227)            | 17(0,773)  | 1(0,091)             | 3(0,273)            | 7(0,636)              |
| ГМС-ДСТ-                | 23  | 21(0,457)           | 25(0,543)  | 1(0,044)             | 19(0,826)           | 3(0,130)              |
| <b>OR (95%CI)</b>       |     | 0,35<br>(0,11-1,11) |            | 2,2<br>(0,12-38,84)  | 0,08<br>(0,01-0,44) | 11,7<br>(2,08-65,60)  |
| <b>p</b>                |     | 0,108               |            | 1                    | 0,003               | 0,009<br>0,126*       |
| <b>GDF5 rs73611720</b>  |     |                     |            |                      |                     |                       |
| Выборки                 |     | G                   | T          | GG                   | GT                  | TT                    |
| ГМС+                    | 114 | 37(0,162)           | 191(0,838) | 0(0,000)             | 37(0,325)           | 77(0,675)             |
| ГМС -                   | 27  | 7(0,130)            | 47(0,870)  | 0(0,000)             | 7(0,259)            | 20(0,741)             |
| <b>OR (95%CI)</b>       |     | 1,30<br>(0,55-3,10) |            | -                    | 1,37<br>(0,53-3,53) | 0,73<br>(0,28-1,88)   |
| <b>p</b>                |     | 0,70                |            |                      | 0,67                | 0,67                  |
| ДСТ +                   | 108 | 76(0,352)           | 140(0,648) | 0(0,000)             | 76(0,704)           | 32(0,299)             |
| ДСТ -                   | 33  | 12(0,182)           | 54(0,818)  | 0(0,000)             | 12(0,364)           | 21(0,636)             |

Таблица 3 (окончание)

**Распределение частот аллелей и генотипов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* в исследуемых группах и полученные ассоциации в исследуемых группах**

End of Table 3

**Associations obtained in the studied groups and distribution of allele frequencies and genotypes of the *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* genes in the studied groups**

| Популяция         | n   | Частоты аллелей              |            | Частоты генотипов |                                   |                     |
|-------------------|-----|------------------------------|------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------|
| <b>OR (95%CI)</b> |     | 2,44<br>(1,23-4,85)          |            | -                 | <b>4,15</b><br><b>(1,82-9,44)</b> | 0,24<br>(0,11-0,55) |
| <b>p</b>          |     | <b>0,013</b><br><b>0,18*</b> |            |                   | <b>0,001</b><br><b>0,014*</b>     | 0,001               |
| ГМС+ДСТ+          | 103 | 32(0,155)                    | 174(0,845) | 0(0,000)          | 32(0,311)                         | 71(0,689)           |
| ГМС-ДСТ-          | 22  | 7(0,159)                     | 37(0,841)  | 0(0,000)          | 7(0,318)                          | 15(0,682)           |
| <b>OR (95%CI)</b> |     | 0,97<br>(0,40-2,37)          |            | -                 | 0,97<br>(0,36-2,60)               | 1,04<br>(0,38-2,79) |
| <b>p</b>          |     | 0,862                        |            |                   | 0,862                             | 0,862               |
| ГМС+ДСТ-          | 11  | 5(0,227)                     | 17(0,773)  | 0(0,000)          | 5(0,455)                          | 6(0,545)            |
| ГМС-ДСТ-          | 22  | 7(0,159)                     | 37(0,841)  | 0(0,000)          | 7(0,318)                          | 15(0,682)           |
| <b>OR (95%CI)</b> |     | 1,55<br>(0,43-5,61)          |            | -                 | 1,79<br>(0,40-7,90)               | 0,56<br>(0,13-2,48) |
| <b>p</b>          |     | 0,736                        |            |                   | 0,702                             | 0,702               |

Примечание: ГМС+ – наличие гипермобильности суставов, ДСТ+ – наличие дисплазии соединительной ткани, ГМС+ ДСТ+ сочетание ГМС+ДСТ, \*– p-value после поправки Бенджамини-Хохберга

Note: ГМС+ – presence of joint hypermobility, ДСТ+ – presence of connective tissue dysplasia, ГМС+ ДСТ+ combination of ГМС+ДСТ, \*– p-value after Benjamin-Hochberg correction

Наибольшее число ассоциаций было обнаружено для локуса rs11144134 гена *TRPM6*. В группе ГМС преобладал аллель Т и генотип ТТ ( $p=0,0006$ ;  $p^*=0,0096$ ;  $OR=3,00$ ; 95 % CI 1,63-5,56), ( $p=0,00001$ ;  $p^*=0,00015$ ;  $OR=10,19$ ; 95 % CI 3,31-31,32) по сравнению с группой контроля. Данная ассоциация сохраняется и в группе с сочетанной патологией для аллеля Т ( $p=0,001$ ;  $p^*=0,014$ ;  $OR=3,17$ ; 95 % CI 1,62-6,18) и генотипа ТТ ( $p=0,00004$ ;  $p^*=0,00056$ ;  $OR=11,28$ ; 95 % CI 3,15-40,43). В группе ДСТ сохраняется преобладание генотипа ТТ ( $p=0,003$ ;  $p^*=0,042$ ;  $OR=3,74$ ; 95 % CI 1,63-8,59) и аллеля Т ( $p=0,01$ ;  $p^*=0,14$ ) по сравнению с контролем, но статистическая значимость для аллеля Т не сохранилась после поправки на множественность сравнений, а генотип ТТ, несмотря на тенденцию к преобладанию в группе с изолированной ГМС, также потерял статистическую значимость после введения поправки ( $p=0,009$ ;  $p^*=0,126$ ), что позволяет считать локус rs11144134 гена *TRPM6* маркером риска наличия сочетанной патологии.

Аллель Т локуса rs3824347 гена *TRPM6* встречался в 57 % в группе изолированной ГМС, в 56,7 % в группе с сочетанной патологией, выявляю тенденцию к большей частоте по сравнению с группой контроля (39,1 %), однако ассоциация не сохранила статистической значимости после поправки на множественность сравнений ( $p=0,026$ ;  $p^*=0,42$  и  $p=0,045$ ;  $p^*=0,72$ ; соответственно).

Частота аллеля G локуса rs73611720 гена *GDF5* была выше у лиц с ДСТ, однако различия не сохранили статистическую значимость после введения поправки на множественность сравнений ( $p=0,013$ ;  $p^*=0,182$ ). При этом частота генотипа GT была статистически значимо выше в группе с ДСТ ( $p=0,001$ ;  $p^*=0,014$ ;  $OR=4,15$ ; 95% CI 1,82-9,44). Обращает на себя внимание отсутствие гомозиготных генотипов GG как в группах с ГМС и ДСТ, так и в группах контроля, при этом частота минорного аллеля в различных популяциях варьирует от 0,40 до 0,50. Локус rs73611720 гена *GDF5* является маркером изолированной ДСТ.

В ходе анализа было обнаружено неравновесие по сцеплению между локусами rs2268578 и rs3759222 гена *LUM* ( $D' > 0.660$ ), которые сформировали один гаплотипический блок, однако срав-

нительный анализ не выявил ассоциаций как для данных маркеров, так и для полиморфных вариантов rs11540149 (*VDR*) и rs3130342 (*TNXB*). Все полученные результаты схематически представлены на рисунке.

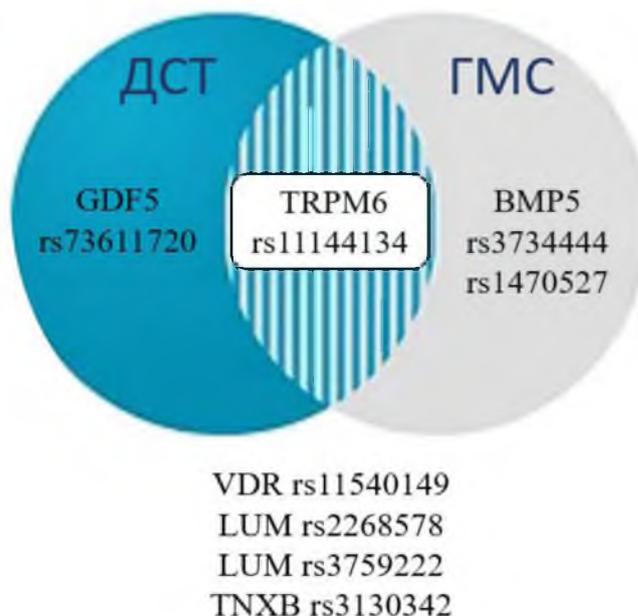


Рис. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *BMP5*, *TRPM6* с ГМС и ДСТ в изолированном или сочетанном состоянии. Локусы, ассоциированные с изолированными фенотипами, находятся внутри фигур, с комбинированными – на пересечении, при отсутствии ассоциаций – за контурами фигур.

Fig. Analysis of associations of polymorphic variants of the *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *BMP5*, *TRPM6* genes with JH and CTD in an isolated or combined state. The loci associated with isolated phenotypes are located inside the figures, with the combined ones, at the intersection, in the absence of associations, outside the contours of the figures.

Известно, что исследуемый локус rs11540149 (с.\*1865G>A) гена *VDR* является сайтом связывания для нескольких регуляторных микроРНК, например hsa-miR-150-5p, hsa-miR-629-3p, hsa-miR-532-3p и др. Hsa-miR1260a, hsa-miR-1260b, обладающие средством к аллелю А, являются маркерами ускоренного старения остеобластов [25]. Предполагается, что однонуклеотидная замена с\*1865G>A приводит к ухудшению связывания матричной РНК с короткими интерферирующими микроРНК, что и приводит к нарушению активности гена. Ранее нами обнаружена ассоциация аллеля А локуса rs11540149 с переломами у мужчин рус-

ской этнической принадлежности [26], в данной работе не было обнаружено статистически значимых ассоциаций с ГМС.

Ген *LUM* исследовался на модели хронических контрактур суставов у кроликов, где выяснилось, что экспрессия мРНК данного гена повышена в суставных капсулах коленных суставов с контрактурой, что позволяет предположить возможный вклад люмикана в развитие этой патологии [27]. Kelemen LE и соавт. (2008) в исследовании на базе клиники Мейо, в котором приняло участие 798 пациентов, обнаружили ассоциацию генотипа GG локуса rs2268578 гена *LUM* с раком молочной железы [15]. Далее

Couch FJ (2009) в той же клинике Мейо обнаружил тенденцию к ассоциации локуса rs2268578 с раком молочной железы, однако статистическая значимость не была достигнута [28]. Затем Ernest K Amankwah и соавт. (2011) осуществляли поиск ассоциаций некоторых локусов люмикана и декорина с серозно-эпителиальным раком яичников, но для аллеля rs2268578 ассоциаций не было обнаружено [29]. Также Park SH (2013) и соавт. проводили поиск ассоциации локуса rs3759222 гена *LUM* с миопией различной степени выраженности в корейской популяции и была обнаружена тенденция наличия генотипа CC и аллеля C как протективного фактора, однако статистической значимости не было достигнуто [30]. Далее He M и соавт. (2014) был проведен метаанализ, в который вошли восемь исследований (1425 случаев и 1271 контроль) среди азиатской популяции на предмет связи данного локуса с близорукостью, где данная теория была полностью отвергнута [31].

Kamatani Y (2008) обнаружили ассоциацию локуса rs3130342 аллеля G гена *TNXB* с системной красной волчанкой в исследовании 178 пациентов японской популяции [20]. Schalkwijk и соавт. (2001) описали отсутствие тенасцина B в сыворотке крови 5 пациентов с классическим подтипом синдрома Элерса-Данло (СЭД), включавшим, в том числе и ГМС. Мутации гена *TNXB* были выявлены у всех пациентов с дефицитом сывороточного тенасцина; у одного пациента была гомозиготная делеция, один был гетерозиготен по делеции, а у трех других были гомозиготные точковые делеции, что подтверждает причинную роль гена *TNXB* и рецессивный характер наследования [32]. Далее этой группой исследователей было проведено расширенное обследование 20 пациентов с СЭД. У всех обследованных были обнаружены значительно сниженные уровни тенасцина в сыворотке крови, и у 17 из них подтверждены гетерозиготные делеции в гене *TNXB* [33].

Ген *TRPM6*, помимо регуляции метаболизма магния, также отвечает за остеогенную дифференцировку [34]. Потеря Mg

2+ в организме способствует развитию таких широко распространенных заболеваний, как диабет 2 типа, метаболический синдром, остеопороз и различные типы иммунных, сердечно-сосудистых и неврологических нарушений [35]. Лукманова и соавт. (2019), проведя исследование с участием 250 молодых людей, обнаружили ассоциацию между снижением концентрации сывороточного магния и наличием ДСТ [36] Информация о локусе rs3824347 гена *TRPM6* ограничена.

Костные морфогенетические белки (BMP) представляют собой многофункциональные факторы роста, принадлежащие к надсемейству трансформирующих факторов роста- $\beta$  (TGF -бета) и выполняют двойную функцию. Микроокружение способствует адипогенной или остеогенной дифференцировке, способствуя либо адипогенезу, либо остеогенезу [37]. Sharma AC и соавт. (2017) в Индии (г. Лахнау) в исследовании с участием 499 пациентов с рентгенологически подтвержденным ОА коленного сустава и 458 пациентами группы контроля, обнаружили ассоциацию ОА и генотипами СТ и ТТ локуса rs1470527 гена *BMP5*, что не противоречит полученным нами данным [13]. В исследовании локуса rs3734444 Huang SP и соавт. (2012) описали ассоциации комбинации генотипов AA+AG с риском прогрессирования рака предстательной железы и смертностью от всех причин [14], а Liang W и соавт. (2014) в исследовании китайской ханьской популяции в выборке из 510 человек с ОА коленного сустава и 520 человек группы контроля не обнаружили значимых ассоциаций генотипов СТ и СС и наличием ОА [38], что не согласуется с полученными нами результатами.

В исследовании Meyer TE и соавт. (2010) аллель T локуса rs11144134 гена *TRPM6* ассоциировался с более низким уровнем магния в сыворотке и более высокой минеральной плотностью костной ткани шейки бедра и поясничного отдела позвоночника [23], что не противоречит полученным нами данными. Так же Cheng WW и соавторы (2019) подтвердили ассоциацию rs11144134 в гене *TRPM6* с более

низкими уровнями Mg и более высокой минеральной плотностью костной ткани [39], но подробно ассоциации полиморфных вариантов и концентрация магния авторами описаны не были.

Tuunin A и соавт. (2021) в исследовании с участием 417 женщин обнаружили ассоциацию аллеля T локуса rs73611720 гена *GDF5* с наличием остеоартрита в группах смешанной национальности и малых этнических групп [40], что согласуется с полученными нами данными. Вариант с аллелем T по результатам биоинформатического прогнозирования имеет сродство к микроРНК miR-3929, miR-4419b, miR-4478, miR-485-5p, miR-6884-5p, в то время как к редкому варианту аллеля имеется сродство к miR-25-5p и hsa-miR-6087. miR-3929 регулирует активность эпидермального фактора роста Cripto-1, который, в свою очередь, имеет решающее значение для раннего эмбрионального развития, он связан с недифференцированным статусом эмбриональных стволовых клеток человека. miR-4478, miR-485-5p, miR-6884-5p сильно ассоциированы с пролиферацией клеток на различных уровнях специализации и влияют на их дифференцировку. Таким образом, полиморфизм сайта связывания микроРНК в гене *GDF5* может потенциально влиять на регуляцию созревания и рост клеток соединительной ткани [41, 42, 43].

**Заключение.** Аллель G локуса rs3734444 гена *BMP5* является потенциально рискованным маркером ГМС в целом, аллель A локуса rs1470527 – изолированной ГМС, генотип GT локуса rs73611720 гена *GDF5* – маркером изолированной ДСТ, аллель T локуса rs11144134 гена *TRPM6* – маркером ГМС в сочетании с ДСТ.

### Информация о финансировании

Грант в форме субсидий из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых – аспирантов и кандидатов наук (шифр конкурса – НОЦ-ГМУ-2023).

### Financial support

The work was financed by a grant in the form of subsidies from the budget of the Republic of

Bashkortostan for state support of young scientists – postgraduate students and candidates of sciences (competition code – REC-GMU-2023).

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

### Список литературы

1. Shiue KY, Cleveland RJ, Schwartz TA, et al. Is the association between knee injury and knee osteoarthritis modified by the presence of general joint hypermobility? *Osteoarthritis and Cartilage Open*. 2020;2(2):100045. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2020.100045>
2. Coussens M, Banica T, Lapauw B, et al. Bone parameters in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder: A comparative cross-sectional study. *Bone*. 2023;166:116583. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2022.116583>
3. Eseonu KC, Payne K, Ap GD, et al. Chronic low back pain occurring in association with hypermobility spectrum disorder and ehlers-danlos syndrome. *International Journal of Spine Surgery*. 2021;15(3):449-457. DOI: <https://doi.org/10.14444/8067>
4. Steinberg N, Tenenbaum S, Zeev A, et al. Generalized joint hypermobility, scoliosis, patellofemoral pain, and physical abilities in young dancers. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22:161. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04023-z>
5. van Meulenbroek T, Huijnen IP, Engelbert RH, et al. Are chronic musculoskeletal pain and generalized joint hypermobility disabling contributors to physical functioning? *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2021;57(5):747-757. DOI: <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.21.06455-8>
6. Zhang L, Yin X, Wang J, et al. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*. 2018;8:981. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18670-7>
7. Karamanou K, Perrot G, Maquart FX, et al. Lumican as a multivalent effector in wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*.

- 2018;129:344-351. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.02.011>
8. Rymen D, Ritelli M, Zoppi N, et al. Clinical and Molecular Characterization of Classical-Like Ehlers-Danlos Syndrome Due to a Novel *TNXB* Variant. *Genes (Basel)*. 2019;10(11):843. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes10110843>
9. Kania K, Colella F, Riemen AHK, et al. Regulation of *Gdf5* expression in joint remodeling, repair and osteoarthritis. *Scientific Reports*. 2020;10(1):157. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57011-8>
10. Mailhot G, Yang M, Mason-Savas A, et al. BMP-5 expression increases during chondrocyte differentiation in vivo and in vitro and promotes proliferation and cartilage matrix synthesis in primary chondrocyte cultures. *Journal of Cellular Physiology*. 2008;214(1):56-64. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.21164>
11. Saraç M, Önalın E, Bakal Ü, et al. Magnesium-permeable *TRPM6* polymorphisms in patients with meningomyelocele. *SpringerPlus*. 2016;3;5(1):1703. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3395-7>
12. Snelling SJB, Hulley PA, Loughlin J. BMP5 activates multiple signaling pathways and promotes chondrogenic differentiation in the ATDC5 growth plate model. *Growth Factors*. 2010;28(4):268-279. DOI: <https://doi.org/10.3109/08977191003752296>
13. Sharma AC, Srivastava RN, Srivastava SR, et al. Evaluation of the association between a single-nucleotide polymorphism of bone morphogenetic proteins 5 gene and risk of knee osteoarthritis. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2017;63(3):151-156. DOI: <https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM-450-16>
14. Huang SP, Bao BY, Hour TC, et al. Genetic variants in *CASP3*, *BMP5*, and *IRS2* genes may influence survival in prostate cancer patients receiving androgen-deprivation therapy. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e41219. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041219>
15. Kelemen LE, Couch FJ, Ahmed S, et al. Genetic variation in stromal proteins decorin and lumican with breast cancer: investigations in two case-control studies. *Breast Cancer Research*. 2008;10:R98. DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr2201>
16. Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. The association between lumican gene polymorphisms and high myopia. *Eye*. 2010;24:1093-1101. DOI: <https://doi.org/10.1038/eye.2009.254>
17. Takahata Y, Hagino H, Kimura A, et al. Regulatory Mechanisms of *Prg4* and *Gdf5* Expression in Articular Cartilage and Functions in Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4672. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23094672>
18. Zhang X, Wang C, Zhao J, et al. miR-146a facilitates osteoarthritis by regulating cartilage homeostasis via targeting *Camk2d* and *Ppp3r2*. *Cell Death and Disease*. 2017;8(4):e2734. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.146>
19. Santoreneos R, Vakulin C, Ellul M, et al. Recurrent pneumothorax in a case of tenascin-X deficient Ehlers-Danlos syndrome: Broadening the phenotypic spectrum. *American Journal of Medical Genetics*. 2022;188(5):1583-1588. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62674>
20. Kamatani Y, Matsuda K, Ohishi T, et al. Identification of a significant association of a single nucleotide polymorphism in *TNXB* with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Journal of Human Genetics*. 2008;53(1):64-73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10038-007-0219-1>
21. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine Reviews*. 2019;40(4):1109-1151. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
22. Lainez S, Schlingmann KP, van der Wijst J, et al. New *TRPM6* missense mutations linked to hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *European Journal of Human Genetics*. 2014;22(4):497-504. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.178>
23. Meyer TE, Verwoert GC, Hwang SJ, et al. Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six Loci influencing serum magnesium levels. *PLoS Genetics*. 2010;6(8):e1001045. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001045>
24. Corre T, Arjona FJ, Hayward C, et al. Genome-Wide Meta-Analysis Unravels Interactions between Magnesium Homeostasis and Metabolic Phenotypes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2018;29(1):335-348. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030267>
25. Chen YJ, Chang WA, Huang MS, et al. Identification of novel genes in aging osteoblasts using next-generation sequencing and bioinformatics. *Oncotarget*. 2017;8(69):113598-113613. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22748>
26. Ялаев БИ, Хусаинова РИ. Поиск ассоциаций полиморфизма сайта связывания

микроРНК гена *VDR* с остеопорозом. В: Чойн-зонова ЕЛ, редактор. Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: Сборник материалов конгресса молодых ученых; 24–25 мая 2018 г. Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет; 2018:145-147.

27. Xiao D, Liang T, Zhuang Z, et al. Lumican promotes joint fibrosis through TGF- $\beta$  signaling. *FEBS Open Bio*. 2020;10(11):2478-2488. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12974>

28. Couch FJ, Wang X, McWilliams RR, et al. Association of breast cancer susceptibility variants with risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2009;18(11):3044-3048. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0306>

29. Amankwah EK, Wang Q, Schildkraut JM, et al. Polymorphisms in stromal genes and susceptibility to serous epithelial ovarian cancer: a report from the Ovarian Cancer Association Consortium. *PLoS ONE*. 2011;6(5):e19642. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019642>

30. Park SH, Mok J, Joo CK. Absence of an association between lumican promoter variants and high myopia in the Korean population. *Ophthalmic Genetics*. 2013;34(1-2):43-47. DOI: <https://doi.org/10.3109/13816810.2012.736591>

31. He M, Wang W, Ragoonundun D, et al. Meta-analysis of the association between lumican gene polymorphisms and susceptibility to high Myopia. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98748. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098748>

32. Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, et al. A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(16):1167-1175. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa002939>

33. Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM, et al. Haploinsufficiency of *TNXB* is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *American Journal of Human Genetics*. 2003;73(1):214-217. DOI: <https://doi.org/10.1086/376564>

34. Zhang Y, Xu J, Ruan YC, et al. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats. *Nature Medicine*. 2016;22(10):1160-1169. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4162>

35. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological Reviews*. 2015;95(1):1-46.

DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014>  
36. Lukmanova LZ, Davletshin RA, Khushainova RI, et al. The level of microelements and heterogeneity of joint hypermobility as an endophenotype of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9(1):e0106. DOI: <https://doi.org/10.15275/rusomj.2020.0106>

37. Atashi F, Modarressi A, Pepper MS. The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation: a review. *Stem Cells and Development*. 2015;24(10):1150-1163. DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0484>

38. Liang W, Gao B, Xu G, et al. Association between single nucleotide polymorphisms of asporin (*ASPN*) and *BMP5* with the risk of knee osteoarthritis in a Chinese Han population. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2014;70(3):1603-1608. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0102-6>

39. Cheng WW, Zhu Q, Zhang HY. Mineral Nutrition and the Risk of Chronic Diseases: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2019;11(2):378. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11020378>

40. Tyurin A, Shapovalova D, Gantseva H, et al. Association between miRNA Target Sites and Incidence of Primary Osteoarthritis in Women from Volga-Ural Region of Russia: A Case-Control Study. *Diagnostics*. 2021;11(7):1222. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071222>

41. Zhao Y, Ponnusamy M, Liu C, et al. MiR-485-5p modulates mitochondrial fission through targeting mitochondrial anchored protein ligase in cardiac hypertrophy. *Biochimica et biophysica acta. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(11):2871-2881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.034>

42. Wang Y, Li X, Wang S, et al. miR-3929 Inhibits Proliferation and Promotes Apoptosis by Downregulating Cripto-1 Expression in Cervical Cancer Cells. *Cytogenetic and Genome Research*. 2021;161(8-9):425-436. DOI: <https://doi.org/10.1159/000518521>

43. Lv H, Hou H, Lei H, et al. MicroRNA-6884-5p Regulates the Proliferation, Invasion, and EMT of Gastric Cancer Cells by Directly Targeting *S100A16*. *Oncology Research*. 2020;28(3):225-236. DOI: <https://doi.org/10.3727/096504019X15753718797664>

## References

1. Shiue KY, Cleveland RJ, Schwartz TA, et al. Is the association between knee injury and knee osteoarthritis modified by the presence of general joint hypermobility? *Osteoarthritis and Cartilage Open*. 2020;2(2):100045. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2020.100045>
2. Coussens M, Banica T, Lapauw B, et al. Bone parameters in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder: A comparative cross-sectional study. *Bone*. 2023;166:116583. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2022.116583>
3. Eseonu KC, Payne K, Ap GD, et al. Chronic low back pain occurring in association with hypermobility spectrum disorder and ehlers-danlos syndrome. *International Journal of Spine Surgery*. 2021;15(3):449-457. DOI: <https://doi.org/10.14444/8067>
4. Steinberg N, Tenenbaum S, Zeev A, et al. Generalized joint hypermobility, scoliosis, patellofemoral pain, and physical abilities in young dancers. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22:161. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04023-z>
5. van Meulenbroek T, Huijnen IP, Engelbert RH, et al. Are chronic musculoskeletal pain and generalized joint hypermobility disabling contributors to physical functioning? *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2021;57(5):747-757. DOI: <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.21.06455-8>
6. Zhang L, Yin X, Wang J, et al. Associations between *VDR* Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*. 2018;8:981. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18670-7>
7. Karamanou K, Perrot G, Maquart FX, et al. Lumican as a multivalent effector in wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018;129:344-351. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.02.011>
8. Rymen D, Ritelli M, Zoppi N, et al. Clinical and Molecular Characterization of Classical-Like Ehlers-Danlos Syndrome Due to a Novel *TNXB* Variant. *Genes (Basel)*. 2019;10(11):843. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes10110843>
9. Kania K, Colella F, Riemen AHK, et al. Regulation of *Gdf5* expression in joint remodeling, repair and osteoarthritis. *Scientific Reports*. 2020;10(1):157. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57011-8>
10. Mailhot G, Yang M, Mason-Savas A, et al. BMP-5 expression increases during chondrocyte differentiation in vivo and in vitro and promotes proliferation and cartilage matrix synthesis in primary chondrocyte cultures. *Journal of Cellular Physiology*. 2008;214(1):56-64. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.21164>
11. Saraç M, Önalın E, Bakal Ü, et al. Magnesium-permeable *TRPM6* polymorphisms in patients with meningomyelocele. *SpringerPlus*. 2016;3;5(1):1703. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3395-7>
12. Snelling SJB, Hulley PA, Loughlin J. BMP5 activates multiple signaling pathways and promotes chondrogenic differentiation in the ATDC5 growth plate model. *Growth Factors*. 2010;28(4):268-279. DOI: <https://doi.org/10.3109/08977191003752296>
13. Sharma AC, Srivastava RN, Srivastava SR, et al. Evaluation of the association between a single-nucleotide polymorphism of bone morphogenetic proteins 5 gene and risk of knee osteoarthritis. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2017;63(3):151-156. DOI: <https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM-450-16>
14. Huang SP, Bao BY, Hour TC, et al. Genetic variants in *CASP3*, *BMP5*, and *IRS2* genes may influence survival in prostate cancer patients receiving androgen-deprivation therapy. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e41219. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041219>
15. Kelemen LE, Couch FJ, Ahmed S, et al. Genetic variation in stromal proteins decorin and lumican with breast cancer: investigations in two case-control studies. *Breast Cancer Research*. 2008;10:R98. DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr2201>
16. Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. The association between lumican gene polymorphisms and high myopia. *Eye*. 2010;24:1093-1101. DOI: <https://doi.org/10.1038/eye.2009.254>
17. Takahata Y, Hagino H, Kimura A, et al. Regulatory Mechanisms of *Prg4* and *Gdf5* Expression in Articular Cartilage and Functions in Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4672. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23094672>
18. Zhang X, Wang C, Zhao J, et al. miR-146a facilitates osteoarthritis by regulating cartilage homeostasis via targeting *Camk2d* and *Ppp3r2*. *Cell Death and Disease*. 2017;8(4):e2734. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.146>
19. Santoreneos R, Vakulin C, Ellul M, et al. Recurrent pneumothorax in a case of tenascin-

X deficient Ehlers-Danlos syndrome: Broadening the phenotypic spectrum. *American Journal of Medical Genetics*. 2022;188(5):1583-1588. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62674>

20. Kamatani Y, Matsuda K, Ohishi T, et al. Identification of a significant association of a single nucleotide polymorphism in TNXB with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Journal of Human Genetics*. 2008;53(1):64-73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10038-007-0219-1>

21. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine Reviews*. 2019;40(4):1109-1151. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>

22. Lainez S, Schlingmann KP, van der Wijst J, et al. New TRPM6 missense mutations linked to hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *European Journal of Human Genetics*. 2014;22(4):497-504. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.178>

23. Meyer TE, Verwoert GC, Hwang SJ, et al. Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six Loci influencing serum magnesium levels. *PLoS Genetics*. 2010;6(8):e1001045. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001045>

24. Corre T, Arjona FJ, Hayward C, et al. Genome-Wide Meta-Analysis Unravels Interactions between Magnesium Homeostasis and Metabolic Phenotypes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2018;29(1):335-348. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030267>

25. Chen YJ, Chang WA, Huang MS, et al. Identification of novel genes in aging osteoblasts using next-generation sequencing and bioinformatics. *Oncotarget*. 2017;8(69):113598-113613. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22748>

26. Yalaev BI, Khusainova RI. Search for associations of polymorphism of the microRNA-binding site of the VDR gene with osteoporosis. In: Choinzonova EL, editor. *Topical Issues of Fundamental and Clinical Medicine: Proceedings of the Congress of Young Scientists; May 24-25, 2018*. Tomsk: National Research Tomsk State University; 2018:145-147. Russian.

27. Xiao D, Liang T, Zhuang Z, et al. Lumican promotes joint fibrosis through TGF- $\beta$  signaling. *FEBS Open Bio*. 2020;10(11):2478-2488. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12974>

28. Couch FJ, Wang X, McWilliams RR, et al. Association of breast cancer susceptibility vari-

ants with risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2009;18(11):3044-3048. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0306>

29. Amankwah EK, Wang Q, Schildkraut JM, et al. Polymorphisms in stromal genes and susceptibility to serous epithelial ovarian cancer: a report from the Ovarian Cancer Association Consortium. *PLoS ONE*. 2011;6(5):e19642. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019642>

30. Park SH, Mok J, Joo CK. Absence of an association between lumican promoter variants and high myopia in the Korean population. *Ophthalmic Genetics*. 2013;34(1-2):43-47. DOI: <https://doi.org/10.3109/13816810.2012.736591>

31. He M, Wang W, Ragoonundun D, et al. Meta-analysis of the association between lumican gene polymorphisms and susceptibility to high Myopia. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98748. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098748>

32. Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, et al. A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(16):1167-1175. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa002939>

33. Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM, et al. Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *American Journal of Human Genetics*. 2003;73(1):214-217. DOI: <https://doi.org/10.1086/376564>

34. Zhang Y, Xu J, Ruan YC, et al. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats. *Nature Medicine*. 2016;22(10):1160-1169. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4162>

35. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological Reviews*. 2015;95(1):1-46. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014>

36. Lukmanova LZ, Davletshin RA, Khusainova RI, et al. The level of microelements and heterogeneity of joint hypermobility as an endophenotype of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9(1):e0106. DOI: <https://doi.org/10.15275/rusomj.2020.0106>

37. Atashi F, Modarressi A, Pepper MS. The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation: a review. *Stem Cells and Development*. 2015;24(10):1150-1163. DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0484>

38. Liang W, Gao B, Xu G, et al. Association between single nucleotide polymorphisms of asporin (ASPN) and BMP5 with the risk of knee osteoarthritis in a Chinese Han population. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2014;70(3):1603-1608. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0102-6>

39. Cheng WW, Zhu Q, Zhang HY. Mineral Nutrition and the Risk of Chronic Diseases: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2019;11(2):378. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11020378>

40. Tyurin A, Shapovalova D, Gantseva H, et al. Association between miRNA Target Sites and Incidence of Primary Osteoarthritis in Women from Volga-Ural Region of Russia: A Case-Control Study. *Diagnostics*. 2021;11(7):1222. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071222>

41. Zhao Y, Ponnusamy M, Liu C, et al. MiR-485-5p modulates mitochondrial fission through targeting mitochondrial anchored protein ligase in cardiac hypertrophy. *Biochimica et biophysica acta. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(11):2871-2881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.034>

42. Wang Y, Li X, Wang S, et al. miR-3929 Inhibits Proliferation and Promotes Apoptosis by Downregulating Cripto-1 Expression in Cervical Cancer Cells. *Cytogenetic and Genome Research*. 2021;161(8-9):425-436. DOI: <https://doi.org/10.1159/000518521>

43. Lv H, Hou H, Lei H, et al. MicroRNA-6884-5p Regulates the Proliferation, Invasion, and EMT of Gastric Cancer Cells by Directly Targeting S100A16. *Oncology Research*. 2020;28(3):225-236. DOI: <https://doi.org/10.3727/096504019X15753718797664>

Статья поступила в редакцию 5 ноября 2022 г.  
Поступила после доработки 15 мая 2023 г.  
Принята к печати 6 августа 2023 г.

Received 5 November 2022

Revised 15 May 2023

Accepted 6 August 2023

#### Информация об авторах

**Карина Эриковна Ахиярова**, аспирант по научной специальности – 3.1.18. Внутренние

болезни ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: [liciaadesu@gmail.com](mailto:liciaadesu@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2108>.

**Рита Игоревна Хусаинова**, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [ritakh@mail.ru](mailto:ritakh@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>.

**Булат Илдусович Ялаев**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [yalaev.bulat@yandex.ru](mailto:yalaev.bulat@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4337-1736>.

**Антон Викторович Тюрин**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: [anton.bgmu@gmail.com](mailto:anton.bgmu@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>.

#### Information about the authors

**Karina E. Akhiiarova**, Post-graduate Student in Scientific Specialty – 3.1.18. Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: [liciaadesu@gmail.com](mailto:liciaadesu@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2108>.

**Rita I. Khusainova**, Doct. Sci. (Biology), Chief Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia, E-mail: [ritakh@mail.ru](mailto:ritakh@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>.

**Bulat I. Yalaev**, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia, E-mail: [yalaev.bulat@yandex.ru](mailto:yalaev.bulat@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4337-1736>.

**Anton V. Tyurin**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: [anton.bgmu@gmail.com](mailto:anton.bgmu@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>.