

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.3.MORPH.1>
УДК 616.728.3-007.248:618.173-053



ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ *ESR1* И *CYP19A1* У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

П.Н. Федulichев

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295051, Россия

Резюме. К настоящему времени выполнен ряд исследований, посвящённых изучению роли при остеоартрите коленных суставов полиморфизмов гена эстрогеновых рецепторов альфа *ESR1* и гена ароматазы *CYP19A1*. Однако полученные в них результаты противоречивы и не достаточны для формулирования окончательных выводов. *Цель исследования:* изучить ассоциации полиморфизмов rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1*, rs2414096 и rs936306 гена *CYP19A1* с остеоартритом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста. *Материал и методы.* Молекулярно-генетические исследования были выполнены у 157 женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов. Контрольную группу составили 326 женщин аналогичного возраста без признаков заболевания суставов. *Результаты.* Сравнительный анализ результатов обследования двух групп женщин показал связь генотипа AA полиморфизма rs2414096 гена *CYP19A1* с повышенной восприимчивостью к остеоартриту коленных суставов ($p = 0,022$). Для второго же полиморфизма гена *CYP19A1* (rs936306), а также двух полиморфизмов гена *ESR1* (rs2234693 и rs9340799) ассоциации с остеоартритом установлено не было ($p > 0,05$). *Заключение.* Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших более масштабных исследований роли генов, участвующих в метаболизме эстрогенов, в развитии остеоартрита коленных суставов у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: полиморфизмы, остеоартрит коленных суставов, женщины, постменопауза.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая обязательное получение информированного согласия.

Для цитирования: Федulichев П.Н. Полиморфизмы генов *ESR1* и *CYP19A1* у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. 2024;14(3):15-20. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.3.MORPH.1>

POLYMORPHISMS IN *ESR1* AND *CYP19A1* GENES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Pavel N. Fedulichev

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia

Abstract. To date, a number of studies have been carried out to investigate the role of polymorphisms in estrogen receptor (*ESR*) and aromatase (*CYP19A1*) genes in knee osteoarthritis. However, the obtained results are contradictory and are not sufficient to formulate final conclusions. *Purpose of the study:* to investigate the associations of the rs2234693 and rs9340799 polymorphisms in *ESR1* gene and the rs2414096 and rs936306 polymorphisms in *CYP19A1* gene with knee osteoarthritis in postmenopausal women. *Material and methods.* Molecular genetic studies were performed in 157 postmenopausal women with knee osteoarthritis. The control group consisted of 326 women of the same age without signs of joint disease. *Results.* A comparative analysis of the results showed an association of the AA genotype of the rs2414096 polymorphism in *CYP19A1* gene with increased susceptibility to knee osteoarthritis ($p = 0,022$). For the second polymorphism in *CYP19A1* gene (rs936306), as well as for two polymorphisms in *ESR1* gene (rs2234693 and rs9340799), no association with osteoarthritis was established ($p > 0,05$). *Conclusion.* The obtained results indicate the need for further larger-scale studies of genes role involved in estrogen metabolism in the development of knee osteoarthritis in postmenopausal women.

Key words: polymorphisms, knee osteoarthritis, women, postmenopause.

Competing interests. The author declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The author confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent.

Cite as: Fedulichev P.N. Polymorphisms in *ESR1* and *CYP19A1* genes in postmenopausal women with knee osteoarthritis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2024;14(3):15-20. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.3.MORPH.1>

Введение

Остеоартрит (ОА) коленных суставов относится к широко распространённым заболеваниям костно-мышечной системы. Заболеваемость гонартрита существенно нарастает после 40–50 лет. Причём женщины в постменопаузальном периоде болеют ОА коленных суставов в 1,8–5,7 раза чаще, чем мужчины аналогичного возраста [1, 2].

Остеоартрит является актуальной междисциплинарной проблемой. Пациенты с гонартритами могут наблюдаться у врачей различных специальностей – травматологов-ортопедов, терапевтов, врачей общей практики, ревматологов и др. По результатам опроса 489 врачей Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании установлено, что врач травматолог-ортопед курирует от 20,4 до 35,5% пациентов с ОА [3]. Специалисты данного профиля имеют компетенции для своевременной и качественной диагностики поражения суставов. Травматолог-ортопед обеспечивает и эффективные подходы в лечении пациентов с гонартритами, назначая патогенетически обоснованную медикаментозную терапию. Только травматологи-ортопеды способны выполнять хирургические вмешательства и эндопротезирование, адекватно подбирать такие немедикаментозные методы лечения, как лечебная гимнастика, кинезиотерапия, коррекция нарушений биомеханики суставов.

В настоящее время всё большее внимание уделяется профилактической направленности медицинской помощи. Профилактические меры особенно актуальны как в отношении здоровых лиц, имеющих высокий риск развития ОА суставов, так и для пациентов с начальными стадиями заболевания. Тем не менее, по оценкам практических врачей, диспансеризация пациентов с гонартритами выполняется либо недостаточно, либо вообще отсутствует [4]. Поэтому травматологи-ортопеды, также как и врачи других специальностей, должны иметь и использовать в своей практике эффективные методы как прогнозирования и предупреждения заболевания, так и стабилизации процесса, подавления прогрессирования деструктивных изменений в тканях сустава.

При разработке, совершенствовании и внедрении в практическое здравоохранение профилактических мер необходимо пользоваться возможностями и достижениями персонализированной медицины, которая, в частности, исходя из индивидуальных особенностей, может предложить эффективные формулы для расчёта риска развития патологии у каждого конкретного индивидуума и назначения ему профилактической программы заблаговременно до манифестации заболевания. Следует отметить, что ОА коленных суставов является мультифакторным заболеванием с существенным вкла-

дом в этиопатогенез генетического компонента. Поэтому прогностические формулы при данном заболевании обязательно должны учитывать генетические характеристики пациента, в том числе мутации генов, которые способны влиять на качественные и/или количественные характеристики эстрогенов и их рецепторов. Ведь в настоящее время не вызывает сомнения роль снижения продукции эстрогенов у женщин, в том числе в постменопаузе, в развитии ОА коленного сустава [1, 5]. К настоящему времени выполнен ряд исследований, посвящённых изучению роли при вышеуказанном заболевании полиморфизмов гена эстрогеновых рецепторов альфа (*ESR1*), через которые эстрогены осуществляют свои биологические эффекты, а также гена ароматазы (*CYP19A1*) белка, который участвует в синтезе эстрогенов. Однако полученные в них результаты противоречивы и не достаточны для формулирования окончательных выводов о роли полиморфных вариантов вышеуказанных генов в развитии ОА коленных суставов.

Цель исследования: изучить ассоциации полиморфизмов rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1*, rs2414096 и rs936306 гена *CYP19A1* с ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 483 женщины в постменопаузальном возрасте, что было подтверждено отсутствием менструального цикла в течение 12 месяцев и более. Из них у 157 пациентов был установлен диагноз первичного остеоартрита коленных суставов различной степени функциональной недостаточности и рентгенографической стадии по Kellgren-Lawrence. Они составили основную группу. Остальные 326 женщин без признаков заболевания суставов вошли в контрольную группу. Необходимо отметить, что возраст ($61,6 \pm 0,49$ года) и длительность постменопаузального периода ($13,2 \pm 0,46$ года) у женщин контрольной группы существенно не отличались от аналогичных показателей ($61,9 \pm 0,68$ и $12,9 \pm 0,71$ года соответственно) у пациентов с ОА коленных суставов.

Отбор женщин в исследование производили методом случайной выборки с учётом критериев включения и исключения. Все обследуемые лица как основной, так и контрольной группы соответствовали следующим критериям включения: женский пол, постменопауза, письменное добровольное информированное согласие. В отличие от контрольной группы в основную группу вошли пациенты с первичным ОА коленных суставов. Критерии исключения: мужской пол, вторичный ОА, заболевания эндокринной и иммунной систем, ревматическая, психическая, онкологическая и гематологиче-

ская патология, хронические воспалительные заболевания.

Молекулярно-генетические исследования включали тестирование полиморфизмов rs2234693 (-397 T > C [PvuII]) и rs9340799 (-351 G > A, XbaI) гена *ESR1*, rs2414096 (A > G) и rs936306 (C > T) гена *CYP19A1*. Определение полиморфизмов осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Выделение ДНК, детекцию полиморфизмов, учёт реакции производили с помощью коммерческих комплектов реагентов и оборудования производства «НПО ДНК-Технология» (РФ).

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета статистических программ «Medstat». Частоту выявления полиморфных вариантов гена *TNFSF11* в выборках указывали как в абсолютных показателях, так и в процентах. Для определения соответствия распределения изученных генотипов закону Харди-Вайнберга, а также для анализа частоты генетических маркеров в группах использовали критерий Хи-квадрат. При оценке ассоциаций генетических маркеров с заболеванием рассчитывали величину отношения шансов (OR) и 95% доверительный интервал (95% CI). Различия между показателями в группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе обработки полученных результатов был проведён анализ распределения генотипов изученных полиморфизмов на соответствие закону Hardy-Weinberg. Было установлено полное соответствие полученных частот генетических маркеров ожидаемым величинам ($p > 0,05$). Генотипы TT, TC и CC полиморфизма rs2234693 гена *ESR1*

были выявлены в 146 (30,2%), 228 (47,2%) и 109 (22,6%) случаях соответственно. Анализ вариантов вышеуказанного гена по полиморфизму rs9340799 показал, что гомозиготными по аллелю G (GG) были 72 женщины (14,9%), по аллелю A (AA) – 196 женщин (40,6%), а гетерозиготными (GA) – 215 обследованных лиц (44,5%). Генотипы AA и GG полиморфизма rs2414096 гена *CYP19A1* были зарегистрированы у 118 (24,4%) и 134 (27,8%) женщин соответственно, а генотип AG – у 231 (47,8%) лица. Оценка результатов тестирования на полиморфизм rs936306 гена *CYP19A1* показала, что среди обследованных женщин носителей генотипов CC, CT и TT было 63,6% ($n = 307$), 31,9% ($n = 154$) и 4,5% ($n = 22$) соответственно.

На втором этапе математической обработки результатов исследования была выполнена оценка частот полиморфных вариантов генов *ESR1* и *CYP19A1* в группе женщин с ОА коленных суставов и их сравнительный анализ с аналогичными результатами контрольной группы. Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов гена *ESR1* представлены в таблице 1. Распределение генотипов полиморфизма rs2234693 существенно не отличалось ($p = 0,261$) у женщин с патологией суставов по сравнению с лицами контрольной группы. Частота аллелей C и T вышеуказанного полиморфизма также не различалась в выделенных двух группах ($p = 0,453$). Аналогичная картина была характерна и для маркеров полиморфизма rs9340799 гена *ESR1*. Ни частотой генотипов вышеуказанного полиморфизма, ни количественными характеристиками аллелей основная и контрольная группы существенно не отличались друг от друга ($p = 0,433$ и $p = 0,267$ соответственно).

Таблица 1. Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизмов rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов

Table 1. Frequency of registration of genotypes and alleles of polymorphisms rs2234693 and rs9340799 of the *ESR1* gene in postmenopausal women with osteoarthritis of the knee joints

Полиморфизмы гена <i>ESR1</i>	Генотипы и аллели	Контрольная группа (n = 326)		Основная группа (n = 157)		P
		n	%	n	%	
rs2234693	CC	80	24,5	29	18,5	0,261
	TC	147	45,1	81	51,6	
	TT	99	30,4	47	29,9	
	C	307	47,1	139	44,3	0,453
	T	345	52,9	175	55,7	
rs9340799	AA	136	41,7	60	38,2	0,433
	AG	146	44,8	69	44,0	
	GG	44	13,5	28	17,8	
	A	418	64,1	189	60,2	0,267
	G	234	35,9	125	39,8	

Аналогично генетическим маркерам гена *ESR1* не было выявлено особенностей в распределении и вариантов гена *CYP19A1* по полиморфизму rs936306 (табл. 2). Частота генотипов ($p = 0,546$) и аллелей ($p = 0,719$) этого полиморфизма существенно не

отличалась от контрольных значений. По полиморфизму же rs2414096 гена *CYP19A1* была обнаружена близкая к статистической значимости тенденция к увеличению частоты регистрации у женщин с ОА коленных суставов как генотипа AA ($p = 0,053$), так и

аллеля А ($p = 0,081$). Важно отметить, что значимость генотипа АА гена *CYP19A1* как фактора риска ОА коленных суставов была подтверждена в случае сравнительного анализа удельного веса обладате-

лей данного генотипа со всеми остальными (АА против АG+GГ). В этом случае тенденция достигала достоверного значения ($OR = 1,69$; 95% CI: 1,10-2,60; $p = 0,022$).

Таблица 2. Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs936306 и rs2414096 гена *CYP19A1* у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов

Table 2. Frequency of registration of genotypes and alleles of the rs936306 and rs2414096 polymorphism of the *CYP19A1* gene in postmenopausal women with osteoarthritis of the knee joints

Полиморфизмы гена <i>CYP19A1</i>	Генотипы и аллели	Контрольная группа (n = 326)		Основная группа (n = 157)		P
		n	%	n	%	
rs936306	CC	211	64,7	96	61,2	0,546
	CT	99	30,4	55	35,0	
	TT	16	4,9	6	3,8	
	C	521	79,9	247	78,7	0,719
	T	131	20,1	67	21,3	
rs2414096	AA	69	21,2	49	31,2	0,053
	AG	164	50,3	67	42,7	
	GG	93	28,5	41	26,1	
	AA	69	21,2	49	31,2	0,022
	AG+GG	257	78,8	108	68,8	
	A	302	46,3	165	52,5	0,081
	G	350	53,7	149	47,5	

Обсуждение

Таким образом, исследование роли генов, участвующих в метаболизме эстрогенов, в развитии ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе показало отсутствие ассоциаций с заболеванием двух полиморфизмов гена *ESR1* (rs2234693 и rs9340799) и одного полиморфизма (rs936306) гена *CYP19A1*. Для второго же исследованного полиморфизма гена ароматазы (rs2414096) была установлена связь генотипа АА с повышенной восприимчивостью к ОА коленных суставов ($p = 0,022$).

К настоящему времени выполнено достаточно большое количество исследований, направленных на изучение роли полиморфизмов rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* в развитии ОА различных локализаций. Пристальное внимание к данному вопросу патогенетически оправдано, ведь снижение продукции эстрогенов является одной из причин ОА [1, 6]. Прямые эффекты эстрогенов на ткани сустава опосредуются эстрогеновыми рецепторами, которые присутствуют в клетках хрящевой и синовиальной тканях, связках. Механизмы участия эстрогенов в патогенезе ОА могут быть и опосредованными. В частности, обсуждается негативное влияние дефицита вышеуказанных гормонов на хрящ через нарушения в регуляции костных клеток, что способствует поражению субхондральной кости, или иммунокомпетентных клеток, вследствие чего может увеличиваться продукция провоспалительных цитокинов.

Несмотря на очевидную роль эстрогенов в развитии ОА коленных суставов, тем не менее, результаты выполненных к настоящему времени молекулярно-генетических исследований противоречивы. В отдельных работах полученные результаты подтверждают связь полиморфных вариантов гена *ESR1*

с заболеванием, выводы же других авторов опровергают такие ассоциации, совпадая с нашими данными. Так, в одном из мета-анализов на основании обработки результатов обследования 6417 пациентов с ОА и 8605 здоровых лиц была обнаружена связь полиморфизма rs2234693 гена *ESR1* с ОА коленных суставов [7]. В других же мета-анализах не было выявлено связи данного полиморфизма с рентгенологически подтвержденным диагнозом ОА вышеуказанной локализации [8, 9]. Ма Н. и соавт. в своем мета-анализе также исключают ассоциацию с ОА полиморфизма rs2234693, но подтверждают при этом важную роль в развитии заболевания другого полиморфизма гена *ESR1* - rs9340799 [10]. Однако результаты мета-анализа Huang Y.H. и соавт. показывают отсутствие связи полиморфизма rs9340799 с ОА коленного сустава [11].

Важно отметить, что ассоциации полиморфизмов гена *ESR1* могут зависеть от этнических характеристик пациентов с ОА. В одном из мета-анализов, объединивших результаты тестирования 3328 пациентов с ОА и 6390 здоровых лиц из 10 исследований, не было выявлено связи полиморфизмов rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* с ОА. Однако эти два полиморфизма влияли на риск развития ОА среди китайцев [12]. В другом мета-анализе (5325 лиц с ОА и 10834 здоровых) полиморфизм rs9340799 показал связь с ОА только у европейцев, а полиморфизм rs2234693 не проявил ассоциацию с заболеванием ни у европейцев, ни у представителей азиатских стран [13].

Выявленная нами ассоциация полиморфизма rs2414096 гена *CYP19A1* с повышенным риском ОА согласуется с результатами имеющихся единичных исследований, подтверждающих роль мутаций гена

ароматазы в развитии ОА коленных суставов [14]. Опосредованно о важной роли таких мутаций в патогенезе ОА могут свидетельствовать также данные, свидетельствующие об экспрессии гена *CYP19A1* активированными хондроцитами, что сопровождается локальным появлением как матричной РНК, так и ароматазы – белкового продукта вышеуказанного гена [5]. Хотя доказательств местного образования эстрогенов в суставах к настоящему времени не имеется, тем не менее, мы должны учитывать, что ароматаза играет ключевую роль в эндогенном синтезе эстрогенов в тканях – эстрогена из андростендиона и 17 β -эстрадиола из тестостерона.

Таким образом, как полученные нами результаты при обследовании женщин в постменопаузе, так и имеющиеся к настоящему времени данные других исследований свидетельствуют о возможной патогенетической роли в формировании ОА коленных суставов отдельных полиморфных вариантов генов *ESR1* и *CYP19A1*. По всей видимости, несопоставимость получаемых различными авторами результатов обусловлена вариативностью критериев при формировании групп пациентов. Ведь на генетические ассоциации могут влиять различные факторы – пол пациентов, их возраст, расовая принадлежность и т.д. Кроме того, мы должны учитывать то, что ОА

является полифакторным заболеванием. Патология суставов детерминируется комплексом генов – эти гены влияют друг на друга, пребывают в определенном взаимодействии между собой и факторами внешней среды, нивелируя или, наоборот, потенцируя друг друга. Поэтому в ряде случаев ассоциации одних факторов могут не проявляться из-за воздействия других.

Заключение

При обследовании женщин постменопаузально-го возраста установлена ассоциация генотипа АА полиморфизма rs2414096 гена *CYP19A1* с повышенной восприимчивостью к ОА коленных суставов ($p = 0,022$). При этом связей полиморфизмов rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1*, а также rs936306 гена *CYP19A1* выявлено не было ($p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших более масштабных исследований роли генов, участвующих в метаболизме эстрогенов, с учётом возможной потенцирующей или нивелирующей роли других факторов этиопатогенеза ОА коленных суставов (пол, возраст, этническая принадлежность, физические нагрузки, профессиональные особенности, другие генетические факторы и т.д.).

Литература [References]

- 1 Яременко О.Б., Коляденко Д.И. Остеоартроз у женщин: есть ли отличия? Обзор. *Медицина науки України*. 2019;15(1-2):93-100. Iaremenko O.B., Koliadenko D.I. Osteoarthritis in women: are there any differences? Review. *Medical science of Ukraine*. 2019;15(1-2):93-100. (In Russ). <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.14>
- 2 Cho H.J., Morey V., Kang J.Y., Kim K.W., Kim T.K. Prevalence and Risk Factors of Spine, Shoulder, Hand, Hip, and Knee Osteoarthritis in Community-dwelling Koreans Older Than Age 65 Years. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(10):3307-14. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4450-3>
- 3 Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. *Современная ревматология*. 2021;15(5):68-75. Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kasheshevarova N.G. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):68-75. (In Russ). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-68-75>
- 4 Барановский А.А., Уразовская И.Л., Мансуров Д.Ш., Сайганов С.А., Мазуров В.И., Ткаченко А.Н. и др. Организация лечения остеоартрита коленного сустава. *Uzbek journal of case reports*. 2022;2(3):37-45. Baranovsky A.A., Urazovskaya I.L., Mansurov D.Sh., Saiganov S.A., Mazurov V.I., Tkachenko A.N. et al. Organization of treatment of osteoarthritis of the knee joint. *Uzbek journal of case reports*. 2022;2(3):37-45. (In Russ). <https://doi.org/10.55620/ujcr.2.3.2022.5>
- 5 Peshkova M., Lychagin A., Lipina M., Di Matteo B., Anzillotti G., Ronzoni F. et al. Gender-Related Aspects in Osteoarthritis Development and Progression: A Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2767. <https://doi.org/10.3390/ijms23052767>
- 6 Nguyen U.D.T., Saunders F.R., Martin K.R. Sex Difference in OA: Should We Blame Estrogen? *Eur J Rheumatol*. 2023;Jan 23. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2023.20193>
- 7 Wang Q., Yan X.B., Sun Q.Q., Hu A.M., Liu H.L., Yin Y.W. Genetic polymorphism of the estrogen receptor alpha gene and susceptibility to osteoarthritis: evidence based on 15,022 subjects. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(6):1047-55. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1037727>
- 8 Ahrar H., Aghili K., Sobhan M.R., Mahdinezhad-Yazdi M., Akbarian-Bafghi M.J., Neamatzadeh H. Association of rs2234693 and rs9340799 polymorphisms of estrogen Receptor-1 gene with radiographic defined knee osteoarthritis: A meta-analysis. *J Orthop*. 2019;16(3):234-240. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.02.022>
- 9 Yazdi M.M., Jamalaldini M.H., Sobhan M.R., Jafari M., Mazaheri M., Zare-Shehneh M et al. Association of ESR α Gene Pvu II T > C, XbaI A > G and BtgI G > A Polymorphisms with Knee Osteoarthritis Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on 22 Case-Control Studies. *Arch Bone Jt Surg*. 2017;5(6):351-362.
- 10 Ma H., Wu W., Yang X., Liu J., Gong Y. Genetic effects of common polymorphisms in estrogen receptor alpha gene on osteoarthritis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13446-54.
- 11 Huang Y.H., Fang W.H., Tsai D.J., Chen Y.H., Wang Y.C., Su W. et al. The Decisive Case-Control Study Elaborates the Null Association between *ESR1* XbaI and Osteoarthritis in Asians: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):404. <https://doi.org/10.3390/genes12030404>
- 12 Hu W., Shuang F., Zou H.X., Yang H.H. Association between estrogen receptor-alpha gene PvuII and XbaI polymorphisms and osteoarthritis risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):1956-65.
- 13 Ren Y., Tan B., Yan P., You Y., Wu Y., Wang Y. Association between polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and osteoarthritis susceptibility: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:44. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0506-5>

- 14 Riancho J.A., García-Ibarbia C., Gravani A., Raine E.V., Rodríguez-Fontenla C., Soto-Hermida A. et al. Common variations in estrogen-related genes are associated with severe large-joint osteoarthritis: a multicenter genetic and functional study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(7):927-33. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.04.002>

Авторская справка**Федуличев Павел Николаевич**

Канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского.

ORCID 0000-0002-5492-0270; SPIN-код: 7364-3067;

pfedulichev@yandex.ru

Вклад автора: анализ данных литературы, подготовка текста работы.

Author's reference**Pavel N. Fedulichev**

Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

ORCID 0000-0002-5492-0270; SPIN-code: 7364-3067;

pfedulichev@yandex.ru

Author's contribution: analysis of literature data, preparation of the text of the work.