

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АХИЯРОВА КАРИНА ЭРИКОВНА

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО
АППАРАТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬЮ
СУСТАВОВ

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Тюрин Антон Викторович,

кандидат медицинских наук, доцент

Уфа – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Морфофункциональные характеристики соединительной ткани.....	10
1.1.1. Костная ткань. Структура и функции.....	15
1.1.2. Пиковая костная масса как основа прогнозирования характеристик скелета.....	17
1.1.3. Генетические предикторы пиковой костной массы.....	23
1.2. Дисплазия соединительной ткани как мультисистемное состояние.....	25
1.2.1. Этиология и патогенез дисплазии соединительной ткани.....	25
1.2.2. Классификация, клинические проявления и диагностика дисплазии соединительной ткани.....	28
1.2.3. Генетические аспекты дисплазии соединительной ткани.....	32
1.3. Гипермобильность суставов.....	33
1.3.1. Этиология и патогенез гипермобильности суставов.....	34
1.3.2. Клинические проявления и классификация гипермобильности суставов.....	37
1.3.3. Генетические аспекты гипермобильности суставов.....	38
1.3.4. Гипермобильность суставов и ассоциированные состояния.....	40
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1. Материалы и дизайн исследования.....	45
2.2. Методы исследования.....	47
2.2.1. Оценка болевого синдрома.....	47
2.2.2. Исследование минеральной плотности костной ткани и количественного состава тела.....	48
2.2.3. Диагностика гипермобильности суставов.....	48
2.2.4. Диагностика дисплазии соединительной ткани.....	49

2.2.5.	Молекулярно-генетическое исследование.....	51	
2.2.6	Статистическая обработка данных.....	53	
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ			
3.1.	Оценка клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата	55	
3.2.	Исследование минеральной плотности костной ткани	61	
3.3.	Исследование количественного состава тела.....	64	
3.4.	Исследование частоты встречаемости фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов.....	67	
3.5.	Поиск молекулярных маркеров гипермобильности суставов, дисплазии соединительной ткани, минеральной плотности костной ткани и количественного состава тела.....	71	
3.6.	Разработка подходов к фенотипированию гипермобильности суставов.....	81	
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....			87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ			99
ВЫВОДЫ.....			102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....			104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....			105
ПРИЛОЖЕНИЯ.....			132
Приложение А.....			132
Приложение Б.....			133
Приложение В.....			134

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГМС	–	Гипермобильность суставов
ДСТ	–	Дисплазия соединительной ткани
СТ	–	Соединительная ткань
ВКМ	–	Внеклеточный матрикс
МПКТ	–	Минеральная плотность костной ткани
ПКМ	–	Пиковая костная масса
p	–	Уровень статистической значимости
OR (Odds Ratio)	–	Отношение шансов
95 % CI	–	Доверительный интервал
ГАГ	–	Гликозаминогликаны
ИМТ	–	Индекс массы тела
VDR	–	Ген рецептора витамина Д
GDF5	–	Ген фактора роста и дифференцировки 5
ВНЧС	–	Височно-нижнечелюстной сустав
ГЭРБ	–	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
МКБ	–	Международная классификация болезней
BMP5	–	Костный морфогенетический белок
ADAMTS5	–	Ген агрекканазы 5
TNXB	–	Ген тенасцина
TRPM6	–	Ген канала магния 6 типа
GDF5	–	Фактор роста и дифференциации 5 типа
LUM	–	Ген люмикана
ПЦР	–	Полимеразная цепная реакция
ВАШ	–	Визуальная аналоговая шкала
СЭД	–	Синдром Элерса-Данло
НО	–	Несовершенный остеогенез
ГСЭД	–	Гипермобильный подтип синдрома Элерса-Данло

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гипермобильность суставов (ГМС) представляет собой состояние, характеризующееся наличием повышенной амплитуды активных или пассивных движений в различных группах суставов в сравнении со среднестатистической нормой у здоровых лиц [68, 144]. В популяции распространённость ГМС может достигать 16-27 % [9, 46]. ГМС является гетерогенным состоянием – может являться клиническим проявлением моногенных (синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, синдром Марфана и др.) [171] и многофакторных форм дисплазии соединительной ткани (ДСТ), результатом профессиональной или спортивной подготовки, сопровождаться болевым синдромом в суставах или иметь доброкачественный характер [33]. Как ГМС, так и ДСТ могут быть обусловлены генетическими дефектами в развитии и метаболизме соединительной ткани. Однако, ГМС не всегда сопровождается дополнительными симптомами, а также укладывается в критерии моногенных и многофакторных форм, что вызывает трудности в диагностике и классификации [5, 22]. В связи с этим, представляет интерес разработка новых подходов к фенотипированию и классификации ГМС на основании клинических и генетических предикторов.

ГМС зачастую рассматривается как фоновое состояние, способное привести к соматической патологии, в первую очередь – к патологии опорно-двигательного аппарата. Установлены ассоциации ГМС и развития болевого синдрома в суставах, ранних дегенеративных изменений в суставных хрящах [4, 8]. Нарушенный метаболизм соединительной ткани при ГМС потенциально может препятствовать полноценному формированию и метаболизму костной ткани и приводить к остеопеническому синдрому [16, 196], и, как следствие, к раннему остеопорозу. Важным фактором является адекватное формирование костной массы в возрасте 18-30 лет, когда происходит пиковое накопления костной ткани [35]. Изменения в объеме пиковой костной массы оказывают значимое влияние на возраст начала остеопороза [124, 125]. Исследования пиковой костной массы в популяциях в целом и у лиц с ГМС немногочисленные и их результаты противоречивы.

Молекулярно-генетические механизмы развития гипермобильности суставов представляют интерес с позиции превентивной медицины, так как ГМС является одной из возможных причин развития таких заболеваний опорно-двигательного аппарата, как ранний остеоартрит [21, 141], остеопороз [77], вывихи различной локализации [85], нарушения осанки [113] с формированием хронического болевого синдрома [55]. На сегодняшний день нет единого понимания молекулярно-генетических механизмов ГМС. Были обнаружены ассоциации с генами, кодирующими матриксные металлопротеиназы (*MMP*), рецептор витамина Д (*VDR*), выявлены мутации в генах, кодирующих различные компоненты внеклеточного матрикса или регулирующих их обмен, в частности, в генах коллагенов 1 и 5 типов (*COL1A*, *COL5A1*, *COL5A2*), тенасцина В (*TNXB*), гене лизилгидроксилазы 1 (*PLOD1*), гене пролилизомеразы 14 (*FKBP14*) [217]. Однако для гипермобильного подтипа синдрома Элерса-Данло до сих пор не обнаружены молекулярно-генетические предикторы.

Таким образом, актуальным является поиск молекулярных маркеров ГМС, исследование взаимосвязи с другими вариантами патологии соединительной ткани и особенностей клинических проявления со стороны опорно-двигательного аппарата для понимания патогенеза и разработки новых алгоритмов классификации и диагностики.

Цель работы: комплексное клиничко-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани для оптимизации диагностики и классификации.

Задачи:

1. Исследовать клинические проявления поражения опорно-двигательного аппарата в группах с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани.
2. Провести исследование уровней минеральной плотности костной ткани и количественного состава тела в группах с гипермобильностью суставов, дисплазией соединительной ткани и общей выборке.

3. Исследовать встречаемость фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов.
4. Провести поиск ассоциаций 14 полиморфных вариантов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *BMP5*, *TRPM6*, *ADAMTS5* с гипермобильностью суставов, дисплазией соединительной ткани, минеральной плотностью костной ткани, количественным составом тела.
5. Разработать алгоритм и провести фенотипирование гипермобильности суставов на основании клинических и генетических маркеров.

Новизна исследования

Сформирована клинически охарактеризованная выборка лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов и впервые к подобной категории обследованных был применен метод исследования минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и количественного состава тела с помощью рентгеновской денситометрии по программе Total body («Все тело»). Впервые в такого рода когорте проведен анализ частоты и интенсивности болевого синдрома не только в суставах, но и в позвоночнике, при этом проведена оценка параметров болевого синдрома в зависимости от уровня минеральной плотности костной ткани.

Проведенная оценка пиковой костной массы у молодых лиц является одним из первых исследований в России и характеризуется высокой точностью. Также впервые проведен анализ композитного состава тела и его влияния на минеральную плотность костной ткани и переломы при минимальной травме у молодых лиц. Впервые проведен поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов *ADAMTS5*, *VDR*, *BMP*, *TNXB*, *TRPM6*, *GDF5*, *LUM* с ГМС, ДСТ, минеральной плотностью костной ткани у лиц молодого возраста. Впервые использовался метод кластерного анализа для выявления фенотипов гипермобильности суставов.

Практическая значимость

Полученные в научной работе данные позволяют расширить представления о клинических особенностях и генетических аспектах состояния опорно-двигательного аппарата у молодых лиц, а также возможный вклад ГМС и ДСТ в патологию опорно-двигательного аппарата. Учитывая ограниченное количество

информации о МПКТ у молодых лиц, установленные значения пиковой костной массы могут служить ориентиром для определения ее нормального возрастного значения. Полученные данные о композиционном составе тела у молодых пациентов с переломами при минимальной травме дают новое направления для исследования функционального значения жировой ткани в метаболизме кости в молодом возрасте. На основании анализа полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, выявлены ассоциации, которые могут использоваться для оценки риска развития ГМС, ДСТ и ассоциированных состояний при создании диагностических панелей. Разработан способ прогнозирования развития плоскостопия у молодых лиц (патент на изобретение RU 2784354 С1, 23.11.2022. Заявка № 2022112311 от 06.05.2022). Результаты исследования частоты встречаемости фенотипических признаков ДСТ подтвердили клиническую гетерогенность ГМС. Кластерный анализ может быть применен при разработке новых подходов к классификации синдрома гипермобильности суставов.

Личный вклад автора

Автор провел анализ состояния проблемы по литературным данным, производил сбор материала, клиническое исследование. Автор сформулировал цель, задачи, проводил статистический анализ полученных данных и интерпретировал результаты. Также автор самостоятельно проводил подготовку материала для публикации статей, тезисов и выступлений с докладом.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наличие ДСТ увеличивает частоту и интенсивность болей в позвоночнике у молодых лиц. Переломы при минимальной травме могут быть связаны с изменением количественного состава тела и уменьшением количества жировой ткани.
2. Наличие ГМС и ДСТ не влияет на уровень МПКТ, а также композиционный состав тела у молодых лиц.
3. Фенотипические признаки ДСТ чаще встречаются у лиц с гипермобильностью, что свидетельствует о системном характере процесса

поражения соединительной ткани. Гиперэластичность кожи и келоидные рубцы могут быть признаком маскированного синдрома Элерса-Данло.

4. Локусы *rs3734444* и *rs1470527* гена *BMP5* и *rs226794* гена *ADAMTS5* ассоциированы с ГМС, локус *rs73611720* гена *GDF5* – с ДСТ. Локус *rs11144134* гена *TRPM6* ассоциирован с ГМС и ДСТ в сочетанном варианте, а локус *rs9978597* гена *ADAMTS5* – как в сочетанном варианте, так и отдельно с ГМС и ДСТ.

5. На основании кластерного анализа выделены фенотипы ГМС с гиперкифозами/гиперлордозами и низким ИМТ, с гиперэластичностью кожи и низким ИМТ, а также вариант без ГМС и признаков ДСТ.

Апробация результатов работы

Результаты исследования были доложены на конференции Европейского общества кальцинированных тканей (European Calcified Tissue Society, Хельсинки, Финляндия, 2022), на 87-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2022), Национальном Конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2022), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием (Санкт-Петербург, 2023), Евразийском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2023), II Международном Евроазиатском форуме врачей внутренней медицины (Уфа, 2023).

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 9 работ, из них 6 в журналах, входящих в перечень ВАК, 4 из которых входят в базу данных Scopus. Зарегистрирован 1 патент на изобретение RU 2784354 С1, 23.11.2022. Заявка № 2022112311 от 06.05.2022.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа построена по традиционной схеме, изложена на 148 листах машинописного текста, включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список цитируемой литературы и три приложения. Рукопись иллюстрирована 21 таблицами и 9 рисунками. Указатель литературы содержит 245 источников, из которых 207 работ зарубежных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Морфофункциональные характеристики соединительной ткани

Соединительная ткань (СТ) формирует 50 % тела человека. Соединительная ткань гетерогенна по структуре и выполняемым функциям, тем не менее общим для всех типов СТ является малое содержание клеток относительно межклеточного вещества. Выделяют следующие типы СТ: собственно соединительная ткань и соединительная ткань со специальными свойствами. Среди собственно соединительной ткани выделяют:

- а) рыхлую волокнистую неоформленную;
- б) плотную волокнистую неоформленную;
- в) плотную волокнистую оформленную.

К соединительной ткани со специальными свойствами относят:

- а) скелетные ткани (костная, хрящевая);
- б) специальные виды соединительной ткани (жировая ткань, кровь).

Соединительная ткань разнообразна по клеточному составу (хондробласты, кератобласты, фибробласты и др.), межклеточному веществу, волокнистым структурам. Клетки соединительной ткани обеспечивают гомеостаз и стабильность органов и систем за счет синтеза гликопротеидов, коллагена, протеогликанов, ретикулярных волокон.

Среди СТ со специальным свойствами представляют интерес ткани, формирующие опорно-двигательный аппарат и их клеточный состав. Так фибробласты, фиброциты, фиброкласты играют одну из ключевых ролей в метаболизме и гомеостазе данного подтипа соединительной ткани. Фибробласты представляют собой группу некроветворных структурных клеток, которые определяют архитектуру органов [80]. Фибробласты играют ключевую роль в фиброзе, раке, аутоиммунитете и заживлении ран [94], а также в таких ключевых процессах, как лизис сгустка фибрина, создание нового внеклеточного матрикса (ВКМ) и коллагеновых структур, формирующих каркас для других клеток [70]. Первое упоминание о фибробластах как о «веретенобразных клетках» было сделано Вирховым (1800). Далее Циглер употребил термин «фибробласты», описав

клетки соединительной ткани, формирующие ВКМ [194]. Помимо синтеза ВКМ, фибробласты постоянно модифицируют и реконструируют ВКМ путем продукции ферментов, осуществляющих сшивки (лизилоксидаза) и деградацию (матриксные металлопротеиназы) белков ВКМ [207]. Было показано, что фибробласты из разных участков тела демонстрируют различные профили экспрессии генов, что подчеркивает топографическую гетерогенность фибробластов. В целом в популяции фибробластов можно выделить две универсальные популяции, экспрессирующие гены, кодирующие α -цепь коллагена I (*COL1A*) и рецептор тромбоцитарного фактора роста A (*PDGFR α*) [160, 239]. Развитие фибробластов происходит из мезенхимальной стволовой клетки-предшественницы, что позволяет фибробластам дифференцироваться во множество линий [169]. Дифференциация и специализация мезенхимальных предшественников в ходе развития и их взаимодействие с развивающимися структурами, происходящими из энтодермы и эктодермы [243]. Отдельная субпопуляция периваскулярных фибробластов, экспрессирующих металлопротеазу-дизинтегрин 12 (*ADAM12*), присутствующая в коже и мышцах, активируется при ранении и способствует перепроизводству коллагена в рубце. Генетическая абляция этих клеток уменьшает выработку коллагена и образование рубцов [155, 243].

Одним из важнейших продуктов метаболизма фибробластов является ВКМ. Он представляет собой трехмерную структуру, состоящую из коллагенов, эластина, различных протеогликанов и гликопротеинов, являющуюся хранилищем для множества сигнальных факторов, определяющих межклеточное взаимодействие [71]. Выделяют два основных типа внеклеточного матрикса: интерстициальный и перичеллюлярный. Интерстициальный матрикс преимущественно состоит из коллагена I типа с небольшим количеством коллагена типа III и V в различных пропорциях. Так же интерстициальный матрикс сформирован за счет волокон фибронектина и эластина, которые участвуют в организации структуры, образующей трехмерную пористую сеть, окружающую клетки. Перичеллюлярный матрикс (базальная мембрана), по сравнению с интерстициальным матриксом, более компактен и образует слой, прилегающий

непосредственно к клеткам [232]. Каркас ВКМ формируется за счет фибриллярных белков: коллагенов различных типов, эластина и фибриллина. Коллагены придают прочность и ригидность, а волокна эластина определяют свойства эластичности и растяжимости. Коллаген, составляющий от 30 до 70 % белка ВКМ во всех типах тканей, является основным компонентом ВКМ [233]. Суперсемейство коллагенов состоит из 28 различных типов коллагена [218], которые делятся в зависимости от их доменной структуры и сборки макромолекул:

- а) фибриллообразующие коллагены (I, II, III, V, XI, XXIV, XXVII),
- б) фибриллассоциированные коллагены с прерванными тройными спиралями (FACITs, IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII),
- в) сетчатообразующие коллагены (IV, VIII, X),
- г) трансмембранные коллагены (XIII, XVII, XXIII, XXV),
- д) эндостатинпродуцирующие коллагены или мультиплексины (XV, XVIII),
- е) якорные фибриллы (VII) и (G) коллаген, образующий бусы-филаменты (VI),
- ё) типы XXVI и XXVIII плохо вписываются в одну из категорий [90].

Коллагеновое волокно включает в себя свернутые в тройную спираль три α -цепи, смещенных в осевом направлении одним остатком, формируя ведущую, среднюю и заднюю цепи [149]. Коллаген I является гетеротримером, включающим в себя одну $\alpha 2$ -цепь и две $\alpha 1$ -цепи, в отличие от коллагенов II и III типов, представляющих собой гомотримеры с идентичными α -цепями. В совокупности эти тримеры называются тропоколлагенами, формирующими непрерывную тройную спираль [218]. Фибриллярные коллагены не только придают тканям прочность на растяжение [217], но и формируют активные сайты для клеточной адгезии, прикрепления других компонентов ВКМ и для хранения многих регуляторных и сигнальных молекул. Наиболее распространенным членом семейства является коллаген типа I, образующий фибриллярные сети, которые формируют и укрепляют такие ткани, как кожа, сухожилия и кости. Структура этих сетей адаптирована к разнообразным тканеспецифичным функциям с помощью

вспомогательных молекул ВКМ, а также биохимической и механической активности клеток [230]. В различные этапы онтогенеза скорость обмена коллагена отличается. Так метаболизм коллагена ускоряется в фазу активного роста, формирования органов, заживлении ран, ремоделировании тканей, но замедляется во время гомеостаза [242], и нарушается при дегенеративных и фиброзных заболеваниях [162].

Другим важным компонентом ВКМ является эластин. Эластин - основной компонент эластического волокна, представляет собой белок, придающий эластичность и упругость соединительной ткани [153]. Данный белок имеет поперечно-сшитую структуру с большой массой и преобладает в тканях, не только требующих повышенного растяжения, но и подвергающихся повторным эпизодам растяжения и сокращения (связки, кожа, легкие, матка) [102]. Эластин в 12 раз более растяжим и примерно в 1000 раз менее жесткий, чем коллаген [101]. Формирование и созревание эластина в перинатальном периоде имеет особо важное значение, так как, по данным литературы, эластин обладает высокой метаболической стабильностью и периодом полураспада около 70 лет, что делает достаточно ограниченным время синтеза [49]. Взрослый организм не может восстанавливать поврежденные с возрастом эластические волокна, к тому же сами эластические волокна с возрастом деградируют, что приводит к нарушению их дальнейшего функционирования. Эластиновые волокна оказывают большое влияние на свойства многих тканей. Исследования суставного хряща показали тонкую и плотную сеть эластиновых волокон, расположенных вокруг хондроцитов [231]. В межпозвонковом диске многоуровневая иерархическая структура эластических волокон играет значительную биомеханическую роль [100], обеспечивая устойчивость к деформациям.

Взгляд на ВКМ резко изменился за последние несколько десятилетий. ВКМ состоит из больших нерастворимых молекул, и до идентификации рецепторов ВКМ в 1980-х годах ученые утверждали, что эти большие нерастворимые белки не имеют какого-либо отношения к процессам метаболизма и поддержания тканевого гомеостаза, а также к возможному участию в патогенезе заболеваний

соединительной ткани. По современным представлениям, ВКМ регулирует процессы жизнедеятельности клеток от адгезии, дифференцировки, пролиферации, миграции до апоптоза благодаря разветвленной сети компонентов матрикса, их способности взаимодействовать друг с другом, с сигнальными факторами и с мембранными рецепторами [174]. ВКМ снабжают клетки химическими и механическими сигналами для регуляции клеточной пролиферации, выживания, миграции и дифференцировки для поддержания гомеостаза и функций тканей [165]. ВКМ также работает как молекулярный склад, улавливая и высвобождая биологически активные молекулы для регулирования функций, роста и регенерации тканей и органов. Молекулы, хранящиеся в сети ВКМ, могут быть расщеплены с высвобождением биологически активных продуктов расщепления [109], например, интерлейкин- 1β , фактор некроза опухоли (TNF) и трансформирующий фактор роста бета ($TGF\beta$ -1) являются фиброгенными цитокинами, которые могут способствовать фиброзу за счет чрезмерной пролиферации фибробластов и отложения коллагенового матрикса [72]. Поскольку ВКМ является основной средой, в которой происходят воспалительные реакции различного генеза в различных тканях, он может взаимодействовать с иммунными клетками, изменяя их функцию, что важно для роста и регенерации тканей. Так экстравазация лейкоцитов зависит от расщепления базальной мембраны локально высвобождаемыми протеазами. Тенасцин и остеопонтин являются примерами молекул ВКМ, важных для регуляции местного иммунного ответа [179].

Компоненты ВКМ локально синтезируются и секретируются клетками, в основном фибробластами как наиболее многочисленными, хотя и наименее специализированными клетками соединительной ткани. В ремоделировании матрикса участвуют типичные разрушающие матрикс ферменты, включая матриксные металлопротеиназы (ММП), дезинтегрин и металлопротеиназы (ADAM), ADAM с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS), активаторы плазминогена, а также атипичные протеазы, такие как внутриклеточные катепсины и гранзимы. Другие непротеолитические ферменты, включая гиалуронидазы и гепараназу, участвуют в деградации гиалуроновой кислоты и гликозаминогликанов

(ГАГ) [165]. В матриксе также присутствуют сложные полисахариды из группы протеогликанов, такие как гликозаминогликаны, а также минеральные вещества, такие как соли кальция, калия, магния, натрия, которые образуют основное вещество соединительной ткани.

1.1.1. Костная ткань. Структура и функции

Костная ткань представляет собой подтип СТ с высокой степенью минерализации органического межклеточного вещества. Особенности костной ткани являются накопление костной массы в процессе роста и развития до определенного возраста (достижения пика костной массы) с последующей ее потерей, а также медленный метаболизм в зрелой костной ткани, что делает ее уязвимой к остеопении и остеопорозу при нарушении баланса резорбции и костного моделирования. К основным клеткам, обеспечивающими гомеостаз костной ткани, относятся остеобласты, остеоциты и остеокласты. Остеобласты – молодые, метаболически активные клетки, которые обеспечивают формирование костной ткани и присутствуют только в растущей кости, участках костной репарации и в глубоких слоях надкостницы. Главной функцией остеобластов является формирование органической части ВКМ путем синтеза ГАГ и коллагенов, образующих матрицу для дальнейшей минерализации солями кальция. Активный остеобласт производит специфический ВКМ, основным компонентом которого является коллаген I типа, который является наиболее распространенной органической молекулой в кости. Коллагеновые волокна образуют каркас костного матрикса и обеспечивают основу для минерализации, балансируя твердость и эластичность кости. Синтез проколлагена (предшественника коллагена) является важнейшей задачей для клетки из-за уникальных требований к его укладке [178]. В процессе продукции ВКМ остеобласты переходят в синтетически неактивную фазу и становятся зрелыми клетками – остеоцитами. Остеоциты поддерживают структурную целостность ВКМ путем регуляции обмена кальция. Остеокласты обеспечивают резорбцию обызвествленного костного матрикса за счет протеолитической активности.

Механизмы моделирования и ремоделирования костной ткани сложны и поддерживаются за счет баланса костной резорбции и костеобразования остеобластов и остеокластов. Увеличение опосредованной LRP5/6 (lipoprotein receptor-related protein) канонической передачи сигналов Wnt ведет к увеличению костной массы [204]. Остеоциты регулируют дифференцировку и анаболическую активность остеобластов, а также активность остеокластов посредством прямого контакта через дендриты или путем секреции важных регуляторных факторов, таких как склеростин, ингибитор передачи сигналов Wnt/ β -катенина, и активатор цитокинового рецептора лиганда NF- κ B (RANKL), главного регулятора остеокластогенеза [204]. С другой стороны, в костях DKK1 (Dickkopf-related protein 1) и продуцируемый остеоцитами SOST (Sclerostin) связывают комплекс LRP5/6 и ингибируют передачу сигналов Wnt в остеобластах, ограничивая остеобластогенез и способствуя резорбции кости. RUNX2 (Runt-related transcription factor 2) является основным транскрипционным фактором, регулирующим формирование скелета, и необходим для направления дифференцировки мезенхимальных клеток-предшественников в остеобласты. Экспрессия *RUNX2* повышается во время дифференцировки хондроцитов в остеобласты, но позже снижается в зрелых остеобластах на терминальной стадии [185]. Рецептор, связанный с остеокластами человека (OSCAR), является еще одним рецептором коллагена, принадлежащим к суперсемейству иммуноглобулинов. Этот рецептор экспрессируется в широком спектре миелоидных клеток и специфически участвует в индукции роста остеокластов, вызывающих резорбцию кости. Уровень экспрессии OSCAR выше во время остеокластогенеза, он действует как жизненно важный костимулирующий рецептор для функции и образования остеокластов [211]. Патология костной ткани может возникнуть в результате любого нарушения вышеуказанных процессов, но основной причиной зачастую является нарушение функции остеобластов. Неадекватная способность остеобластов дифференцироваться, производить костный матрикс или правильно реагировать на сигналы приводит к остеопорозу, скелетным дисплазиям и другим заболеваниям [103, 178]. Прочность костей частично определяется минеральной массой и плотностью костей.

Структурные свойства кости также способствуют ее прочности. Такие характеристики, как толщина, плотность и пористость кортикального слоя кости, а также трабекулярная микроархитектоника (толщина трабекул, количество и расстояние) вместе определяют структурную прочность кости. При этом остается открытым вопрос, наступает ли пик прочности костей одновременно с достижением пика костной массы [79].

Одними из решающих факторов в качестве костной ткани являются степень минерализации и структурная организация органической матрицы. Накопление костной массы происходит в период активного роста, после чего наступает период плато, впоследствии костная ткань постепенно убывает. На накопление костной ткани оказывают влияния эндогенные и экзогенные факторы. Максимальное количество костной ткани формирует так называемый пик костной ткани, от объема которого и будет зависеть время наступления остеопении и остеопороза [178]. Поэтому одной из важнейших характеристик адекватного формирования костной ткани является пиковая костная масса.

1.1.2. Пиковая костная масса как основа прогностических характеристик скелета

Пиковая костная масса (ПКМ) – количество костной ткани, которое сформировано к моменту созревания скелета в молодом возрасте [84]. Концепция пиковой костной массы впервые была предложена около 35 лет назад, и в более широком смысле охватывает пик прочности кости. Пиковая прочность кости характеризуется не только массой, но и плотностью, микроархитектурой, механизмами микрорепарации и геометрическими свойствами, обеспечивающими структурную прочность. Более того, существует мнение, что термин «пиковая костная масса» применим только к индивидууму, а не к популяции.

Общий минеральный состав костной ткани динамичен. Так, пиковая скорость прироста костных минералов приходится на 12-33 лет у лиц мужского пола европейского происхождения [44]. По литературным данным, в течение 4 лет, предшествующих пику формирования скелета, приобретает только 39 % всего минерального состава костей тела; а уже после достижения пика костная масса

начинает убывать и через 4 года после пика может составлять 95 % от ее максимального значения [107]. В большинстве участков скелета общая минеральная масса кости значительно не увеличивается с 30 до 50 лет, несколько поперечных исследований показали, что МПКТ проксимального отдела бедренной кости начинает снижаться уже в начале третьего десятилетия [108].

Исследование метаболизма костной ткани с помощью компьютерного моделирования показало, что на популяционном уровне значения ПКМ оказывают более значимое влияние на отсрочку начала остеопороза, чем более позднее наступления менопаузы, а количество костной массы, приобретенной в конце периода роста, оказывается более важным, чем скорость ее потери [124, 125, 182]. Увеличение же ПКМ на 10 % может отсрочить начало остеопороза на 13 лет для большей части населения [130], и, следовательно, снизить риск остеопоротических переломов в будущем.

В литературе данные о ПКМ фрагментарны, а в качестве альтернативы понятию «пиковая костная масса» используются значения минерального содержания кости (BMD), площадной минеральной плотности кости (МПКТ-г/см²) и объемной минеральной плотности (vBMD-г/см³). Наиболее часто для оценки минеральной плотности костной ткани используется МПКТ, характеризующая накопление минеральной составляющей костной ткани, на которую приходится 65–75 % различий в прочности костей [203]. На популяционном уровне ПКМ достигается, когда возрастные изменения костного метаболизма перестают быть положительными и достигают максимального значения. Тем не менее ПКМ рассматривается как один из наиболее важных предикторов прочности костей.

Исследования, описывающие значения МПКТ у молодых людей, немногочисленны. К тому же, возраст достижения пика костной массы и абсолютные значения МПКТ по различным источникам различаются, потому что сравниваемые группы гетерогенны: различный возраст, пол, методики обследования. Это создает проблему в интерпретации значений МПКТ у молодых, не смотря на наличие Z - критерия. Основные литературные данные, в которых упоминается МПКТ у молодых лиц, представлены в Таблице 1, где приведены

результаты, полученные методом рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) с определением МПКТ для поясничных позвонков и/или шейки бедренной кости для молодых лиц в возрасте от 11 до 43,19 лет. В двух небольших исследованиях в России определяли МПКТ у молодых людей. Захаров И.С. и соавт. (2014) описали МПКТ поясничного отдела позвоночника среди женщин в возрасте от 16 до 80 лет, в котором наибольшее значение МПКТ достигались в возрасте 20-29 лет ($1,219 \text{ г/см}^2$) [245]. Пашкова И.Г. и соавт. также анализировали МПКТ поясничных позвонков, но для мужчин в возрасте от 20 до 78 лет, при этом пик костной массы приходился на возраст 21-25 лет ($1,20 \pm 0,15 \text{ г/см}^2$) [18]. Looker A. и соавт. (1997), подводя итоги крупного популяционного исследования NHANES III (США), описали достижение пика костной массы как для мужчин, так и для женщин, по данным двухэнергетической абсорбциометрии шейки бедренной кости, в возрасте 20-29 лет, и сформировали из этих показателей референтные значения для оценки остеопении в старшей возрастной группе, при этом максимальное значение МПКТ для женщин составляло $0,86 \pm 0,12 \text{ г/см}^2$ ($N = 382$), а для мужчин $0,93 \pm 0,137 \text{ г/см}^2$ ($N = 409$), что несколько меньше значений, полученных в популяции Российской Федерации [192]. В небольшом исследовании в Великобритании Henry M.Y. и соавт. (2004) оценивали МПКТ, объемную минеральную плотность и содержание минералов в костях. Исследуемые были разделены на две группы: 11-19 и 20-50 лет соответственно. Пик костной массы поясничных позвонков достигался для женщин в возрасте 29 лет и составили $0,970 \text{ г/см}^2$, а для мужчин в возрасте 22 лет – $1,05 \text{ г/см}^2$, что, в целом, соотносится с результатами NHANES III [129]. В трех исследованиях в Швеции была проведен анализ МПКТ среди молодых мужчин. Так Karlsson M.K. (2001) и соавт. оценивали влияние спорта на МПКТ у молодых мужчин, в качестве контроля были обследованы здоровые добровольцы, ПКМ у которых приходилась на возраст $24,4 \pm 0,6$ и составляла для поясничного отдела позвоночника $1,27 \pm 0,03 \text{ г/см}^2$ [220]. Далее Lorentzon M. и соавт. (2005), по результатам Гётеборгского исследования детерминант остеопороза и ожирения (GOOD), среди молодых мужчин в возрасте $18,9 \pm 0,6$ лет определили среднюю МПКТ для 2-4 поясничных позвонков как $1,24$

$\pm 0,15$ г/см² [156], что соотносится с результатами Karlsson M.K., но возраст пика костной массы не был достигнут. Tveit M. и соавт. (2014) описывали в исследовании среди мужчин в возрасте 18-85 лет влияние футбола на костную ткань, наибольшее значения МПКТ были достигнуты в возрасте $23,96 \pm 3,85$ лет и составили $1,36$ г/см² [106]. Bakker I. и соавт. (2003) анализировали образ жизни, физическую активность и МПКТ 2-4 поясничных позвонков у мужчин и женщин в трех возрастных группах: 27, 32 и 36 лет, при этом максимальные значения МПКТ приходились на 27 лет и составили $1,170 \pm 0,159$ г/см² [215]. В двух исследованиях в Австралии оценивали МПКТ поясничного отдела позвоночника для мужчин и женщин. Liberato S.C. и соавт. (2015) анализировали влияние образа жизни, питания, физической активности на МПКТ, средний возраст обследуемых составил $21,8 \pm 2,18$ лет, а средняя МПКТ – $16 \pm 0,15$ г/см² [154]; для женщин 33,5 лет Jones G и соавт. (2000) определили значения МПКТ равные $1,07 \pm 0,12$ г/см² [146]. В другом исследовании в Финляндии анализировали минеральную плотность костной ткани шейки бедренной кости у молодых мужчин и женщин, имевших переломы и не имевших таковых в анамнезе. МПКТ контрольной группы для мужчин (26 ± 4 лет) составила $0,952 \pm 0,127$ г/см², и (22 ± 5 лет) $0,900 \pm 0,132$ г/см² для женщин, соответственно [51].

Исследования среди Азиатской популяции также немногочисленны. В Китае Но S.C. и соавт. (1993) проанализировали минеральную плотность костной ткани у женщин в возрасте от 21 до 40 лет. Наибольшие значения МПКТ были описаны для возраста 29-32 лет, как для поясничного отдела позвоночника ($1,03 \pm 0,12$ г/см²), так и для шейки бедренной кости ($0,86 \pm 0,11$ г/см²) [38], что соотносится с данными, полученными в Нидерландах. Yanping Du и соавт. (2018) также оценивали МПКТ поясничных позвонков. Для мужчин и для женщин наибольшие значения МПКТ были достигнуты в возрасте 21-30 лет и составили $0,986 \pm 0,150$ г/см² для мужчин и $0,970 \pm 0,100$ г/см² для женщин, соответственно [43]. В Японии в крупном исследовании (N = 1322) Orito S. и соавт. (2009) оценивали различные клинико-инструментальные характеристики опорно-двигательного аппарата, где

МПКТ 2-4 поясничных позвонков у женщин составила $0,961 \pm 0,119$ г/см² для возрастной группы 12-30 лет [42].

Таблица 1 – Результаты исследований абсолютных значения МПКТ у молодых лиц

Источник	Пол	Средний возраст, лет (N)	МПКТ, г/см ²	Страна
Paskova I.G. (2015) [18]	м	20(3)	$1,16 \pm 0,09$ (LS)	Россия
		21-25(16)	$1,20 \pm 0,15$ (LS)	
		26-30(10)	$1,16 \pm 0,1$ (LS)	
		31-35(7)	$1,19 \pm 0,13$ (LS)	
		36-40(10)	$1,17 \pm 0,18$ (LS)	
Zakharov I.S. (2014) [245]	ж	16-19(178)	1,158(LS)	Россия
		20-29(178)	1,219(LS)	
		30-39(244)	1,205(LS)	
		30-39(244)	1,068(LS)	
Looker A. C. (1997) [192]	ж	20-29(382)	$0,86 \pm 0,12$ (FN)	США (NHANES III)
	м	20-29(409)	$0,93 \pm 0,137$ (FN)	
Henry M.Y. (2004) [129]	ж	11-19(69)	0,970(FN)	Великобритания
	м	11-19(63)	1,05(FN)	
Karlsson M.K. (2001) [220]	м	$24,4 \pm 0,6$ (24)	$1,27 \pm 0,03$ (LS) $1,18 \pm 0,03$ (FN)	Швеция
Bakker I. (2003) [215]	м	27(83)	$1,170 \pm 0,159$ (LS)	Нидерланды
	ж	27 (97)	$1,143 \pm 0,138$ (LS)	
	м	32(195)	$1,147 \pm 0,172$ (LS)	
	ж	32(207)	$1,116 \pm 0,129$ (LS)	
	м	36(170)	$1,110 \pm 0,161$ (LS)	
	ж	36(181)	$1,094 \pm 0,120$ (LS)	

Продолжение таблицы 1

Источник	Пол	Средний возраст, лет (N)	МПКТ, г/см ²	Страна
Liberato S.C. (2015) [154]	м	21,8 ± 2,18(35)	1,16 ± 0,15(LS)	Австралия
Tveit M. (2014) [106]	м	23,96 ± 3,85(135)	1,36 (0,11)(LS) 1,27 (0,14)(FN)	Швеция
		35,16 ± 3,17(113)	1,27 (0,14)(LS) 1,02 (0,15)(FN)	
		43,19 ± 6,61(149)	1,20 (0,16)(LS) 0,98 (0,13)(FN)	
Lorentzon M. (2005) [156]	м	18,9 ± 0,6(1068)	1,24 ± 0,15(LS) 1,17 ± 0,16(FN)	Швеция
Jones G. (2000) [146]	ж	33,5(278)	1,07(0,12)(LS) 0,84(0,11)(FN)	Австралия
Leppäla J. (1999) [51]	ж	22 ± 5(13)	0,900 ± 0,132(FN)	Финляндия
	м	26 ± 4(28)	0,952 ± 0,127(FN)	
Ho S.C. (1993) [38]	ж	21-24(46)	0,93 ± 0,10(LS) 0,79 ± 0,12(FN)	Китай
		25-28(50)	0,96 ± 0,11(LS) 0,82 ± 0,12(FN)	
		29-32(57)	1,03 ± 0,12(LS) 0,86 ± 0,11(FN)	
		33-36(80)	1,02 ± 0,11(LS) 0,83 ± 0,10(FN)	

Продолжение таблицы 1

Источник	Пол	Средний возраст, лет (N)	МПКТ, г/см ²	Страна
Ho S.C. (1993) [38]	ж	37-40(60)	0,99 ± 0,14(LS) 0,82 ± 0,14(FN)	Китай
Orito S. (2009) [42]	ж	12-30(1322)	0,961 ± 0,119(LS)	Япония
Yanping D. (2018) [43]	м	21–30(113)	0,986 ± 0,150(LS)	Китай

Примечание: , количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), LS-lumbar spine, поясничный отдел позвоночника, L2-L4, FN-femur neck, шейка бедренной кости

В целом, показатели МПКТ поясничных позвонков у молодых людей в популяции РФ соотносятся с результатами для аналогичных участков тела для популяции Швеции и Нидерландов в сопоставимой возрастной, и половой группах и несколько превосходят показатели для азиатской популяции, Великобритании и Австралии.

Исследования минеральной плотности костной ткани шейки бедренной кости среди молодых обследуемых менее распространены. Тем не менее также наблюдается тенденция преобладания МПКТ в популяции Швеции по сравнению с азиатской популяцией. Наивысшие значения МПКТ достигаются европеоидами в возрасте 20-29 лет, азиатами - 29-32 лет соответственно. Таким образом, ПКМ варьировала в диапазоне от $0,79 \pm 0,12$ до $1,18 \pm 0,03$ г/см² у женщин и от $0,93 \pm 0,137$ до $1,27 (0,14)$ г/см² у мужчин в шейке бедренной кости.

1.1.3. Генетические предикторы пиковой костной массы

На сегодняшний день накоплены достаточно обширные данные о генетических основах метаболизма костной ткани, однако основным объектом

данных исследований является клинический фенотип остеопороза у лиц среднего и старшего возраста, а не период набора пика костной массы у молодых. Данные о генетических предикторах ПКМ у молодых фрагментарны. Поиски молекулярно-генетических маркеров МПКТ и ПКМ активно проводились в Китае. Так в исследовании Wei-jia Y. и соавт. (2020) изучался вклад полиморфных вариантов гена рецептора, связанного с G-белком, содержащий богатые лейцином повторы 4 типа (*LGR4*) в костный метаболизм с участием 1296 обследуемых из коренных семей (мать, отец, сын), была обнаружена связь полиморфных вариантов *rs11029986* с МПКТ бедра ($p = 0,026$) и *rs12796247*, *rs2219783* с МПКТ поясничного отдела позвоночника ($p = 0,013$ и $0,027$ соответственно) у молодых лиц [57]. В исследовании Zheng Y. и соавт. (2016) с участием 1214 человек были описаны ассоциации шести локусов (*rs6126098*, *rs6091103*, *rs238303*, *rs6067647*, *rs8126174* и *rs4811144*) гена *CTNNB1* (Beta-catenin-like protein 1) с пиковой минеральной плотностью костной ткани поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и всего бедра [189]. В другом исследовании He J. и соавт. (2011) в 401 китайской коренной семье (женщин 1260, мужчин 1215) описали внутрисемейные ассоциации локуса *rs16878759* и ПКМ поясничного отдела позвоночника ($p = 0,003$), гаплотипа ССС (содержащего аллели локусов *rs12699800*, *rs16878759* и *rs17619769*) гена, кодирующего белок 1, содержащий домен склеростина (*SOSTDC1*) и ПКМ поясничного отдела позвоночника ($p = 0,001$) [92]. Исследование Chesì A. и соавт. (2019), проводилось на донорской культуре первичных мультипотентных стволовых клеток (МСК). Нокдауны генов *ING3* (*Inhibitor Of Growth Family Member 3*) и *EPDR1* (*Ependymin Related 1*) нарушали дифференцировку остеобластов и увеличивали адипогенную дифференцировку МСК (нокдаун *ING3* усиливал адипогенез в 8 раз, а нокдаун *EPDR1* - в 3,5 раза) [121]. Далее данный коллектив авторов в повторном эксперименте с редактированием гена *EPDR1* методом CRISPR-Cas9 на иммортализованной культуре клеток МСК hFOB1.19 подтвердили важную роль *EPDR1* в дифференцировке остеобластов [93]. Интронный вариант *rs2566752* (С/Т), гена *WLS* ассоциировался с более высокими значениями МПКТ позвоночника ($p = 3$

,36·10⁻⁹) и со сниженным риском переломов в британской когорте TwinsUK ($p = 0,017$) [123].

Поиск потенциальных механизмов, участвующих в метаболизме костной ткани продолжается и на мышинных моделях. Так при нокауте *Wnt16* $-/-$ у мышей отмечается уменьшение толщины кортикального слоя кости и прочности кости. [241]. Рецептор фактора роста фибробластов (*FGFR1*) является важной молекулой для развития скелета и ремоделирования костей. Мыши, лишённые *FGFR1* в остеоцитах, показали увеличение массы трабекулярной кости в возрасте 2 и 6 месяцев в результате усиленного формирования кости и снижения резорбции [110]. Таким образом, практически отсутствуют исследования генетических предикторов формирования костной ткани у молодых лиц в европейских и смешанных популяциях, что требует дальнейшего изучения.

1.2. Дисплазия соединительной ткани как мультисистемное состояние

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – совокупность генетически детерминированных гетерогенных состояний, обусловленных дефектами в формировании и метаболизме соединительной ткани с проградентным течением [1], приводящее к нарушению формообразования органов и систем, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [6]. ДСТ – многофакторное состояние, в основе которого лежит взаимодействие факторов окружающей среды и генетической предрасположенности, которая является результатом так называемых «мягких мутаций» со стертой клинической картиной.

1.2.1. Этиология и патогенез дисплазии соединительной ткани

Признаки ДСТ, имея мультисистемный характер поражения, формируются уже в детском возрасте, где частота их встречаемости колеблется от 9,8 до 35,7 % [11]. Критическим периодом формирования признаков ДСТ считается подростковый возраст, так как он ассоциирован с быстрым ростом органов и систем организма. В общей популяции взрослого населения распространённость отдельных маркеров ДСТ, по различным источникам, может достигать до 80 %, а совокупность фенотипических признаков до 20 % [200].

ДСТ как термин впервые был употреблен Beighton P. в 1988 г. Данный ученый заложил базовые знания, описывающие ДСТ, а также предположил наследуемость данного синдрома, что являлось новым для своего времени [148]. С развитием научно-технического прогресса появляются новые методы обследования, так с появлением рентгенографии стало возможно диагностировать различные деформации скелета (сколиоз, деформация грудной клетки и др). В XX веке появляется эхокардиография, благодаря которой удается выявить у пациентов с ДСТ патологию сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, дополнительные хорды левого желудочка). В дальнейшем исследователей все больше интересует молекулярно-генетические основы патогенеза ДСТ. Так Zhang и соавт. предположили взаимосвязь гиперэластичности кожи с мутацией в гене эластина. Для некоторых форм удалось найти конкретные наследуемые гены, что привело к тому, что от общего синдрома ДСТ как от мультифакторного, отделяются моногенные формы - синдромы Элерса-Данло, Марфана, несовершенный остеогенез и ряд других. Тем не менее поиск генов-кандидатов ведется до сих пор [29]. В 1989 г. Нью-Йоркская ассоциация кардиологов утвердила «синдром дисплазии соединительной ткани сердца» как самостоятельную нозологию среди заболеваний сердечно-сосудистой системы. McKusick V. и коллеги (2002) из университета Джонса Хопкинса создали каталог генетических заболеваний, в который внесли, в том числе, моногенные формы, что стало одним из первых шагов к систематизации знаний о ДСТ [227].

В России термин ДСТ был признан в 1990 году на конференции по ДСТ в г. Омске. Одной из первых научно-исследовательских лабораторий, изучавших ДСТ, стала лаборатория Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова во главе с профессором Э. В. Земцовским. По его инициативе в 2007 году были созданы Комитет экспертов и рабочая группа по формированию согласительного документа на данную тему. Первые Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани были утверждены и изданы в 2009 году. Наибольший вклад в изучение ДСТ у взрослых

внесла научная группа под руководством профессора Нечаевой Г.И, а в педиатрической практике – группа под руководством профессора Кадуриной Т.И. На сегодняшний день действующими клиническими рекомендациями являются «Недифференцированные дисплазии соединительной ткани» Российского научно-медицинского общества терапевтов (2021) и клинические рекомендации комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2012).

ДСТ характеризуется целым спектром патогенетических механизмов, тем не менее нет единого мнения касательно этиологии данного состояния. ДСТ описывается как неполноценное развитие соединительной ткани не только на этапе эмбрионального развития, но и в постнатальном периоде. Неполноценность соединительной ткани обуславливается взаимодействием внешних факторов и генетической предрасположенностью, что приводит к дисбалансу ферментативного, белкового обмена, межклеточных взаимодействий, нарушению синтеза, развития и созревания всех компонентов соединительной ткани – волокнистых структур, основного вещества, что формирует нестабильность компонентов соединительной ткани. В свою очередь, нарушение формирования и обмена соединительной ткани приводит к нарушению на клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях гомеостаза [15]. Патогенетические механизмы, ассоциированные с развитием ДСТ, изучаются и по сей день. Установлено, что дефицит и/или нарушение обмена макроэлементов (магний, кальций, фосфор), а также микроэлементов (цинк, селен и др.) нарушает метаболизм соединительной ткани, так как они зачастую являются кофакторами ферментов, обеспечивающих синтез компонентов ВКМ. Так, дефицит магния приводит к замедлению синтеза всех структурных молекул, включая протеогликаны, гликозамингликаны, коллаген и эластин [1, 227]. Отдельно в качестве ключевого аспекта формирования ДСТ рассматривается обмен коллагенов. Обнаружено, что при ДСТ отмечается преобладание катаболизма над синтезом, о чем свидетельствует увеличение в крови и моче таких маркеров распада коллагена I типа, как оксипролин, дезоксипиридинолин, С-концевые (карбокситерминальных) и N-концевые

телопептиды [7, 30]. Было описано повышение уровня аутоантител к коллагену I и II типа у лиц с признаками дисплазии соединительной ткани [172]. Также у лиц с ДСТ было обнаружено нарушение соотношения между коллагенами I и III типов в сторону преобладания III типа [14]. С другой стороны, по литературным данным, ДСТ может быть ассоциирована с нарушением структуры или количества эластина, а именно в мутации в гене эластина (*ELN*), которые приводят к стенозу аорты и других артерий в результате чрезмерного количества клеток гладкой мышечной ткани в стенках артерий [208]. Другим важным компонентом СТ является межклеточное вещество, а именно гликозаминогликаны (ГАГ). Нечаевой и соавт. (2008) было описано преобладание деградации ГАГ у обследуемых с признаками ДСТ [16]. Также отдельно выделяют мутации в гене рецептора ростовых факторов (*TGF- β*) и матриксных металлопротеиназ (*MMP*) [172].

1.2.2. Классификация, клинические проявления и диагностика дисплазии соединительной ткани

Клиническая картина ДСТ разнообразна за счет широкой распространённости соединительной ткани в теле человека. В рамках концепции ДСТ выделяют два основных типа: дифференцированную и недифференцированную дисплазию соединительной ткани (нДСТ). нДСТ представляет собой группу генетически разнородных состояний, которые при взаимодействии с окружающей средой, формируют комплекс или отдельные признаки патологии соединительной ткани, при этом фенотипические проявления не соответствуют ни одному из дифференцированных типов ДСТ, в частности, моногенным (наследственным) формам. Моногенные формы ДСТ характеризуются наличием идентифицированных мутаций в определенных генах, которые сопровождаются соответствующей клинической картиной и, как правило, имеют семейный характер. К моногенным формам ДСТ относятся синдром Элерса-Данлоса, синдром Марфана, несовершенный остеогенез, синдром Лойса-Дитца, синдром Стиклера и другие. Также в мире широко используется классификация Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов, а также каталог генов и генетических нарушений человека Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Отдельно в педиатрии

при исключении моногенных форм, также выделяют фенотипы ДСТ: элерсоподобный, морфаноподобный, MASS-подобный фенотип, пограничный пролапс митрального клапана, доброкачественная гипермобильность и неклассифицируемый фенотип [10].

В литературе можно встретить синонимы для термина ДСТ, такие как "мезенхимальная недостаточность", "мезенхимальная дисплазия", "слабость соединительной ткани", "соединительнотканная дисплазия со смешанным фенотипом", "генерализованная ДСТ, включая MASS-фенотип", "изолированная соединительнотканная дисплазия" и "синдром соединительнотканной дисплазии" [10]. Однако с момента публикации первых клинических рекомендаций ДСТ не приобрела собственного кода МКБ-10 в силу, как правило, полисистемности и полиорганныости данного синдрома. Эксперты Российского научно-медицинского общества терапевтов (2021) при формулировке диагноза рекомендуют шифровать по МКБ-10 отдельные патологические состояния, ассоциированные с ДСТ. Тем не менее, существует код M35.8 - «Другие уточненные системные поражения соединительной ткани», который может применяться в контексте дисплазии соединительной ткани. Для наследственных моногенных форм предусмотрены отдельные коды, такие как Q79.6 (синдром Элерса-Данло), Q87.4 (синдром Марфана) и др. Отдельные заболевания, которые могут привести к симптоматической ДСТ, а именно микро-макроэлементозы, гипо-авитаминозы также шифруются МКБ-10 в соответствующих рубриках, таких как E59 – Алиментарная недостаточность селена, R79.0 – Отклонения от нормы содержания минералов (кобальта, меди, железа, магния, цинка, минералов, не классифицированных в других рубриках) крови и др.

Пик проявления симптоматики ДСТ приходится на подростковый возраст, так как именно на этот период приходится активный рост тела [22], далее с возрастом распространённость фенотипических признаков ДСТ убывает. Основные группы фенотипических признаков ДСТ представлены в Таблице 2. Фенотипические признаки ДСТ можно разделить на костно-суставные, патологию кожи и мышц, сердечно-сосудистой системы, органа зрения, бронхолегочной

системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, психоэмоционального статуса, системы крови [10].

Таблица 2 – Фенотипические проявления ДСТ (Рекомендации РНМОТ, 2021)

Костно-суставные признаки	Кожные признаки
<p>Гипермобильность суставов</p> <p>Рецидивирующие вывихи/подвывихи</p> <p>Долихостеномелия</p> <p>Нарушения осанки: гиперкифоз, гиперлордоз, сколиоз</p> <p>Деформации грудной клетки по типу килия, воронки</p> <p>Плоскостопие</p> <p>Нарушение прикуса</p> <p>Скученность зубов</p> <p>Синдром «прямой спины»</p> <p>Остеопении, ранний остеопороз</p>	<p>Гиперрастяжимость кожи</p> <p>Тонкая, сухая легкоранимая кожа</p> <p>Формирование келоидных рубцов</p> <p>Атрофические стрии</p> <p>Заживление по типу «папиросной бумаги»</p>
	Мышечные признаки
	<p>Мышечная гипотония</p> <p>Гипотрофия мышц</p> <p>Диастазы мышц</p> <p>Грыжи внутренних органов, в том числе послеоперационных</p> <p>Пролапсы внутренних органов</p>
Сердечно-сосудистые признаки	Поражение других органов и систем
<p>Пролапсы клапанов</p> <p>Клапанные регургитации</p> <p>Двустворчатый аортальный клапан</p> <p>Дополнительные хорды левого желудочка</p> <p>Аневризма межпредсердной перегородки</p> <p>Аневризмы, диссекции периферических сосудов, аорты</p> <p>Артериальная гипотензия</p> <p>Варикозное изменение сосудов конечностей</p>	<p>Миопия</p> <p>Подвывих(вывих) хрусталика</p> <p>«Голубые склеры»</p> <p>Спонтанный пневмоторакс</p> <p>Трахеобронхиальная дискинезия</p> <p>Апикальные буллы</p> <p>Нефроптоз</p> <p>Тромбоцитопатии</p> <p>Невротические расстройства, тревожность, неврастения</p> <p>депрессия, ипохондрия</p>

Продолжение таблицы 2

Желудочно-кишечные признаки
Несостоятельность жомов трубчатых органов
Изменение длины, формы органов
Нарушение прикрепления внутренних органов (птозы органов)
Дивертикулярная болезнь
Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь

Перечисленные в классификации признаки по отдельности не являются строго специфичными для ДСТ и требуют дифференциальной диагностики. С целью оптимизации и оценки интенсивности проявления маркеров ДСТ были разработаны диагностические критерии. Одной из первых попыток систематизировать данные были критерии Милковской-Димитровой Т. и Каркашовой А. (1987), которые включали в себя главные (плоскостопие, выраженная венозная сеть на коже, готическое небо, гипермобильность суставов, патология зрения, деформация позвоночника и грудной клетки, увеличение растяжимости и дряблость кожи, длинные тонкие пальцы) и второстепенные (аномалии ушных раковин, аномалии зубов, преходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов, птеригодактилии, грыжи) признаки. Данная классификация не учитывала патологию сердечно-сосудистой системы и других внутренних органов. Позже были предложены балльно-количественные критерии Смольновой Т.Ю. (2003) и Аббакумовой и соавт. (2006) [31], которые учитывали более широкий спектр проявления признаков ДСТ, в том числе внутренних органов, а также позволяли количественно оценить степень выраженности ДСТ. Наиболее широкое применение в практике получили балльно-количественные критерии Кадуриной Т.И. (2014), которые наиболее полно отражают комплекс клинических признаков ДСТ, а также специфичность каждого признака [10].

Указанные признаки ДСТ не являются высокоспецифичными, но в совокупности указывают на системное поражение соединительной ткани, что требует углубленного обследования пациентов [22].

1.2.3. Генетические аспекты дисплазии соединительной ткани

ДСТ представляет собой многофакторное состояние с большим количеством фенотипических признаков, что обуславливает сложности в молекулярно-генетической диагностике. На сегодняшний день идет активный поиск генетических маркеров, которые бы позволили выявить риск развития данного состояния до манифестации клинических проявлений. Обнаружено множество ассоциаций полиморфных вариантов отдельных генов, вовлечённых в обмен соединительной ткани, с фенотипическими признаками ДСТ, но отсутствует четкая система, которая бы объясняла весь спектр патогенетических механизмов.

Дурук И. и соавт. (2015) в исследовании с участием 549 молодых обследуемых с признаками ДСТ обнаружили ассоциации генотипа ТТ локуса *rs1011168* гена транскрипционного фактора *SP4*, генотипа АА *rs1801252* гена в1-адренорецептора *ADRB1*, гена металлопротеиназы 9 (аллель G) и 3 (генотип 5A/6A) с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [19]. Тюрин А.В. и соавт. (2016) проводили анализ вклада полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, в коморбидность с остеоритритом и ГМС, и описали ассоциации изолированной ГМС с аллелями *2G и *A гена *MMP1*, также генотипа *A*A гена *MMP13* [20]. Калинин и соавт. (2017) описали ассоциации генов *MMP1* и *MMP9* с варикозной болезнью нижних конечностей [17]. Metlapally R. и соавт. обнаружили ассоциации *rs1034762*, *rs1635529*, *rs1793933*, *rs3803183*, *rs17122571* гена *COL2A1* с миопией высокой степени [89].

Хусаинова Р.И. и соавт. (2017) в исследовании с участием 333 женщин обнаружили ассоциации полиморфных вариантов матриксных металлопротеиназ (*MMP1*, *MMP3* и *MMP13*) с наличием деформаций желчного пузыря. Аллель *G локуса *rs2252070* *MMP13* ассоциировался с гипермобильностью суставов тяжелой степени, грыжевой болезнью, артериальной гипотензией, полиморфные варианты гена коллагена II типа (*COL2A1*) – с выраженной гипермобильностью суставов, артериальной гипотензией, долихостеномелией, геморрагическим синдромом, полиморфные варианты гена рецептора витамина Д (*VDR*) – с ГМС,

висцероптозами, ДСТ в целом, парадонтозом, деформациями грудной клетки, ген фактора роста и дифференцировки 5 (*GDF5*) – с миопией [4].

Diniz-Fernandes (2018) в небольшом исследовании с участием 27 обследуемых обнаружили ассоциации *MMP1* и *MMP8* с тендопатией большеберцовой кости, которая является одним из ключевых факторов развития приобретенного плоскостопия у взрослых [164]. Khadzhieva и соавт. (2015) в исследовании 502 пациентов в популяции Российской Федерации описали ассоциации полиморфных вариантов гена белка, содержащего домен Ras и EF-Hand (*RASEF*) с пролапсом тазовых органов [237].

Ягода А.В. и соавт. (2018, 2021) изучали ассоциации полиморфизмов генов гемостаза с участием 100 молодых пациентов славянской этнической принадлежности с дисплазией соединительной ткани. Авторы описали ассоциации гена ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*) с плоскостопием, гена тромбоцитарного рецептора к коллагену 1 типа (*ITGA2*) с долихостеномелией, гена фибриногена (*FGB*) с тонкой кожей, гена проконвертина (*FVII*) с геморрагическим синдромом, гена протромбина (*FII*) с деформациями грудной клетки, генов проакцелерина (*FV*) и фибринстабилизирующего фактора (*FXIII*) с аномалиями межжелудочковой перегородки [34, 36]. Nikini (2021) и соавт. провели анализ результатов полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) у субъектов с паховыми грыжами (N = 1983) с последующим трансэтническим метаанализом и обнаружили ассоциации трансформирующего фактора роста-бета-2 (*TGFB2*), 5S рибосомального гена 214 (*RNA5SP214*), кофактор транскрипции рудиментарно-подобного белка 2 (*VGLL2*), гемицентина 2 (*HMCN2*) с паховыми грыжами [213].

1.3. Гипермобильность суставов

Гипермобильность суставов представляет собой невоспалительное состояние, при котором амплитуда активных и/или пассивных движений в суставах выше возрастной, половой, расовой нормы в популяции [112, 163]. Впервые клиническая картина была описана еще в XIX веке профессором Черногубовым А.Н. в 1892 году. Он обратил внимание на то, что гипермобильность суставов часто сочеталась с гиперэластичностью кожи. Немногим позже Е. Ehlers и Н. А. Danlos

дополнили данный симптомокомплекс атрофическими рубцами, что в дальнейшем дало имя синдрому Элерса-Данло. А. Марфан в 1896 г. описал синдром с аномалиями скелета, которые прогрессировали, и патологией сердечно-сосудистой системы, который получил имя синдром Марфана. Группа ученых A.J. Lewis, P.H. Beighton и J.P. Reidy наблюдали в нескольких поколениях одной семьи проявления гиперэластичности кожи, особенности внешности и плоскостопие [212].

Распространенность ГМС среди взрослого населения оценивается в диапазоне 10–15 % у мальчиков и 20–40 % у девочек в возрасте от 11 до 17 лет [191], а по некоторым источникам может достигать 63 % [46, 151, 184, 226, 238]. Эпидемиологически 10 % европеоидного и 25 % африканского и азиатского населения имеют ГМС. Распространенность состояния варьирует и среди различных популяций: в Дании (9,4 %), Египте (16 %), Соединенном Королевстве (19,2 %) она ниже, чем в Исландии (27,7 %), Италии (35,4 %) и Индии (61,2 %). Женщины в три раза более склонны к гипермобильности по сравнению с мужчинами в любом возрасте [199]. У женщин чаще диагностируют ГМС из-за более выраженных симптомов, чем у мужчин. Это может быть объяснено тем, что мышечная масса и жесткость связок характеризуются половыми различиями, и как следствие, у мужчин отмечается большая стабильность суставов [99]. Частота и выраженность гипермобильности снижается с возрастом в связи с возрастным увеличением ригидностью тканей [176]. Недоминирующая сторона (обычно левая) обычно более гипермобильна, чем доминирующая сторона (обычно правая) [45].

1.3.1. Этиология и патогенез гипермобильности суставов

ГМС, как и ДСТ, объединяют генетически обусловленные дефекты в развитии и метаболизме соединительной ткани, начинающиеся от эмбрионального периода и продолжающиеся и во взрослом возрасте. Этиология ГМС до сих пор активно исследуется: были предложены теории нарушения обмена микроэлементов, в частности кальция и магния [32], витаминов [23], дефекта развития, созревания, дегградации соединительнотканых структур - увеличение соотношения коллагенов III и I [73], а также поиск генов-кандидатов, обуславливающих данные нарушения. Выпадение функции хотя бы одного

компонента приводит к дефектам волокнистых структур и основного вещества, приводящих к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с проградентным течением.

Коллаген, будучи распространенным белком в организме, является основной компонентом кожи, сухожилий, связок, суставных капсул и кровеносных сосудов. Дефект в генах, регулирующих биосинтез, сборку и организацию коллагеновых фибрилл, может вызывать гипермобильность суставов, хрупкость тканей и гиперрастяжимость кожи [68], а также приводит к некоторыми скелетно-мышечными симптомами. Несовершенство соединительнотканых структур, таких как коллагеновые и эластиновые волокна, приводит к нестабильности в различных отделах опорно-двигательного аппарата. Связочный аппарат, как один из важнейших компонентов, обеспечивающих биомеханику движений в суставах, представляют собой плотные полосы тканей, которые формируют сустав и удерживают формирующие его кости вместе. Максимально возможный объем движений определяется ригидностью связок, а значит, и ограничивающими их движение свойствами. Следовательно, основной причиной гипермобильности является избыточная эластичность связок. Уменьшенная толщина коллагеновых фибрилл у пациентов с ГМС, по данным электронно-микроскопического исследования биопсии кожи, подтверждает эту точку зрения. Современные теории подчеркивают важность локальной биомеханической перегрузки и хронического повреждения мягких тканей из-за нестабильности сустава. Повторяющиеся микротравмы могут приводить к изменению кинематики, что, в свою очередь, вызывает перегрузку других суставов и дальнейшее повреждение мягких тканей, проявляющееся в виде артралгий и диффузных мышечно-скелетных болей [150]. С другой стороны, ряд авторов описывают гиперактивацию тучных клеток как возможное звено патогенеза ГМС. Тучные клетки вносят вклад в барьерную функцию и гомеостаз в соединительной ткани многих систем органов и являются нативными для эпителия желудочно-кишечного, урогенитального и респираторного трактов [40], а персистирующее хроническое воспаление

способствует деградации соединительной ткани. Было показано, что аберрантная активация тучных клеток играет роль в нарушении целостности соединительной ткани за счет активности ее медиаторов [126], включая гистамин и триптазу, которые влияют на многие системы органов [64]. Описывается вклад фермента пролидазы в обмен соединительной ткани. Пролидаза является важным ферментом, который принимает участие в образовании и деградации коллагена и способствует рециркуляции остатков пролина, полученных в результате деградации коллагена [205]. Исследование, проведенное среди детей с гипермобильностью, сообщает о более низкой активности пролидазы по сравнению с контрольной группой [140].

Em Serda и соавт. (2014) обнаружили, что средняя активность пролидазы в сыворотке была значительно ниже у пациентов с ГМС по сравнению со здоровым контролем. Кроме того, частота боли в суставах, миалгии, импинджмент-синдрома плеча, гиперкифоза и плоской стопы была достоверно выше у пациентов с ГМС. Активность сывороточной пролидазы была значительно ниже у пациентов с плоской стопой и гиперлордозом [206]. Релаксин будучи членом семейства инсулинов, представляет собой небольшой пептидный гормон, который проявляет коллагенолитическое действие, индуцируя секрецию коллагеназы и матриксной металлопротеиназы, тем самым вызывая катаболизм коллагена и замедляет коллагенообразование [193].

Измененное число коллагеновых волокон ведет к изменению структуры связочного аппарата. Так Harboe N. и соавт. (2014) обнаружили различия в сухожилиях надколенника у пациентов с ГМС, синдромом Элерса-Данло и контроля: у пациентов с СЭД жесткость сухожилий были снижены примерно на 50 % по сравнению с группами ГМС и контроля ($p < 0,05$) [157]. Более того дермальные фибробласты у пациентов с гипермобильным типом СЭД и ГМС имеют общий клеточный фенотип, а именно комбинацию хаотичности внеклеточного матрикса и дифференцировки миофибробластов, поддерживаемую путем передачи сигнала, опосредованного интегрином $\alpha v \beta 3$, с участием интегрин-связанной киназы и фактора трансдифференцировки Snail1 [95], что может указывать на то, что СЭД и

ГМС, являются клинически перекрывающимися состояниями в пределах одного фенотипического континуума [198].

1.3.2. Клинические проявления и классификация гипермобильности суставов

Гипермобильность суставов рассматривается как состояние, при котором объем движений в суставах превышает физиологический. Считается, что ГМС является многофакторным, но при этом генетически детерминированным состоянием, развивающимся в результате нестабильности связочного аппарата. Однако отдельно выделяется приобретенная гипермобильность, ассоциированная с физической активностью и спортом, а также с профессиями, предполагающими наличие таких характеристик как гибкость (гимнасты, балерины, танцоры и тд). Синдромом ГМС можно называть только в том случае, если, помимо гипермобильности, присутствует дополнительная клиническая симптоматика, а именно болевой синдром в суставах и мышцах, рецидивирующие вывихи и/или подвывихи, при этом ГМС не входит в определенный фенотип ДСТ [3].

Изначально ГМС долгое время рассматривалась исключительно как фенотипический маркер ДСТ, однако в процессе накопления данных и результатов поиска молекулярно-генетических предикторов от общей группы дисплазий соединительной ткани отделились моногенные формы. И, как выяснилось, ГМС может входить в симптомокомплекс как недифференцированной ДСТ, так и в моногенные формы, такие как синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез. Патогенез и генетические основы данного феномена изучены недостаточно [223]. Когда гипермобильность диагностируется в нескольких суставах, то говорят о генерализованной гипермобильности, которая может носить асимптомный характер (конституциональная гипермобильность), или сопровождаться жалобами со стороны опорно-двигательного аппарата (симптоматическая гипермобильность).

ГМС находится в тесной связи с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. На данный момент нет окончательного понимания, как следует трактовать ГМС – самостоятельное заболевание, часть

симптомокомплексов моногенных ДСТ или один из фенотипических признаков нДСТ. Тем не менее, ГМС имеет собственный код МКБ-10 M35.7.

Гипермобильности суставов не хватает последовательного и фиксированного конституционального паттерна, поскольку она включает в себя огромный спектр симптоматических признаков, уровней тяжести и системных поражений, что усложняет ее классификацию. Сложность выявления и диагностики ГМС в значительной степени связана с субъективностью используемых подходов. Для диагностики ГМС применяются критерии Брайтона (2003, синдром ГМС), Вильфраншские критерии (2017, СЭД), критерии D. O. Silience et al. (1979, несовершенный остеогенез), Гентские критерии (2010, синдром Марфана) [47]. Пациенты с ГМС могут проявляться широким спектром фенотипов, от доброкачественной «гибкости» суставов до частых вывихов и подвывихов суставов и более тяжелых повреждений костей, сухожилий, связок, мышц и кожи в ответ на незначительную физическую травму [133]. Для лиц с ГМС характерен повышенный риск травм конечностей, вывихов, ранний остеопороз, остеоартрит, хронический болевой синдром [113]. Чем выраженнее гипермобильность, тем более интенсивны системные проявления патологии соединительной ткани: боли в суставах и миофасциальные боли, дисфункция желудочно-кишечного тракта, синдром постуральной ортостатической тахикардии, нарушения активации тучных клеток [37].

1.3.3. Генетические аспекты гипермобильности суставов

Исследования близнецов женского пола показали, что по крайней мере 70 % вариабельности фенотипа связано с генетическими факторами [224]. Молекулярно-генетические механизмы развития гипермобильности суставов представляют интерес с позиции превентивной медицины, так как ГМС является одной из возможных причин развития таких заболеваний опорно-двигательного аппарата, как ранний остеоартрит [141], остеопороз [77], вывихи различной локализации [85], нарушение осанки [113] с формированием хронического болевого синдрома [55]. 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 еще актуальным остается ген-кандидатный подход. В качестве генов-кандидатов рассматриваются 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 [65]. 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 организуют коллагеновые фибриллы во внеклеточном матриксе [158]. 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 [87]. Фактор роста и дифференцировки 5 (ген *GDF5*) играет важную роль во время формирования суставов. Это один из самых ранних генов, экспрессируемых в эмбриональной суставной интерзоне, дающий начало суставным тканям, включая суставной хрящ, синовиальную оболочку, мениски и связки [197]. 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 [74]. 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 [161]. В связи с этим, вышеперечисленные кандидатные гены могут быть вовлечены в молекулярный патогенез ГМС и являются потенциальными объектами поиска генетических маркеров данного состояния.

Обращает на себя внимание, что ГМС представляет собой один из маркеров синдрома Элерса-Данлоса [167]. Вероятно, в их основе лежат общие звенья патогенеза, приводящие к фенотипическим проявлениям ГМС. По Вильфшранским критериям, ГМС является одним из критериев классического подтипа, гипермобильного и кифосколиотического подтипов СЭД [217]. Несмотря на накопленный объем данных (Таблица 3), поиск молекулярно-генетических предикторов развития гипермобильного подтипа СЭД остается актуальным направлением исследований.

Таблица 3 – Молекулярно-генетические маркеры подтипов СЭД с синдромом гипермобильности

Подтип СЭД	Тип наследования	Ген
Классический	Аутосомно-доминантный	<i>COL5A1, COL5A2, COL1A1</i>
Классически-подобный	Аутосомно-рецессивный	<i>TNXB</i>
Гипермобильный	Аутсомно-доминантный	не установлен
Кифосколиотический	Аутосомно-рецессивный	<i>PLOD1, FKBP14</i>

1.3.4. Гипермобильность суставов и ассоциированные состояния

Соединительная ткань является неотъемлемой частью всего организма, поэтому при патологии этой ткани формируется мультисистемное поражение. Среди патологии, ассоциированной с ГМС, выделяют ассоциированные с опорно-двигательным аппаратом и другими органами и системами. Behnam L. и соавт. (2021) провели систематическом обзор и метаанализ данных 6207 молодых спортсменов. Средний возраст участников составил 19,9 лет. Авторы обнаружили,

что обследуемые с гипермобильностью суставов чаще получали травмы плеча по сравнению со спортсменами из контрольной группы [143].

Гипермобильность суставов оказывает влияние не только на костно-суставной аппарат, но и на мышечную систему. Аккауа К. и соавт. при сравнении молодых (средний возраст 21,44 лет) здоровых лиц с гипермобильностью с группой контроля, описали меньшую силу хвата кисти, более выраженный болевой синдром, особенно в области шеи и спины в группе ГМС [54]. В другом небольшом исследовании с участием 72 женщин, средний возраст которых составил 19,6 лет исследовалась физическая активность. Обследуемые из группы ГМС имели уменьшенную дистанцию ходьбы и меньшую способность к прыжкам [222].

Scheper M. и соавт. с участием 328 молодых мужчин и женщин (средний возраст 20,2 лет), представили результаты, согласно которым у испытуемых с ГМС была снижена мышечная сила, они были склонны избегать динамичной деятельности и предпочитали более стабильные виды активности, такие, как езда на велосипеде [222]. В исследовании 62 здоровых молодых добровольцев было обнаружено, что в группе ГМС была увеличена сила мышц-разгибателей колена [115]. В противовес Jensen B. и соавт. описали снижение силы мышц нижних конечностей у мужчин с ГМС в сравнении с группой контроля, но данная тенденция не сохранялась для женщин [48, 176]. В исследовании Reddy R. и соавт. у молодых лиц с ГМС также обнаружили снижение выносливости мышц шеи и более частую встречаемость боли в шее [91]. В перекрестном исследовании Mitchell U. (2022) были получены данные о нарушении функции боковых мышц живота у лиц с ГМС, в том числе меньшую способность увеличивать толщину мышц во время сокращения по сравнению с контрольной группой [152]. Снижение силовых мышечных показателей также может быть обусловлена измененной проприоцептивной чувствительностью. Так у лиц с ГМС описывается снижение проприоцептивной чувствительности [97], что препятствует адекватному балансированию тела [88]. Нестабильность положения тела в пространстве приводит к дополнительной активации мышц-стабилизаторов и приводит к их утомлению. Биомеханические нарушения способствуют развитию

неврологических симптомов, таких как диффузная мышечно-скелетная боль. Предполагается, что генерализованная гипералгезия у пациентов с ГМС возникает в результате центральной сенсibilизации. Биохимические основы гипералгезии при ГМС неизвестны. Некоторые авторы предполагают, что она служит адаптивной цели в качестве компенсаторного механизма для предотвращения нестабильности суставов [96]. Болевой синдром у пациентов с ГМС чаще представлен моноартралгиями с вовлечением крупных суставов и дорсалгиями с различной локализацией [28], имеющей тенденцию к хронизации. Более того, у пациентов с гипермобильностью суставов был обнаружен более низкий порог болевой чувствительности [12]. Развитию хронического болевого синдрома так же могут способствовать нарушения конфигурации таза, физиологических изгибов позвоночника вследствие гиперэластичности его связочного аппарата [2]. Болевой синдром в спине у гипермобильных лиц может иметь половые различия. В исследовании Санеевой Г. и соавт. было отмечено, что мужчины с ГМС чаще отмечали тораколумбалгии и торакалгии, а женщины люмбалгии [24].

ГМС ассоциирована с нарушением баланса синтеза и деградации, а также структурных изменений эластина и коллагена соединительной ткани. Особой разновидностью СТ является костная ткань. Данные о связи гипермобильности суставов и характером костного метаболизма фрагментарны и противоречивы. В исследовании с участием 122 молодых пациента с ГМС была обнаружена остеопения по данным рентгеновской денситометрии в сравнении с группой контроля. Так же были описаны умеренная гипокальциемия, снижение сывороточного уровня 25(OH)D₃ [26], наличие антитиреоидных антител [25]. Частота остеопении среди пациентов с ГМС достоверно превышала таковую в группе контроля в 5 раз в работе Mitchell U и соавт. (2022) [202].

Гипермобильный вариант синдрома Элерса-Данло имеет схожие фенотипические проявления с гипермобильностью суставов, не вписывающиеся в критерии СЭД. Тем не менее и при гипермобильном варианте СЭД отмечается остеопения, в частности, в области шейки бедренной кости и поясничного отдела

позвоночника. Так же у пациентов СЭД выше частота падений и низкоэнергетических переломов [75].

Соединительная ткань объединяет все системы и органы, поэтому при ГМС встречается ассоциированная патология. Так Oline Sohrbeck-Nøhr и соавт. описали превышение индекса массы тела у молодых лиц с ГМС по сравнению с группой контроля [205]. Одним из ассоциированных с ГМС и СЭД состояний является повышенная эластичность кожи и стрии. Распространённость гиперэластичной кожи составляет среди подростков 13,7-55 % [55]. Висцероптозы представляют собой состояние, при котором внутренние органы перемещаются ниже их физиологического расположения. Висцероптозы, ассоциированные с ГМС, практически не описаны в литературе, за исключением единичных клинических случаев. В работе Dordoni и соавт. был представлен клинический случай прогрессирующих птозов у молодой женщины с семейным анамнезом СЭД, с множественными птозами внутренних органов: птозы обеих почек, гастроптоз и даже опущение печени, при этом пациентке был выставлен диагноз – гипермобильный вариант СЭД. Также описывается случай птоза поперечной ободочной кишки в малый таз у девушки в возрасте 28 лет без семейного анамнеза СЭД. Среди висцероптозов встречаются случаи опущения селезенки [88], прямой кишки, матки, тонкого кишечника [183].

Одним из частых проявлений ДСТ является миопия разной степени тяжести, однако об распространённости миопии среди лиц с ГМС известно мало. В небольшом исследовании ($n = 56$), проведенном Китае, была обнаружена связь гипермобильности локтевого сустава с ранней миопией тяжелой степени и мутациями в генах *COL2A1* или *COL11A1*, но в целом гипермобильность суставов по соответствующим шкалам не оценивалась [173]. Среди пациентов с гипермобильным СЭД достоверно чаще встречались аномалии стекловидного тела и миопия различной степени тяжести [78]. Еще одним ассоциированным с ГМС состояниями является аномалия зубочелюстного аппарата. Скученность зубов и высокое или узкое небо являются общими признаками СЭД, включенными в современные диагностические критерии [217].

Şahin N. (2023) и соавторы описали не только функциональные расстройства ЖКТ в группе ГМС, но и боль за грудиной, дисфагию, раннее насыщение, тошноту, рвоту и срыгивание [201]. Волокна блуждающего нерва осуществляют регуляторную функцию через нервное сплетение подслизистого слоя. По данным литературы, одной из причин более частой встречаемости ГЭРБ в группе ГМС может быть дефицит тенастина [201]. Данный белок находится в небольшом количестве в сухожилиях и хрящевой ткани, в ЖКТ экспрессируется исключительно в телах нейронов, в частности – в нейронах подслизистого слоя и мезентериального сплетения, что обуславливает его функцию проведения возбуждения в гладкой мускулатуре и эпителиальных клетках. Также обнаружена тесная взаимосвязь чувствительных волокон блуждающего нерва и TNX – при недостаточности тенастина снижается порог чувствительности афферентных окончаний блуждающего нерва, что приводит к более активной импульсации, и способно привести к релаксации нижнего пищеводного сфинктера [221]. Вовлечение сердечно-сосудистой системы также является проявлением несостоятельности СТ. Пропалс митрального клапана, шумы в сердце и сердцебиение чаще встречались у детей с синдромом доброкачественной гипермобильности суставов при сравнении с группой контроля [190]. Гинекологические проявления гипермобильного варианта СЭД могут варьироваться от пролапса тазовых органов до осложнений беременности и менструального цикла. В небольшой выборке пациентов с неуточненными подтипами СЭД пациенты испытывали как недержание мочи, так и пролапс мочевого пузыря в анамнезе [81]. Smith и соавторы (2013) в систематическом обзоре и метаанализе представили данные, согласно которым люди с ГМС чаще испытывают страх и ощущают страх более интенсивно и имеют более высокую вероятность проявления агорафобии, тревоги, депрессии, панических расстройств в сравнении с группой контроля [228].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы и дизайн исследования

Проведено одномоментное поперечное исследование мужчин и женщин в возрасте от 18 до 35 лет на базе Клиники Башкирского государственного медицинского университета. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией, а также было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, протокол №11 от 15.11.2023 г. Учитывая критерии включения и исключения, к исследованию были привлечены 262 участника (женщин N = 227, мужчин N = 35), средний возраст составил $21,86 \pm 0,22$ лет, после чего были сформированы группы с наличием и отсутствием гипермобильности суставов (ГМС+/ГМС-) и дисплазии соединительной ткани (ДСТ+/ДСТ-) в соответствии с диагностическими критериями. Каждый пациент заполнил специально разработанную анкету, приведенную в приложении А.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие клинических проявлений гипермобильности суставов, возраст 18-35 лет, наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование: беременность, кормление грудью; наличие сопутствующей патологии: моногенные формы патологии соединительной ткани, обострение хронических заболеваний, острые формы инфекционных заболеваний, острые травмы конечностей, вторичные артриты, прием глюкокортикостероидов, заболевания паращитовидных желез, системные заболевания соединительной ткани, масса тела более 150 кг, сахарный диабет, хроническая болезнь почек от стадии С4 (по СКД-ЕPI) и выше, острые инфекционные заболевания, профессии и иные виды деятельности, связанные с развитием гипермобильности суставов.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, беременность и кормление грудью.

В начале исследования, учитывая критерии включения, невключения, исключения были отобраны 262 обследуемых. Далее у всем обследуемых было определено наличие признаков ГМС и ДСТ, на основании чего были

сформированы группы – ГМС, ДСТ и контроля. Характеристики исследуемых групп представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика исследуемых групп

Группа	N	Средний возраст	Диагностические методы, кол-во обследованных		
			Болевой синдром, N	Денситометрия, N	Молекулярно-генетическое исследование, N
Общая выборка	262	21,86 ± 0,22	85	59	200
ГМС+	154	20,86 ± 0,30	28	17	138
ГМС-	108	23,87 ± 0,72	57	41	77
ДСТ+	170	21,54 ± 0,33	40	27	143
ДСТ-	92	22,67 ± 0,50	43	30	72
ГМС+ДСТ+	135	21,32 ± 0,24	19	13	119
ГМС+ДСТ-	22	21,62 ± 0,64	9	5	19
ГМС-ДСТ-	72	23,82 ± 0,63	34	14	53

Примечание: количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), ГМС+ наличие гипермобильности суставов, ДСТ+ наличие дисплазии соединительной ткани, ГМС+ ДСТ+ сочетание ГМС и ДСТ, ИМТ - индекс массы тела

В общей выборке и в сформированных группах была проведена оценка клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата, проведена рентгеновская денситометрия с определением количественного состава тела в режиме Total body, оценка факторов, влияющих на костный метаболизм с применением специально разработанного опросника, приведенного в Приложении Б. Была выполнена оценка распространенности фенотипических проявлений ДСТ у лиц с ГМС и контрольной группы. Далее был выполнен поиск ассоциаций аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов, регулирующих структуру и

метаболизм соединительной ткани (*VDR, LUM, TNXB, GDF5, BMP5, TRPM6, ADAMTS5*) с наличием ГМС, ДСТ, минеральной плотностью костной ткани, количественным составом тела. Был проведен машинный анализ данных с применением метода кластеризации для выявления фенотипов ГМС. Дизайн исследования приведен на Рисунке 1.

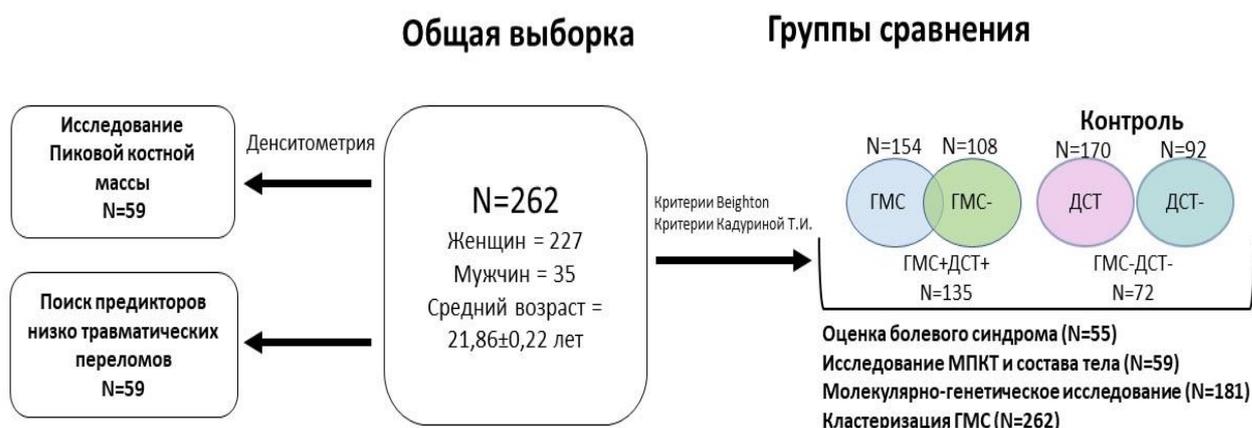


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

2.2.1. Оценка болевого синдрома

Всем включенным в обследование была проведена оценка болевого синдрома в суставах и позвоночнике с оценкой частоты и интенсивности на основании заполнения разработанных опросников. Интенсивность болевого синдрома оценивалась с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), также указывалась локализация. Обследованные отвечали на следующие вопросы:

1. Испытывали ли вы в последний месяц боли в суставах?
2. Испытывали ли вы в последний месяц боли в позвоночнике?
3. Как часто за последнюю неделю вы испытывали боли в суставах?
4. Как часто за последнюю неделю вы испытывали боли в позвоночнике?
5. Оцените интенсивность болевого синдрома в суставах по ВАШ от 1 до 10?
6. Оцените интенсивность болевого синдрома в позвоночнике по ВАШ от 1 до 10?

2.2.2. Исследование минеральной плотности костной ткани и количественного состава тела

Исследование количественного состава тела осуществлялось методом денситометрии с применением двухэнергетической абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE Healthcare, USA). Укладка пациента проводилась по стандартному протоколу с применением алгоритма обработки Total Body («Все тело»), который позволял определить композитный состав тела в абсолютных и относительных (%) значениях. Композитный состав тела представляет собой соотношение жировой и тощей масс. Композитный состав тела измерялся отдельно для верхних и нижних конечностей, туловища и анализировался в общей выборке отдельно с учетом пола, в группах ГМС, ДСТ, в группах с наличием переломов при минимальной травме в анамнезе. Также было проведено измерение уровня площадной минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с расчетом абсолютных значений МПКТ($\text{г}/\text{см}^2$) и Z-критерия для конечностей, туловища, позвоночника в общей выборке, группах с ГМС, ДСТ, контроле и в группах с переломами в анамнезе.

2.2.3. Диагностика гипермобильности суставов

Наличие ГМС и степень ее выраженности определялась по шкале Beighton (1998). Шкала Beighton является классическим тестом, позволяющим определить наличие гипермобильности суставов верхних и нижних конечностей и оценить степень ее выраженности. Данный тест состоит из 5 проб, за каждый из которых присуждается 1 балл. Четыре из пяти проб проводятся для суставов справа и слева, один тест-непарный. Тест считается положительным при сумме баллов 4 и более, максимальное возможное количество баллов по шкале Beighton - 9 баллов.

Тест Beighton (1998) включает в себя следующие пробы:

1. Пассивное разгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца более 90° . При данной пробе ладонь и предплечье прижимаются к ровной плоской поверхности, локоть согнут под углом 90° , исследователь пассивно разгибает 5 пястно-фаланговый сустав.

2. Пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе. При данной пробе руки исследуемого вытянуты вперед и выпрямлены. Исследователь пассивно сгибает 1 палец правой и левой кисти к предплечью.

3. Гиперэкстензия локтевого сустава свыше 10° . При проведении данной пробы исследуемый вытягивает верхние конечности в стороны, ладонями вверх, а исследователь путем гониометрии оценивает угол переразгибания локтевых суставов с обеих сторон.

4. Гиперэкстензия коленного сустава свыше 10° . Исследуемый находится стоя с максимально выпрямленными нижними конечностями. Исследователь путем гониометрии оценивает переразгибание в коленных суставах с обеих сторон.

5. Оценка степени касания ладоней пола при наклоне туловища вперед при фиксированных и выпрямленных коленных суставах. Тест считается положительным при полном соприкосновении ладоней обеих рук с полом.

ГМС легкой степени определялась при сумме баллов 4-5, выраженная – 6-9 баллов.

Полученные результаты вносились в таблицы.

2.2.4. Диагностика дисплазии соединительной ткани

Фенотипические проявления ДСТ оценивались балльно-количественным методом по модифицированной таблице Кадуриной Т.И. (Приложение А). Фенотипические признаки ДСТ ранжировались в зависимости от их диагностической значимости от 1 до 3 баллов.

По 3 балла оценивались такие признаки, как вентральные грыжи, варикозно расширенные вены нижних конечностей, долихостеномелия, деформации грудной клетки. Вентральные грыжи определялись как выпячивания на передней брюшной стенке и паховой области, а также при натуживании в положении лежа на спине с максимально приподнятой головой и верхней половиной туловища. Варикозно расширенные вены диагностировались при осмотре нижних конечностей. Оценка долихостеномелии проводилась с применением специфических индексов: измерение соотношения длины кисти (от шиловидного отростка кисти до ногтевой фаланги 3 пальца) к росту, более 11 %; отношение верхнего сегмента тела к

нижнему $<0,85$; отношение размаха рук к росту больше 1,05 и более. Деформации грудной клетки были диагностированы при наличии воронкообразной или килевидной деформаций.

По 2 балла оценивались такие признаки, как геморрагический синдром, нарушения осанки в виде гиперкифоза, гиперлордоза, плоскостопие, хруст височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), атрофические стрии, гиперэластичность кожи, келоидные рубцы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Геморрагический синдром определялся путем сбора подробного анамнеза и проведения наружного осмотра и пробы щипка, жгута и манжетки. Продольное и поперечное плоскостопие определялось методом плантографии после нанесения красящего раствора на подошвы и расчет индекса Staheli ($>1,15$). Хруст височно-нижнечелюстного сустава оценивали при широком открывании рта, латеральных движениях. Атрофические стрии идентифицировались как многочисленные симметричные полосы атрофичной кожи на внешней поверхности бедер, груди и ягодиц с окраской от розовой до фиолетовой. В ходе дифференциальной диагностики стрий отдельно рассматривались очаговый линейный эластоз, стрии, возникающие после беременности, а также стрии, связанные с болезнью Иценко-Кушинга. Гиперрастяжимость кожи определялась путем безболезненного оттягивания кожи на тыле кисти, в областях локтевых суставов. Келлоидные рубцы определялись как плотные возвышающиеся над поверхностью кожи разрастания соединительной ткани розового цвета. Миопия оценивалась как выраженная при оптической силе линз более -3 диоптрий. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь диагностировалась на основании Монреальской классификацией клинических проявлений ГЭРБ.

По 1 баллу оценивались такие признаки, как хруст суставов, аномалии рефракции (миопия менее -3 диоптрий), артериальная гипотензия при измерении АД трижды механическим тонометром (АД менее 110/70 мм.рт.ст.), патология пародонта оценивалась путем сбора стоматологического анамнеза и совместно со стоматологом-пародонтологом. При сумме баллов от 9 до 14 баллов определялась ДСТ легкой степени, свыше 15 баллов – выраженная ДСТ.

2.2.5. Молекулярно-генетическое исследование

ДНК была выделена из венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Кровь хранилась при температуре 4⁰С не более недели, в качестве антикоагулянта применялся этилендиаминтетраацетат. Выделение ДНК проводилось в следующей последовательности:

1. К 5 мл крови добавляли 30 мл лизирующего буфера (320мМ сахарозы, 1 % тритон X-100, 5мМ MDBP12, 10мМ трис-НСl, рН 7,6) и центрифугировали при 4⁰С и 4000 об./мин. в течение 20 минут.

2. После удаления надосадочной жидкости, добавляли 20 мл лизирующего буфера к осадку и центрифугировали при 4⁰С и 4000 об./мин. 10 мин.

3. К полученному осадку добавляли 800 мкл буфера Soline ЭДТА (25 мМ ЭДТА, рН 8,0 и 75 мМ NaCl), 80 мкл 10 % SDS, 40 мкл протеиназы К (10 мг/мл) и инкубировали при 37⁰С в течение 16 часов.

4. Экстракция ДНК проводилась забуференным фенолом (200 мкл меркаптоэтанола на 50 мл фенола - Трис-НСl, рН 7,8), смесью фенолхлороформа (1:1) и хлороформом (2 мл изоамилового спирта на 48 мл хлороформа) в равных объемах.

5. Выделение ДНК проводили, смешивая лизат и растворитель до образования однородной эмульсии, разделение фаз осуществляли центрифугированием при 5000 об./мин в течение 10 мин и отбирали водную фазу после каждого этапа.

6. ДНК осаждали двумя объемами 96 % этанола. Осадок промывали 70 % этанолом, подсушивали при комнатной температуре, затем растворяли в деионизированной воде и хранили при температуре -20⁰С.

Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Были определены полиморфные варианты генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани (*VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *BMP5*, *TRPM6*, *ADAMTS5*) методом Real-time PCR с применением технологии TaqMan с использованием амплификатора Thermal Cycler (Applied Biosystems, рег. номер МЗ РФ № 2004/75). Данная технология ПЦР в реальном времени использует

флуоресцентно меченные олигонуклеотидные зонды для детекции ДНК в процессе её амплификации и позволяет провести полный анализ пробы в течение 50-100 мин. Данные об исследуемых генах и их локусах представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Характеристики полиморфных вариантов исследованных генов

№	Локус	Ген	Хромосомная локализация
1	<i>rs226794</i>	<i>ADAMTS5</i>	Миссенс-вариант
2	<i>rs9978597</i>		3'- регион гена, сайт связывания микроРНК
3	<i>rs2830585</i>		миссенс-вариант
4	<i>rs229077</i>		3'- регион гена, сайт связывания микроРНК
5	<i>rs229069</i>		3'- регион гена, сайт связывания микроРНК
6	<i>rs11540149</i>	<i>VDR</i>	3'- регион гена, сайт связывания микроРНК
7	<i>rs1470527</i>	<i>BMP5</i>	Интронный вариант
8	<i>rs3734444</i>		Экзон, синонимичная замена
9	<i>rs2268578</i>	<i>LUM</i>	Интронный вариант
10	<i>rs3759222</i>		2КВ выше гена <i>LUM</i> (Upstream Variant)
11	<i>rs3130342</i>	<i>TNXB</i>	5'-фланкирующая область гена
12	<i>rs3824347</i>	<i>TRPM6</i>	Интронный вариант
13	<i>rs11144134</i>		Интронный вариант
14	<i>rs73611720</i>	<i>GDF5</i>	3'- регион гена, сайт связывания микроРНК

Был проведен поиск ассоциаций аллелей и генотипов полиморфных вариантов локусов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, с ГМС, фенотипическими проявлениями ДСТ и МПКТ, количественным составом тела. Расчет показателя D' , используемого для оценки неравновесия по сцеплению каждой пары полиморфных локусов, а также определение частот гаплотипов и

тестирование различий в распределении частот гаплотипов в группах больных и контроля осуществлялся с помощью программы Haploview 4.2.

2.2.6. Статистическая обработка данных

Размер выборки определен на основании анализа мощности теста с применением калькуляторов <http://osse.bii.a-star.edu.sg/calculation2.php> и <http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/gpc/cc2.html>.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением методов вариационной и описательной статистики с использованием пакетов Microsoft Excel 7.0, Statistica 12, среды R-Studio. Базы данных были созданы с применением редактора электронных таблиц Microsoft Excel 7.0. На предварительном этапе была проведена оценка нормальности распределения с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Межгрупповое сравнение полученных данных было проведено с учетом объема выборки и распределения данных с применением параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических критериев (U-критерий Манна-Уитни, χ^2 , критерий Краскелла-Уоллиса). Поправка на множественность сравнений проводилась с применением метода Бенджамини-Хохберга (FDR). Размер эффекта оценивался в значениях показателя отношения шансов Odds ratio (OR). Был проведен логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривой. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня значимости, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$; где p – уровень значимости критерия. Для проведения кластерного анализа использовалась среда R Studio, алгоритм k-medoids (Kaufman, Rousseeuw, 1990) выполнялся с использованием функции «*ram*» в R, библиотеки «*cluster*», «*tidyverse*», «*factoextra*» и «*NbClust*», для валидации «*clValid*». Для создания кластеров использовалась статистика Хопкинса для оценки случайности распределения данных. Этапы проведения кластерного анализа включают в себя:

1. Расчет матрицы расстояний, позволяющий определить сходств и несходство между точками наблюдений
2. Выбор оптимального алгоритма кластеризации

3. Определение оптимального количества кластеров
4. Описательная статистика полученных кластеров, определение его клинической значимости
5. Валидация полученных результатов

Кластеризация k-medoids назначает группы набору данных на основе расстояния до назначенной центральной точки данных кластера. Для начала эти медоиды назначаются случайным образом, и алгоритм выполняет итерацию по выбору центроидов данных и группировок кластеров до тех пор, пока расстояние от центроида не будет минимизировано до всех остальных точек данных в кластере. Кластеризация k-medoids более надежна при наличии выбросов, чем другие алгоритмы кластеризации на основе центроидов, такие как k-means, поскольку выбранный центроид является наблюдаемой точкой данных. Подход k-medoids выбран потому, что он может быть более устойчивым к шуму и выбросам, поскольку в качестве опорной точки каждого кластера используется центр кластера вместо среднего значения точек в кластере. Мы использовали среднюю ширину «силуэта» в качестве меры и метод «локтя» в качестве критерия для определения оптимального количества кластеров.

Следующим этапом была проведена оценка качества кластеризации путем внутренней и внешней валидации. Внутренняя валидация проводилась с применением пакета «clValid», был проведен расчет индекса Данна, а также был оценен параметр «ширина силуэта». Индекс Данна рассчитывался в несколько этапов. Для каждого кластера был вычислено расстояние между каждым объектом в кластере и объектами в других кластерах, найден минимум парного расстояния в качестве межкластерного разделения (min.separation). Далее было рассчитано расстояние между объектами в одном кластере, максимальное внутрикластерное расстояние (т.е. максимальный диаметр) принималось в качестве внутрикластерной компактности Индекс Данна (D). Также с целью валидации была проведена оценка ширины силуэта для каждого кластера и общей средней ширины силуэта.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Оценка клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата

Была проведена оценка наличия, интенсивности и частоты болевого синдрома в позвоночнике и в суставах в сформированных группах. При анализе интенсивности и частоты болевого синдрома в группах с ГМС, ДСТ и контроля было обнаружено преобладание частоты болевого синдрома в месяц и в неделю в суставах и позвоночнике как в группах с ГМС, так и с ДСТ, но различия не достигли уровня статистической значимости. Частота и интенсивность болевого синдрома как в позвоночнике, так и в суставах в группе ДСТ превышали таковые в группе контроля. Интенсивность болей в позвоночнике значимо была более выражена в группе с ДСТ ($p = 0,046$). Обследуемые из группы ДСТ чаще отмечали болевой синдром в позвоночнике в неделю, однако статистической значимости различий достигнуто не было. Результаты представлены в Таблице 6.

Также была проведена оценка болевого синдрома относительно Z-критерия. Учитывая отсутствие общепринятой нормы значений Z-критерия для молодых лиц, был проведен логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривой для определения порогового значения, при котором возникает болевой синдром в суставах и позвоночнике (Рисунок 2).

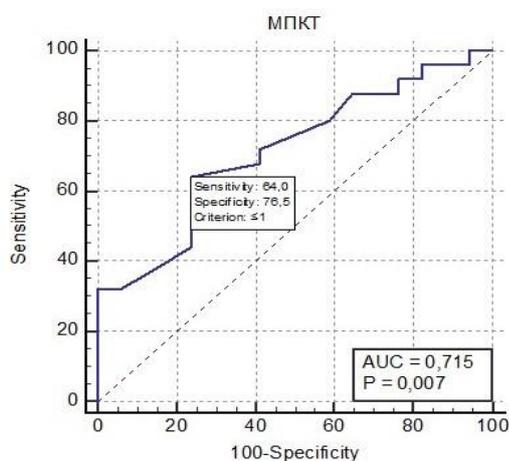


Рисунок 2 – Исследование порогового значения Z-критерия методом ROC-анализа

По результатам анализа точкой отсечения для Z-критерия определено значение, равное 1,0; далее проводилось исследование относительно полученного

результата. Все обследуемые были разделены на две группы: в первую вошли мужчины и женщины со значением Z-критерия по данным денситометрии $Z < 1,0$ ($N = 27$), во вторую $Z > 1,0$ ($N = 32$). Снижение МПКТ $Z < 1,0$ было ассоциировано с болевым синдромом в позвоночнике. При оценке интенсивности и частоты болевого синдрома в группе с более низкими значениями МПКТ обследуемые чаще отмечали наличие болей в позвоночнике в течение недели ($p = 0,015$) и более выраженную интенсивность болей в позвоночнике ($p = 0,021$) по шкале ВАШ (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты оценки болевого синдрома в исследованных группах

Группа(N)	ЧСН (кол-во раз)	ЧПН (кол-во раз)	ИС (балл ВАШ)	ИП (балл ВАШ)
ГМС+ (28)	1,07±0,29	1,61±0,36	1,61±0,39	2,57±0,48
ГМС– (57)	0,72±0,15	1,61±0,27	1,79±0,32	2,68±0,35
p	0,490	0,700	0,931	0,991
ДСТ+ (40)	1,05±0,21	1,95±0,31	2,15±0,36	3,20±0,39
ДСТ– (43)	0,64±0,18	1,31±0,29	1,36±0,32	2,16±0,39
p	0,181	0,064	0,120	0,046
$Z < 1,0$ (27)	1,12±0,30	2,35±0,40	2,04±0,49	3,85±0,49
$Z > 1,0$ (32)	0,72±0,23	1,25±0,37	1,59±0,41	2,25±0,49
p	0,401	0,015	0,401	0,021
ИМТ<18,5 (69)	0,67±0,33	1,53±0,51	1,33±0,51	2,93±0,69
ИМТ>18,5 (71)	0,88±0,15	1,62±0,24	1,81±0,27	2,59±0,31
p	0,440	0,560	0,761	0,650

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), кол-во – количество раз, ЧСН- частота болей в суставах в неделю, ЧПН-частота болей в позвоночнике в неделю, ИС-интенсивность боли в суставах), ИП-интенсивность боли в позвоночнике

Наличие боли в позвоночнике в течение 1 месяца чаще отмечали в группе с уровнем Z-критерия $< 1,0$ ($p = 0,001$). Снижение $Z < 1,0$ не ассоциировалось с болевым синдромом в суставах. Результаты представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Результаты оценки болевого синдрома в исследованных группах

Группа, (N)	БС 1мес.	БП 1 мес.
ГМС+ (28)	14(0,50)	17(0,61)
ГМС– (57)	22(0,39)	30(0,53)
p	0,441	0,641
ДСТ+ (40)	21(0,53)	26(0,65)
ДСТ– (43)	15(0,35)	21(0,49)
p	0,161	0,201
Z < 1,0 (27)	11(0,41)	21(0,78)
Z > 1,0 (32)	13(0,41)	13(0,40)
p	0,791	0,001
ИМТ<18,5 (69)	4(0,27)	8(0,53)
ИМТ>18,5 (71)	31(0,45)	21(0,30)
p	0,310	0,160

Примечание: Категориальные данные представлены в виде количества случаев, в процентах, БС 1 мес. – наличие болей в суставах за последний месяц, БП 1 мес. – наличие болей в позвоночнике за последний месяц

Далее был проведен анализ влияния ИМТ на болевой синдром в суставах и позвоночнике у лиц с ИМТ>18,5 и ИМТ <18,5. В среднем частота болей в суставах и позвоночнике в неделю и в месяц преобладали в группе ИМТ>18,5, как и интенсивность болей в суставах, однако различия в группах не достигли статистической значимости.

Помимо болевого синдрома, у ряда обследованных в анамнезе были выявлены переломы при минимальной травме, которые идентифицировались как переломы при падении с высоты собственного роста и/или незначительной физической нагрузки, после чего были сформированы группы с переломами (N = 14) и контроль (N = 40). Для выявления факторов риска развития данной патологии все обследуемые были проанкетированы на предмет наличия факторов риска развития остеопении, таких как образ жизни, физическая активность, пищевые

привычки, прием препаратов кальция. Однако значимых ассоциаций с переломами относительно группы контроля выявлено не было.

Далее был проведен поиск ассоциации наличия переломов в анамнезе со снижением МПКТ как в абсолютных значениях, так и в значениях Z-критерия. При анализе распределения МПКТ также обращает на себя внимание, что в группе с переломами отмечались более высокие значения Z-критерия, тем не менее при сравнении абсолютных значений МПКТ различных локализаций данные были сопоставимы, значимых различий обнаружено не было (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение МПКТ в группах с переломами и контрольной группе

Группы	Руки, г/см ²	Ноги, г/см ²	Туловище, г/см ²	Позвоноч ник, г/см ²	Общая, г/см ²	Z
Перелом+ (N = 14)	0,82±0,03	1,17±0,04	0,93±0,02	1,04±0,04	1,15±0,0 3	1,40±0,2 1
Перелом- (N = 40)	0,85±0,01	1,12±0,04	0,98±0,02	1,05±0,02	1,16±0,0 1	0,90±0,1 2

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (M±SD)

Следующим этапом была проведена оценка уровней Z-критерия, ГМС и ДСТ, отношения массы жировой ткани туловища к массе жира конечностей (TAR) и ног (TLR) в качестве предикторов переломов при минимальной травме у обследованных лиц. ГМС встречалась чаще в группе переломов относительно контроля (36% и 28%), как и ДСТ (64% и 40%), однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,064$ и $p = 0,071$) и имели характер тенденции. Также не было выявлено ассоциаций наличия переломов с более низкими значениями Z-критерия, ИМТ и отношением массы жировой ткани туловища к массе жира конечностей (TAR) и ног (TLR), результаты представлены в Таблице 9. Соотношение туловищного и периферического жира является параметром относительного количества висцеральной жировой ткани и служит индексом, не зависящим от веса, и может предоставить дополнительную информацию при

оценке рисков переломов при минимальной травме. Соотношение массы жировой ткани туловища и аппендикулярного (сумма массы жировой ткани верхних и нижних конечностей) жира рассчитывались как масса жира туловища, разделенная на аппендикулярную массу жира (TAR), а соотношение жира туловища и ног (TLR) как масса жира туловища, разделенная на массу жира ног.

Таблица 9 – Характеристика распределения потенциальных предикторов в группах с переломами и контроле

Группа	ИМТ, кг/м ²	TAR	TLR
Перелом+(N = 14)	20,59 ± 0,67	0,85 ± 0,04	1,13 ± 0,05
Перелом-(N = 40)	21,53 ± 0,36	0,97 ± 0,09	1,29 ± 0,12

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (M±SD), TAR-отношение массы жира туловища и конечностей, TLR-отношение массы жира и ног

Следующим этапом был проведен анализ влияния композитного состава тела на наличие переломов в анамнезе. ИМТ в обеих группах значимо не различался и составил в группе с переломами 20,59 кг/м², а в группе контроля 21,53 кг/м² соответственно. В группе с переломами в анамнезе тощая масса конечностей, туловища преобладала над жировой массой как в абсолютных значениях (35,86 кг против 15,66 кг), так и в процентах (70,16 против 29,84, соответственно).

В группе контроля также преобладала тощая масса над жировой. Однако при сопоставимом ИМТ в группе с переломами в сравнении с группой контроля отмечалось меньшее количество жировой ткани как в абсолютных значениях, так и в процентах, главным образом, за счет массы жировой ткани туловища. Результаты представлены в Таблице 10. Также обращает на себя внимание преобладание тощей массы в группе с переломами, но только в процентном отношении (70,2 % против 65,4 %), данные различия достигли уровня статистической значимости (Рисунок 3).

Таблица 10 – Анализ количественного состава тела в группах с переломами и контрольной группе

	Группа	Общая (кг)	Руки (кг)	Ноги (кг)	Туловище (кг)	%
ЖМ	Перелом+ (N = 14)	15,66±1,74	1,90±0,02	6,15±0,66	6,93±0,89	29,84±1,75
	Перелом- (N = 40)	20,10±0,76	2,43±0,12	7,80±0,36	9,16±0,38	34,57±0,86
	p	0,013	0,450	0,360	0,014	0,016
ТМ	Перелом+ (N = 14)	35,86±2,20	4,02±0,36	12,06±0,78	17,11±0,78	70,16±1,75
	Перелом- (N = 40)	37,08±0,89	4,06±0,19	12,77±0,33	18,23±0,43	65,43±0,86
	p	0,541	0,440	0,560	0,430	0,015

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), ЖМ-жировая масса, ТМ-тощая масса

Переломы в анамнезе были ассоциированы с меньшим количеством жировой массы туловища ($6,93 \pm 0,89$ кг против $9,16 \pm 0,38$ кг).

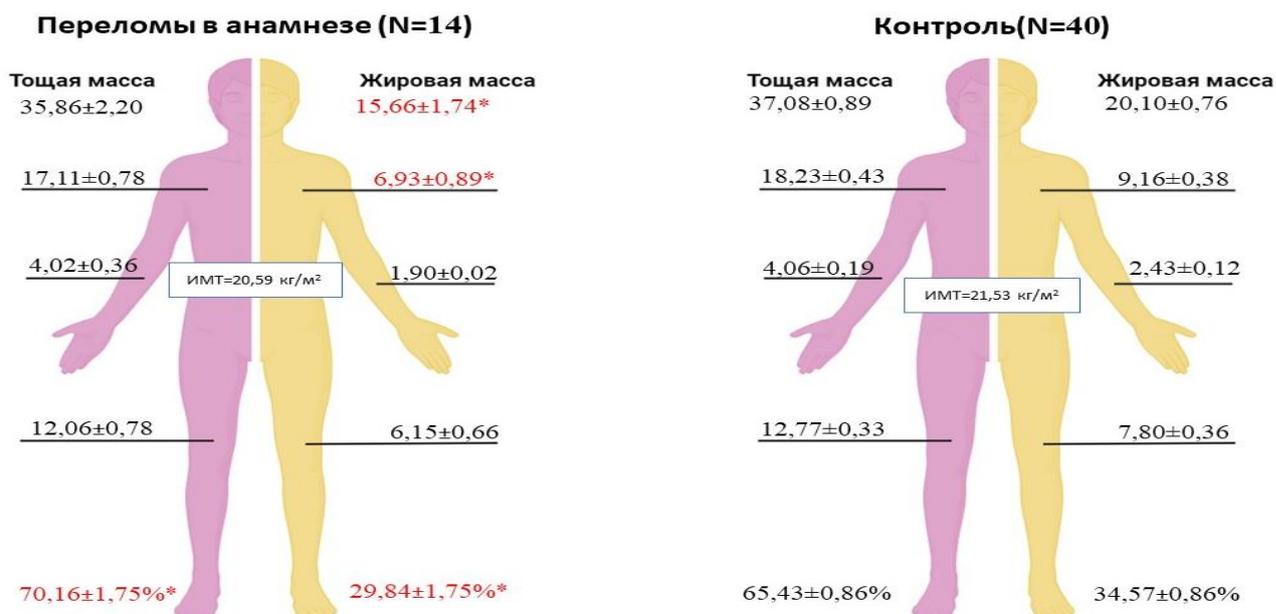


Рисунок 3 – Композитный состав тела в группах с переломами в анамнезе и в контрольной группе контроле (в кг) и в % отношении, *- $p < 0,05$

Такими образом, ИМТ не ассоциировался с переломами у молодых мужчин и женщин, но перераспределение композитного состава тела в сторону преобладания тощей массы и снижения значений жировой массы как в абсолютных значениях, так и в процентном отношении при нормальном ИМТ могут ассоциироваться с риском переломов при минимальной травме у молодых лиц.

Заключение. Была выявлена большая интенсивность болей в позвоночнике в группе ДСТ ($p = 0,046$). Пороговое значение Z -критерия для обследованных с болевом синдромом в спине составило 1,0; в группе с уровнем Z критерия менее 1, обнаружено преобладание наличия боли ($p = 0,001$) в позвоночнике в месяц, чаще проявление боли в течение недели ($p = 0,015$) и более выраженную интенсивность болей в позвоночнике ($p = 0,021$) по шкале ВАШ. Были выявлены переломы при минимальной травме у лиц с нормальными значениями МПКТ. В группе с переломами тощая масса конечностей, туловища преобладала над жировой массой. При сопоставимом ИМТ в группе с переломами отмечалось меньшее количество жировой ткани по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о потенциальной роли жировой ткани в формировании прочностных характеристик кости у лиц с нормальным ИМТ и МПКТ. Перераспределение композитного состава тела в сторону преобладания тощей массы и снижения значений жировой массы как в абсолютных значениях, так и в процентном отношении при нормальном ИМТ могут выступать предиктором переломов при минимальной травме у молодых лиц.

3.2. Исследование минеральной плотности костной ткани

С целью анализа минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах была проведена рентгеновская денситометрия с расчетом абсолютных значений МПКТ и Z -критерия, а для расчета композитного состава тела - в режиме Total body (все тело). Оценка минеральной плотности костной ткани у молодых представляет интерес, так как референтных значений МПКТ, а также их «нормальных» максимальных (пиковых) значений в литературе практически не описывается. Пиковая костная масса (ПКМ) – количество костной ткани, которое сформировано к моменту стабильного скелетного состояния в молодом возрасте.

На сегодняшний день не существует установленных нормативов, как и универсальных данных о возрасте ее наступления. При этом уровень пиковой костной массы в молодом возрасте является важным предиктором возникновения первичного остеопороза. Для анализа МПКТ и поиска предикторов недобора ПКМ у молодых лиц была проведена рентгеновская денситометрия на общей выборке.

Средние значения МПКТ у мужчин превосходили таковые у женщин, так как мужчины, как правило, имеют более массивный скелет. Наибольшие различия в МПКТ были обнаружены для МПКТ туловища ($0,80 \pm 0,01$ против $1,09 \pm 0,06$ г/см²) и нижних конечностей ($1,04 \pm 0,03$ против $1,21 \pm 0,04$ г/см²), однако статистической значимости достигнуто не было. Общая МПКТ в абсолютных значениях составила $1,16 \pm 0,01$ г/см², для мужчин – $1,30 \pm 0,03$ г/см² с максимальным значением 1,40 и минимальным 1,20 г/см², для женщин – $1,15 \pm 0,01$ и максимальным 1,46 и минимальным 0,99 г/см². Распределение абсолютных значений МПКТ относительно частей тела у мужчин и женщин представлены на Рисунке 4. Значения общей МПКТ для молодых мужчин и женщин может соответствовать ПКМ.

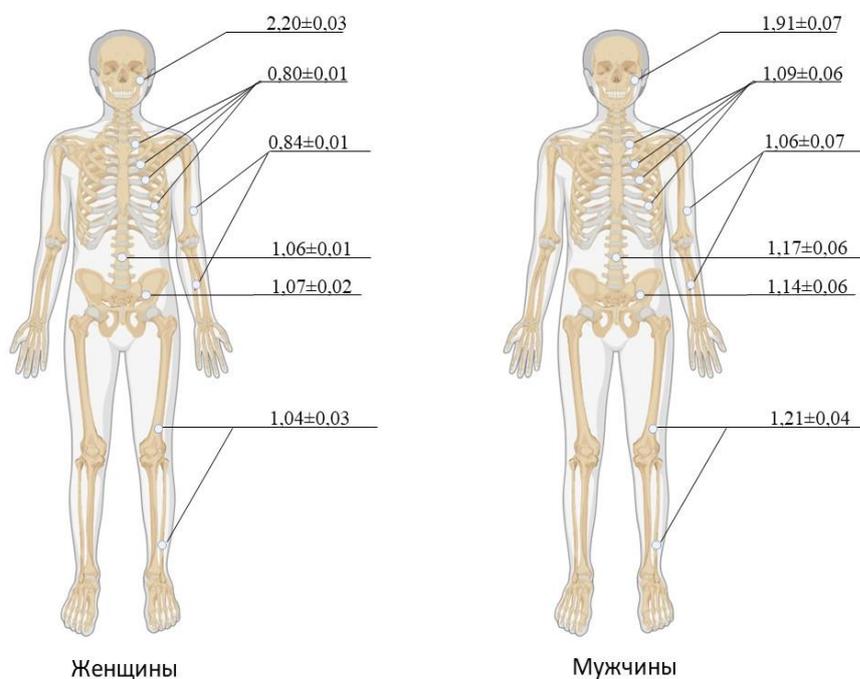


Рисунок 4 – Распределение значений МПКТ у мужчин и женщин

Далее, чтобы оценить влияние ГМС, ДСТ на МПКТ и, соответственно, на ПКМ, было проведено сравнение абсолютных значений МПКТ конечностей,

туловища и позвоночника в группах ГМС, ДСТ и контроля. Результаты представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Анализ значений МПКТ в исследованных группах

Группа (N)	Руки, г/см ²	Ноги, г/см ²	Туловище г/см ²	Позвоночник г/см ²	Z	Общая МПКТ, г/см ²
Общая выборка	0,86±0,01	1,15±0,02	0,98±0,01	1,07±0,02	1,05±0,10	1,16±0,01
ГМС+ (N = 17)	0,86±0,02	1,19±0,03	0,96±0,02	1,07±0,03	1,23±0,19	1,17±0,02
ГМС- (N = 41)	0,86±0,02	1,13±0,03	0,98±0,02	1,07±0,02	0,98±0,13	1,16±0,01
p	0,481	0,301	0,591	0,940	0,601	0,921
ДСТ+ (N = 27)	0,87±0,03	1,14±0,04	0,95±0,02	1,07±0,03	1,20±0,18	1,16±0,02
ДСТ- (N = 30)	0,86±0,01	1,16±0,02	1,00±0,02	1,07±0,02	1,18±0,21	1,17±0,02
p	0,651	0,630	0,110	0,801	0,801	0,820
ИМТ <18,5 (N = 9)	0,80±0,10	1,14±0,03	0,94±0,02	1,04±0,02	1,27±0,22	1,13±0,02
ИМТ >18,5 (N = 52)	0,87±0,02	1,15±0,03	0,98±0,02	1,07±0,02	1,01±0,11	1,17±0,01
p	0,871	0,901	0,760	0,911	0,650	0,870

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (M±SD)

Данные оказались сопоставимыми, не было обнаружено достоверных различий. В общей выборке, ГМС, ДСТ и контролях наибольшие значения МПКТ отмечались для нижних конечностей и позвоночника, наименьшие в верхних

конечностях. Значения общей МПКТ в группах были сопоставимы. Обращает на себя внимание, что значения Z-критерия были выше в группах ГМС и ДСТ в сравнении с контролем, но статистической значимости достигнуто не было.

Заключение. При оценке МПКТ на общей выборке с разделением групп по полу средние значения МПКТ у мужчин превосходили значения женщин. Наибольшие различия в МПКТ были обнаружены для МПКТ туловища и нижних конечностей, однако статистической значимости достигнуто не было. При анализе МПКТ на общей выборке без учета пола наибольшие значения отмечались в нижних конечностях и тазе, наименьшие – в верхних конечностях, а общая МПКТ в абсолютных значениях составила $1,16 \pm 0,01$ г/см². Общая МПКТ в абсолютных значениях для мужчин составила $1,30 \pm 0,03$ г/см², для женщин $1,15 \pm 0,01$ г/см². Значение общей МПКТ для молодых мужчин и женщин может соответствовать пиковым значениям костной массы. Не было выявлено статистически значимых различий в значениях МПКТ в абсолютных значениях и Z-критерия в группах с ГМС, ДСТ и контрольных группах.

3.3. Исследование количественного состава тела

Был проведен анализ количественного состава тела, а именно тощей и жировой массы, а также ИМТ в группах ГМС, ДСТ и контроля. Количественный состав тела в исследуемых группах статистически значимо не различался. При разделении обследуемых на группы относительно ИМТ ($<18,5$ и $>18,5$ кг/м²) обращает на себя внимание снижение процентного отношения жировой массы с $34,12 \pm 0,72$ % до $27,47 \pm 1,54$ % и соответствующий ему прирост процентного отношения тощей массы с $65,87 \pm 0,72$ % до $72,53 \pm 1,54$ % у лиц с ИМТ $<18,5$ кг/м², различия достигли статистически значимого различия ($p < 0,001$). Снижение ИМТ происходит не только за счет изменения количества жировой и тощей масс, но и за счет их перераспределения, т.е. изменения композиционного состава тела. Снижение массы жировой ткани в абсолютных значениях главным образом происходит за счет нижних конечностей и туловища, различия достигли уровня статистической значимости ($p < 0,001$ и $p < 0,0001$, соответственно), кроме того, в

группе с низким ИМТ масса жировой ткани ниже как в процентах, так и абсолютных значениях. Результаты приведены в Таблице 12.

В то же время в группе со сниженным ИМТ тощая масса преобладает только в процентах в сравнении с контролем (72,53 % против 65,87 %). У обследуемых с низким ИМТ была обнаружена также сниженная тощая масса, главным образом счет нижних конечностей ($p = 0,002$) и туловища ($p = 0,015$).

Таблица 12 – Анализ распределения жировой массы в исследованных группах

Группа	ЖМ общая, (кг)	Руки, (кг)	Ноги, (кг)	Туловище, (кг)	ЖМ, (%)
Общая выборка	19,09±0,65	2,32±0,10	7,47±0,27	8,88±0,42	33,11±0,71
ИМТ <18,5 (N = 8)	12,15±0,86	2,05±0,44	5,06±0,29	4,90±0,46	26,64±1,272
ИМТ >18,5 (N = 52)	20,24±0,62	2,34±0,09	7,86±0,29	9,55±0,43	34,12±0,71
p	< 0,001	0,319	< 0,001	< 0,0001	< 0,001
ГМС+ (N = 17)	19,34±1,23	2,34±0,18	7,71±0,48	8,62±0,63	33,33±1,39
ГМС- (N = 43)	18,98±0,79	2,31±0,12	7,35±0,34	8,99±0,55	33,01±0,85
p	0,211	0,431	0,360	0,611	0,880
ДСТ+ (N = 30)	19,14±1,11	2,35±0,16	7,62±0,49	9,10±0,79	32,86±1,19
ДСТ- (N = 30)	18,72±0,77	2,27±0,13	7,20±0,29	8,55±0,42	33,18±0,88
p	0,480	0,121	0,770	0,421	0,540

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), ЖМ – жировая масса

При анализе распределения композитного состава тела относительно ДСТ и ГМС статистически значимых различий обнаружено не было. Результаты представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Анализ распределения тощей массы в исследованных группах

Группа	ТМ Общая, (кг)	Руки, (кг)	Ноги, (кг)	Туловище, (кг)	ТМ (%),
Общая выборка	38,02±0,72	4,00±0,14	12,87±0,27	18,33±0,34	66,89±0,71
ИМТ<18,5 (N = 8)	33,34±1,45	3,67±0,19	10,95±0,43	16,39±0,83	72,53±1,38
ИМТ>18,5 (N = 52)	38,86±0,75	4,06±0,16	13,21±0,28	18,68±0,35	65,87±0,71
p	0,005	0,314	0,002	0,015	<0,001
ГМС+ (N = 17)	38,07±1,28	4,15±0,27	12,66±0,48	18,55±0,57	66,66±1,39
ГМС- (N = 43)	37,99±0,90	3,92±0,15	12,95±0,33	18,23±0,43	66,98±0,85
p	0,321	0,281	0,820	0,810	0,551
ДСТ+ (N = 30)	38,30±1,17	4,03±0,20	12,95±0,43	18,41±0,56	67,14±1,19
ДСТ- (N = 30)	37,69±0,93	3,90±0,20	12,84±0,35	18,31±0,44	66,97±0,88
p	0,431	0,232	0,121	0,920	0,991

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (M±SD), ОБ –общая выборка, ТМ – тощая масса

Заключение. По результатам исследования количественного состава тела в группах с ГМС и ДСТ не было выявлено статистически значимых различий относительно групп контроля. Количественный состав тела в исследуемых группах достоверно не отличался. При разделении обследуемых на группы относительно ИМТ (менее 18,5 кг/м² и более 18,5 кг/м²) отмечено статистически значимое

снижение процентного отношения жировой массы и соответствующий ему прирост процентного отношения тощей массы у лиц с ИМТ < 18,5 кг/м². При анализе состава тела в группе со значением Z-критерия менее 1,0 выявлена тенденция к преобладанию жировой ткани в абсолютных значениях и в процентах.

3.4. Исследование частоты встречаемости фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов

Была проведена оценка наличия фенотипических признаков ДСТ у лиц с гипермобильностью суставов различной степени выраженности, при этом ГМС легкой степени была выявлена у 80 (30,5 %), а выраженная у 74 (28,2 %) обследуемых.

Обращает на себя внимание преобладание фенотипических признаков ДСТ, поражающих опорно-двигательный аппарат в группе ГМС в сравнении с контролем. Так в группе ГМС чаще отмечались хруст в суставах (80,77 %, $p = 0,009$), гиперкифоз/гиперлордоз (45,51 %, $p = 0,003$) и долихостеномелия (12,82 %, $p = 0,010$). Также в группе ГМС чаще встречались такие признаки ДСТ как индекс массы тела <18,5 кг/м² (76,92 %, $p < 0,001$), опущения внутренних органов (14,74 %, $p = 0,038$), гиперэластичность кожи (42,95 %, $p < 0,001$), миопия тяжелой степени (28,90 %, $p < 0,00001$), гипотензия (50,00 %, $p < 0,0001$), ГЭРБ (29,49 %, $p = 0,021$). В тоже время, в группе пациентов с ГМС чаще обнаруживались плоскостопие (36,54 %), варикозное расширение вен нижних конечностей (25,64 %), келоидные рубцы (35,26 %), стрии (35,26 %), однако различия не достигли уровня статистической значимости.

При сравнении исследуемых групп среди лиц с ГМС реже всего встречались пролапс митрального клапана (10,26 %), деформации грудной клетки (4,49 %), грыжевая болезнь (5,77 %). В группе контроля редко встречались такие фенотипические признаки как деформация желчного пузыря (6,67 %), деформации грудной клетки (0,95 %), грыжевая болезнь (1,90 %). Результаты представлены в Таблице 14. После разделения группы ГМС с учетом выраженности гипермобильности суставов была проведена повторная оценка частоты встречаемости фенотипических признаков ДСТ.

Таблица 14 – Анализ частоты встречаемости фенотипических признаков ДСТ в группах ГМС и контроля

Признак	ГМС+, N (%)	ГМС-, N (%)
Индекс массы тела <18,5 кг/м ²	120 (76,92)	43 (40,95)
	p < 0,001 OR = 4,81 (95% CI 2,81-8,24)	
Гиперэластичность кожи	67 (42,95)	8 (7,62)
	p < 0,001 OR = 9,13 (95% CI 4,15-20,06)	
Келоидные рубцы	55 (35,26)	31 (29,52)
Стрии	55 (35,26)	28 (26,67)
Геморрагические проявления	47 (30,13)	25 (23,81)
Грыжевая болезнь	9 (5,77)	2 (1,90)
Птозы внутренних органов	23 (14,74)	6 (5,71)
	p = 0,038 OR = 2,85 (95% CI 1,12-7,27)	
Хруст ВНЧС	44 (28,21)	28 (26,67)
Парадонтит	42 (26,92)	21 (20,00)
Долихостеномелия	20 (12,82)	3 (2,86)
	p = 0,010 OR = 5,00 (95% CI 1,47-17,28)	
Гиперкифоз/гиперлордоз	71 (45,51)	28 (26,67)
	p = 0,003 OR = 2,33 (95% CI 1,36-3,97)	
Деформация грудной клетки	7 (4,49)	1 (0,95)
Плоскостопие	57 (36,54)	27 (25,71)
Вальгусная установка стоп	23 (14,74)	11 (10,48)
Хруст в суставах	126 (80,77)	69 (65,71)
	p = 0,009 OR = 2,19 (95% CI 1,24-3,86)	
Пролапс митрального клапана	16 (10,26)	18 (17,14)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	40 (25,64)	19 (18,10)
Миопия легкой степени	68 (53,1)	59 (44,36)

Продолжение таблицы 14

Признак	ГМС+, N (%)	ГМС-, N (%)
Миопия тяжелой степени	37 (28,90)	9 (6,77)
	p < 0,00001 OR = 5,60 (95% CI 2,58-12,18)	
Деформация желчного пузыря	21 (13,46)	7 (6,67)
ГЭРБ	46 (29,49)	17 (16,19)
	p = 0,021 OR = 2,16 (95% CI 1,16-4,04)	
Гипотензия	78 (50,00)	27 (25,71)
	p < 0,0001 OR = 2,89 (95% CI 1,69-4,95)	

Примечание: Категориальные данные представлены в виде количества случаев, в процентах и 95% CI

Фенотипические признаки ДСТ встречались в обеих группах практически с одинаковой частотой. Значимые различия были обнаружены только для келоидных рубцов, которые чаще встречались среди обследуемых с выраженной ГМС (p = 0,021), результаты представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Анализ частоты встречаемости фенотипических признаков ДСТ в группах ГМС различной степени тяжести.

Признаки ДСТ	ГМС легкая, N (%)	ГМС выраженная, N (%)
Индекс массы тела <18,5 кг/м ²	58 (74,36)	65 (80,25)
Эластичность кожи	29 (37,18)	39 (48,15)
Келоидные рубцы	20 (25,64)	36 (44,44)
	p = 0,021 OR = 2,32 (95% CI 1,86-4,54)	
Стрии	30 (38,46)	28 (34,57)
Геморрагические проявления	25 (32,05)	20 (24,69)
Грыжевая болезнь	5 (6,41)	4 (4,94)
Птозы	8 (10,26)	14 (17,28)
Хруст ВНЧС	20 (25,64)	23 (28,40)
Парадонтит	23 (29,49)	19 (23,46)
Долихостеномиелия	8 (10,26)	12 (14,81)

Продолжение таблицы 15

Признаки ДСТ	ГМС легкая, N (%)	ГМС выраженная, N (%)
Кифоз/лордоз	36 (46,15)	39 (48,15)
Деформация грудной клетки	4 (5,13)	3 (3,70)
Плоскостопие	25 (32,05)	32 (39,51)
Вальгусная установка стоп	13 (16,67)	9 (11,11)
Хруст в суставах	56 (71,79)	69 (85,19)
Пролапс митрального клапана	9 (11,54)	9 (11,11)
Варикозное расширение вен	18 (23,08)	23 (28,40)
Миопия легкой степени	28 (35,90)	22 (27,16)
Миопия тяжелой степени	15 (19,23)	21 (25,93)
Деформация желчного пузыря	12 (15,38)	11 (13,58)
ГЭРБ	19 (24,36)	27 (33,33)
Гипотензия	36 (46,15)	41 (50,62)

Примечание: Категориальные данные представлены в виде количества случаев, в процентах и 95% CI

Таким образом, выраженная ГМС ассоциировалась только с наличием келоидных рубцов.

Заключение. Наиболее часто в группе ГМС встречались признаки ДСТ, ассоциированные с опорно-двигательным аппаратом, такие как гиперкифозы, гиперлордозы, долихостеномелия, хруст в суставах; внутренние органы – ГЭРБ, птозы, миопия тяжелой степени. Также ГМС была ассоциирована с гипотензией и низким индексом массы тела, гиперэластичностью кожи. ГМС тяжелой степени ассоциировалась с наличием келоидных рубцов, что может быть обусловлено присутствием в данной группе пациентов с мягкими клиническими фенотипами синдрома Элерса-Данло.

3.5. Поиск молекулярных маркеров гипермобильности суставов, дисплазии соединительной ткани, минеральной плотности костной ткани и количественного состава тела

Был осуществлен поиск ассоциаций аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани с ГМС и ДСТ в изолированном и в сочетанном состоянии. В исследование были включены локусы таких генов, как *BMP5*, который кодирует костный морфогенетический белок, способный индуцировать развитие костей и хрящей, *LUM* – ген белка люмикана, который связывает фибриллы коллагена, регулирует межфибрилярные расстояния, *TRPM6* – ген канала магния – важного компонента обмена соединительной ткани, *VDR* – ген рецептора витамина Д, *GDF5* – ген фактора роста/дифференцировки 5 (фактор роста костей и хрящей), *TNXB* – белок тенасцин В, который опосредует взаимодействие между клетками и внеклеточным матриксом соединительной ткани, *ADAMTS5* – фермент из семейства металлопротеиназ, разрушающий внеклеточный матрикс соединительной ткани.

На первом этапе был проведен анализ равновесия Харди-Вайнберга для данных полиморфных вариантов. Равновесие Харди-Вайнберга поддерживалось для локусов *rs226794*, *rs2830585*, *rs229069*. Также было обнаружено неравновесие по сцеплению локусов *rs2268578* и *rs3759222* гена *LUM* ($D' > 0.660$), сформировавших единый гаплотипический блок. Результаты анализа равновесия Харди-Вайнберга представлены в Таблице 16.

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов показал ряд значимых ассоциаций локусов гена *ADAMTS5* (Таблица 17). Так ГМС ассоциировалась с генотипом GG локуса *rs226794* ($p^{\text{FDR}} = 0,046$). Было замечено, что у пациентов с ГМС наблюдается увеличение частоты встречаемости аллеля G ($p = 0,029$; $p^{\text{FDR}} 0,461$). В то же время, у пациентов с ГМС и ДСТ наблюдается преобладание генотипа GG, однако эти различия не сохранили статистической значимости после проверки на множественность сравнений ($p = 0,039$; $p^{\text{FDR}} = 0,546$).

Таблица 16 – Характеристики исследуемых локусов генов

№	Локус	Ген	H_{pred}	H_{obs}	HW_{pval}	MAF
1	<i>rs11540149</i>	<i>VDR</i>	0,203	0,215	0,9175	0,115
2	<i>rs1470527</i>	<i>BMP5</i>	0,268	0,319	0,0369	0,159
3	<i>rs3734444</i>	<i>BMP5</i>	0,358	0,363	1,0	0,233
4	<i>rs2268578</i>	<i>LUM</i>	0,15	0,133	0,4126	0,081
5	<i>rs3759222</i>	<i>LUM</i>	0,366	0,393	0,5706	0,241
6	<i>rs3130342</i>	<i>TNXB</i>	0,472	0,511	0,4596	0,381
7	<i>rs3824347</i>	<i>TRPM6</i>	0,203	0,23	0,2855	0,115
8	<i>rs1144134</i>	<i>TRPM6</i>	0,384	0,415	0,5132	0,259
9	<i>rs73611720</i>	<i>GDF5</i>	0,498	0,593	0,0449	0,467
10	<i>rs226794</i>	<i>ADAMTS5</i>	0,340	0,301	0,268	0,217
11	<i>rs9978597</i>	<i>ADAMTS5</i>	0,256	0,199	0,028	0,151
12	<i>rs2830585</i>	<i>ADAMTS5</i>	0,219	0,206	0,683	0,125
13	<i>rs229077</i>	<i>ADAMTS5</i>	0,489	0,518	0,037	0,415
14	<i>rs229069</i>	<i>ADAMTS5</i>	0,403	0,471	0,079	0,279

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

Распределение частот аллелей у пациентов с ДСТ и контроле не выявило значимых различий. Таким образом, генотип GG локуса *rs226794* может служить маркером ГМС, но связь с ДСТ ослабевает при учете этого фактора (Таблица 17).

Для полиморфного варианта *rs9978597* было обнаружено наибольшее число ассоциаций. Генотип ТТ и аллель Т ассоциировались с комбинацией ДСТ и ГМС, достигнув статистической значимости ($p^{FDR} < 0,00001$, $p^{FDR} < 0,00001$). Аллель Т (90%) и генотип ТТ (83,5%) преобладали в группе ГМС в сравнении с контрольной группой ($p^{FDR} < 0,00001$ и $p^{FDR} < 0,00001$, соответственно). Кроме того, аллель Т и генотип ТТ ассоциировались с ДСТ ($p^{FDR} = 0,020$ и $p^{FDR} = 0,021$, соответственно),

что позволяет считать локус rs9978597 маркером ДСТ отдельно, так и сочетанной (ГМС+ДСТ) патологии.

Таблица 17 – Распределение частот аллелей и генотипов локусов гена *ADAMTS5* в исследуемых группах и полученные ассоциации в исследуемых группах

Группы	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>ADAMTS5 rs226794</i>						
		G	A	GG	GA	AA
ГМС+	111	181 (0,82) p = 0,029 p ^{FDR} = 0,461	41 (0,19)	78 (0,70) P = 0,003 p ^{FDR} = 0,046 OR = 3,87 95 % CI 1,64- 9,07	25 (0,23)	8 (0,07)
ГМС-	52	39 (0,67)	19 (0,33)	11 (0,38)	17 (0,59)	1 (0,04)
ГМС- ДСТ- (контроль)	23	32 (0,70)	14 (0,30)	10 (0,44)	12 (0,52)	1 (0,04)
ГМС+ДСТ +	100	161 (0,81)	39 (0,20)	69 (0,69) p = 0,039 p ^{FDR} = 0,546	23 (0,23)	8 (0,08)
ГМС+ДСТ -	11	20 (0,91)	2 (0,09)	9 (0,82)	2 (0,18)	0
<i>ADAMTS5 rs9978597</i>						
		G	T	GG	GT	TT

Продолжение таблицы 17

Группы	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
ГМС+	115	23 (0,10)	207 (0,90) p < 0,00001 p ^{FDR} < 0,00001 OR = 5,00 95% CI 2,49-10,03	4 (0,04)	15 (0,13)	96 (0,84) p < 0,00001 p ^{FDR} < 0,00001 OR = 7,81 95% CI 3,16- 19,28
ГМС-	28	20(0,53)	18(0,47)	3(0,11)	14(0,50)	11(0,39)
ДСТ +	109	24(0,11)	194(0,89) p = 0,001 p ^{FDR} = 0,020 OR = 3,13 95% CI 1,59-6,18	4(0,04)	16(0,15)	89(0,82) p = 0,002 p ^{FDR} = 0,021 OR = 3,96 95% CI 1,73-9,07
ДСТ-	34	19(0,28)	49(0,72)	3(0,09)	13(0,38)	18(0,53)
ГМС-ДСТ-	23	19(0,41)	27(0,59)	3(0,13)	13(0,57)	7(0,31)
ГМС+ДСТ +	104	23(0,11)	207(0,89) p < 0,00001 p ^{FDR} < 0,00001 OR = 6,33 95% CI 3,06-13,12	4(0,04)	15(0,14)	85(0,82) p < 0,00001 p ^{FDR} < 0,00001 OR = 10,23 95% CI 3,70-28,30

Продолжение таблицы 17

<i>ADAMTS5 rs229077</i>						
		C	T	CC	CT	TT
ГМС+	117	139(0,60)	93(0,40)	40(0,35)	59 (0,51) p=0,014 p ^{FDR} =0,211	17(0,15)
ГМС-	28	30(0,54)	26(0,46)	4 (0,14)	22(0,79)	2(0,07)
ДСТ+	110	127(0,58)	93(0,42)	36(0,33)	55(0,50) p=0,038 p ^{FDR} =0,571	19(0,17)
ДСТ-	34	42(0,62)	26(0,38)	8(0,24)	26(0,77)	0

Примечание: Категориальные данные выражены в виде количества случаев, доли и 95% CI

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов локусов *rs2830585*, *rs229069* и *rs229077* не выявил ассоциаций с исследуемыми клиническими фенотипами. Схематично выявленные ассоциации представлены на Рисунке 5.

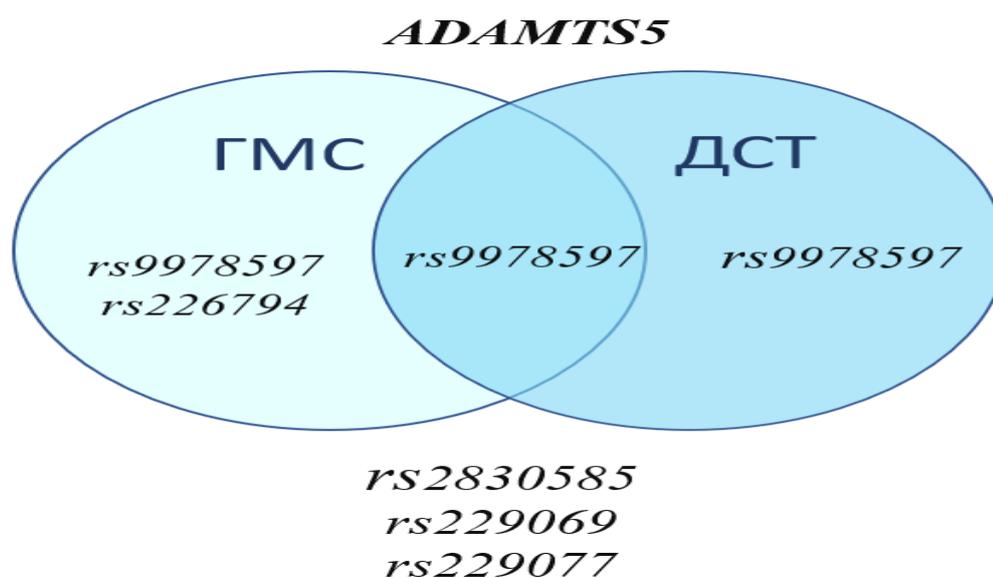


Рисунок 5 – Анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена *ADAMTS5* с ГМС и ДСТ отдельно и в сочетанном вариантах

Далее был проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов в исследуемых группах (Таблица 18). Наибольшее число ассоциаций было обнаружено для локуса *rs11144134* гена *TRPM6*. Аллель Т преобладал в группе ГМС и встречался в 79,0 %, по сравнению с контролем - 55,0 % ($p^{\text{FDR}} = 0,010$). Генотип ТТ также преобладал в группе ГМС (63,0 % против 14,0 %, соответственно, $p^{\text{FDR}} < 0,001$). Обнаруженные ассоциации аллеля Т и генотипа ТТ сохранили свою значимость при проверке на множественность сравнений. Более того, генотип ТТ также значимо был ассоциирован не только с наличием ДСТ ($p^{\text{FDR}} = 0,042$), но и с сочетанием ГМС+ДСТ ($p^{\text{FDR}} = 0,001$). Аллель Т преобладал в группах ГМС+ДСТ (79,0 %, $p^{\text{FDR}} = 0,014$) и ДСТ отдельно с частотой 78,2 %, однако статистическая значимость была утрачена после прохождения теста на множественность сравнений ($p^{\text{FDR}} = 0,141$). Таким образом, генотип ТТ и аллель Т локуса *rs11144134* гена *TRPM6* можно считать маркерами сочетанной патологии. Аллель Т локуса *rs3824347* гена *TRPM6* встречался в группах ГМС (57,0 %) и ГМС+ДСТ (57,0 %), однако не смотря на тенденцию к преобладанию, после введения поправки на множественность статистическая значимость была потеряна ($p = 0,026$; $p^{\text{FDR}} = 0,421$; $p = 0,045$; $p^{\text{FDR}} = 0,721$).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов локуса *rs1470527* гена *BMP5*, была обнаружена ассоциация аллеля А с наличием сочетания ГМС+ДСТ ($p = 0,001$; $p^{\text{FDR}} = 0,008$). Других значимых ассоциаций для данного локуса обнаружено не было. Аллель G локуса *rs3734444* гена *BMP5* значимо преобладал в группе ГМС ($p = 0,001$; $p^{\text{FDR}} = 0,014$) по сравнению с группой контроля (92,0 % против 75,0 %). Тем не менее не смотря на преобладание аллеля G и генотипа GG в группе ГМС+ДСТ, статистическая значимость была утрачена после введения поправки FDR ($p = 0,011$; $p^{\text{FDR}} = 0,154$ и $p = 0,006$; $p^{\text{FDR}} = 0,091$). Полученные данные позволяют предположить, что аллель G и генотип GG локуса *rs3734444* гена *BMP5* являются маркерами ГМС, а аллель G локуса *rs1470527* является маркером сочетанной патологии.

Таблица 18 – Распределение частот аллелей и генотипов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* в исследуемых группах и полученные ассоциации в исследуемых группах

Популяция	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>BMP5</i> rs1470527						
Выборки		G	A	GG	GA	AA
ГМС+ДСТ-	11	6(0,27)	16(0,73) p = 0,001 p ^{FDR} = 0,008 OR = 8,00 95% CI 2,51- 25,52	0	6(0,55)	5(0,45)
ГМС-ДСТ-	22	33(0,75)	11(0,25)	11(0,50)	11(0,50)	0
<i>BMP5</i> rs3734444						
Выборки		A	G	AA	AG	GG
ГМС+	115	19(0,08)	211(0,92) p = 0,001 p ^{FDR} = 0,014 OR = 3,70 95% CI 1,72-7,96	0	19(0,17)	96(0,84) p < 0,001 p ^{FDR} = 0,002 OR = 5,10 95% CI 2,08- 12,29
ГМС -	28	14(0,25)	42(0,75)	0	14(0,50)	14(0,50)
ГМС+ДСТ+	104	19(0,09)	189(0,91) p = 0,011 p ^{FDR} = 0,154	0	19(0,18)	85(0,82) p = 0,006 p ^{FDR} = 0,091
ГМС-ДСТ-	23	11(0,24)	35(0,76)	0	11(0,48)	12 (0,52)

Продолжение таблицы 18

Популяция	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>TRPM6</i> rs3824347						
Выборки		C	T	CC	CT	TT
ГМС+	115	99(0,43)	131(0,57) p = 0,026 p ^{FDR} = 0,421	16(0,14)	67(0,58)	32(0,28)
ГМС -	28	34(0,61)	22(0,39)	9(0,32)	16(0,57)	3(0,11)
ГМС+ДСТ+	104	90(0,43)	118(0,57) p = 0,045 p ^{FDR} = 0,721	15(0,14)	60(0,58)	29(0,28)
ГМС-ДСТ-	23	28(0,61)	18(0,39)	8(0,35)	12(0,52)	3(0,13)
<i>TRPM6</i> rs11144134						
Выборки		C	T	CC	CT	TT
ГМС+	116	49(0,21)	183(0,79) p = 0,001 p ^{FDR} = 0,010 OR = 3,00 95% CI 1,63-5,56	6(0,05)	37(0,32)	73(0,63) p < 0,0001 p ^{FDR} < 0,001 OR = 10,19 95% CI 3,31- 31,32
ГМС -	28	25(0,45)	31(0,55)	1(0,04)	23(0,82)	4(0,14)
ДСТ+	110	48(0,22)	172(0,78) p = 0,010 p ^{FDR} = 0,141	5(0,05)	38(0,35)	67(0,61) p = 0,003 p ^{FDR} = 0,042 OR = 3,74 95% CI 1,63-8,59
ДСТ-	34	26(0,38)	42(0,62)	2(0,06)	22(0,65)	10(0,294)

Продолжение таблицы 18

Популяция	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
		G	T	GG	GT	TT
ГМС+ДСТ+	105	44(0,21)	166(0,79) p = 0,001 p ^{FDR} = 0,014 OR = 3,17 95% CI 1,62-6,18	5(0,05)	34(0,32)	66(0,63) p < 0,0001 p ^{FDR} = 0,001 OR = 11,28 95% CI 3,15-40,43
ГМС-ДСТ-	23	21(0,46)	25(0,54)	1(0,04)	19(0,83)	3(0,13)
ГМС+ДСТ-	11	5(0,23)	17(0,77)	1(0,09)	3(0,27)	7(0,64) p = 0,009 p ^{FDR} = 0,126
ГМС-ДСТ-	23	21(0,46)	25(0,54)	1(0,04)	19(0,83)	3(0,13)
<i>GDF5</i> rs73611720						
Выборки		G	T	GG	GT	TT
ДСТ +	108	76(0,35)	140(0,65) p = 0,013 p ^{FDR} = 0,181	0	76(0,70) p = 0,001 p ^{FDR} = 0,014 OR = 4,15 95% CI 1,82-9,44	32(0,30)
ДСТ -	33	12(0,18)	54(0,82)	0	12(0,36)	21(0,64)

Примечание: Категориальные данные выражены в виде количества случаев, доли и 95% CI, ГМС+ – наличие гипермобильности суставов, ДСТ+ – наличие дисплазии соединительной ткани, ГМС+ ДСТ+ сочетание ГМС+ДСТ, p^{FDR} – p-value после поправки Бенджамини-Хохберга

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов локуса *rs73611720* гена *GDF5* выявил ассоциации генотипа GT и аллеля G с наличием ДСТ, но после введения поправки на множественность сравнений, статистическая значимость сохранилась только для генотипа GT ($p = 0,001$; $p^{\text{FDR}} = 0,014$), но не для аллеля G ($p = 0,013$; $p^{\text{FDR}} = 0,181$). Следовательно, можно предположить, что генотип GT является маркером ДСТ. Для полиморфных вариантов *VDR rs11540149*, *LUM rs2268578* и *rs3759222*, *TNXB rs3130342* и *TRPM6 rs3824347* значимых ассоциаций обнаружено не было.

Полученные данные в виде схемы представлены на Рисунке 6.

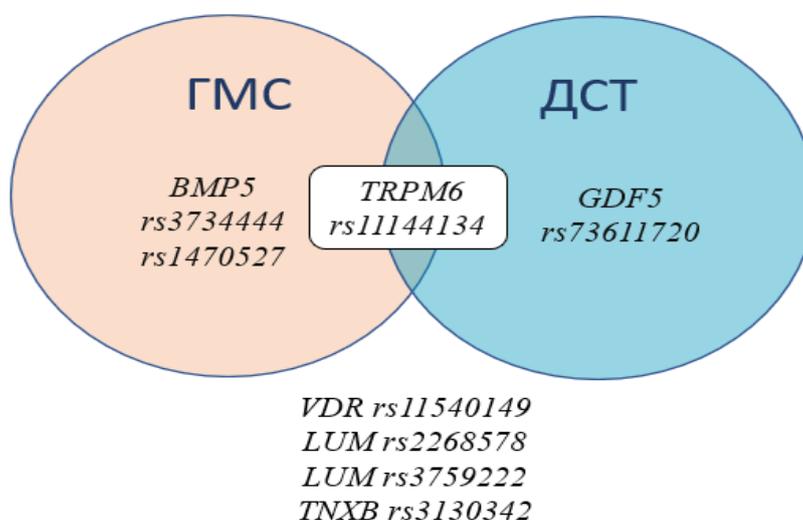


Рисунок 6 – Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *BMP5*, *TRPM6* с ГМС и ДСТ отдельно или в сочетанном состоянии

Также был проведен анализ вклада аллелей и генотипов *ADAMTS5 rs9978597* и *rs229069*, *TRPM6 rs3824347*, *BMP5 rs3734444* в распределение МПКТ в целом и по отдельным локализациям в абсолютных значениях и в Z-критерии. Однако данные оказались сопоставимы, ассоциаций обнаружено не было. При оценке распределения композитного состава тела относительно *ADAMTS5 rs9978597* и *rs229069*, *TRPM6 rs3824347*, *BMP5 rs3734444* значимых ассоциаций обнаружено не было (Приложение В).

Анализ ассоциаций фенотипических признаков ДСТ и полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, выявил ассоциации плоскостопия с генотипом AG *rs226794* гена *ADAMTS5* и генотипом CC *rs1470527* *BMP5*, на основании чего был зарегистрирован патент на способ

прогнозирования раннего развития плоскостопия (Патент на изобретение RU 2784354 C1, 23.11.2022. Заявка № 2022112311 от 06.05.2022).

Заключение. ГМС ассоциировалась с полиморфными вариантами *rs3734444* и *rs1470527 BMP5* и *rs226794 ADAMTS5*. ДСТ ассоциировалась с *rs73611720 GDF5*. Сочетанный вариант ГМС и ДСТ ассоциировался с *rs11144134 TRPM6*. Лocus *rs9978597* гена *ADAMTS5* был ассоциирован с ГМС и ДСТ отдельно, так и в сочетании.

3.6. Разработка подходов к фенотипированию гипермобильности суставов

Гипермобильность суставов представляет собой клинически и генетически гетерогенное состояние, вследствие чего необходим поиск новых подходов для классификации и фенотипированию данного состояния. Одним из таких подходов может быть использование методов машинного обучения (МО). Машинное обучение без учителя широко охватывает алгоритмы, которые стремятся обнаружить скрытую структуру данных только на основе входных функций. Кластерный анализ, как разновидность МО без учителя, разделяет эти входные данные на отдельные группы на основе расчетных сходств между наблюдениями. Таким образом, кластеризация – статистический метод, который позволяет проанализировать структуру данных путем определения подгрупп, которые существуют в данных, но не очевидны, т.е. позволяет обнаружить скрытые классы, которые могут иметь важные диагностические данные для планирования дальнейшей тактики [127, 214].

С целью анализа неоднородности структуры пациентов с ГМС был проведен кластерный анализ, в который были включены параметры - фенотипические признаки ДСТ, которые показали значимые ассоциации с ГМС по результатам попарных сравнений, где уровень статистической значимости составлял $p < 0,05$; а именно гиперэластичность кожи, гиперкифозы/гиперлордозы, птозы внутренних органов, низкая масса тела, хруст в суставах, долихостеномелия миопия тяжелой степени, гипотензия, а также значимо ассоциированные аллели и генотипы исследованных полиморфных вариантов генов, кодирующих структурные и метаболические характеристики соединительной ткани. По результатам

предварительного отбора в кластерный анализ в процессе были включены только те признаки, которые в совокупности формировали адекватное разделение по кластерам, были интерпретируемы и показывали наилучшие значения тестов внутренней и внешней валидации.

Данные классифицировались с использованием алгоритма k-medoids (PAM – Partitioning Around Medoids, разделение вокруг медоидов) с Евклидовым расстоянием. Подход k-medoids выбран потому, что он может быть более устойчивым к шуму и выбросам, т.е. к значениям, которые в значительной степени отличаются от общей совокупности. В качестве опорной (стартовой) точки каждого кластера используется центр кластера (центроид). Кластеризация k-medoids присуждает группы набору данных на основе расстояния до назначенного центроида данного кластера [180]. В начале эти медоиды (объекты, принадлежащие кластеру) назначаются случайным образом, и алгоритм выполняет итерацию по выбору центроидов данных и группировок кластеров до тех пор, пока расстояние от центроида не будет минимизировано до всех остальных точек данных в кластере. Медоид можно определить как объект кластера, чье среднее отклонение от всех остальных объектов в кластере минимально, т.е. это наиболее близкая к центроиду кластера точка. Кластеризация -medoids более надежна при наличии выбросов, чем другие алгоритмы кластеризации на основе центроидов, такие как метод k-средних, поскольку выбранный центроид является наблюдаемой точкой данных. Далее методом «Локтя», определен «участок излома», который выявил оптимальное число кластеров для исследуемой совокупности, равное 3, (Рисунок 7).

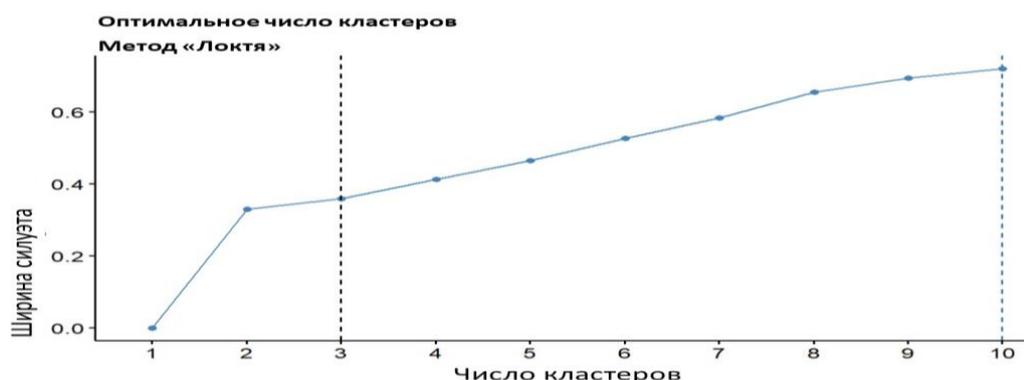


Рисунок 7 – График «Локоть»

В данном методе для анализа используется метод на основе зависимости суммы квадратов расстояний между объектами в кластере и их центроидом от количества кластеров. График представляет собой кривую, напоминающую силуэт руки с изогнутым локтем. Значение, соответствующее изгибу локтя, и будет оптимальным размером кластера.

Далее при помощи алгоритма k-medoids с использованием функции «ram» было получено три кластера. Данные представлены в виде частоты в столбцах (в долях) в Таблице 19.

Таблица 19 – Описательная характеристика полученных кластеров

Кластер		1 (N = 87)	2 (N = 70)	3 (N = 105)
ГМС	1	70(0,80)	67(0,96)	19(0,18)
	0	17(0,20)	3(0,04)	86(0,82)
ГЭК	1	0	70(1,00)	6(0,94)
	0	87(1,00)	0	99(0,06)
ГК/ГЛ	1	56(0,64)	33(0,47)	10(0,10)
	0	31(0,36)	37(0,53)	95(0,90)
Птозы	1	18(0,21)	7(0,10)	4(0,04)
	0	69(0,79)	63(0,90)	101(0,96)
Низкий ИМТ	1	81(0,93)	59(0,84)	24(0,23)
	0	6(0,07)	11(0,16)	81(0,77)

Примечание: Категориальные данные представлены в виде количества случаев и доли, ГЭК-гиперэластичность кожи, ГК/ГЛ-гиперкифозы/гиперлордозы, 1-наличие признака, 0-отсутствие признака

В кластер №1 вошли обследуемые с ГМС, гиперкифозами/гиперлордозами и низким ИМТ и не вошли лица с гиперэластичностью кожи. В кластер №2 – обследуемые с ГМС, гиперэластичностью кожи и низким уровнем ИМТ, а в третий-подавляющее большинство обследуемых без ГМС, птозов, гиперэластичности кожи, гиперкифозов/гиперлордозов и с ИМТ>18,5 (Рисунок 8).

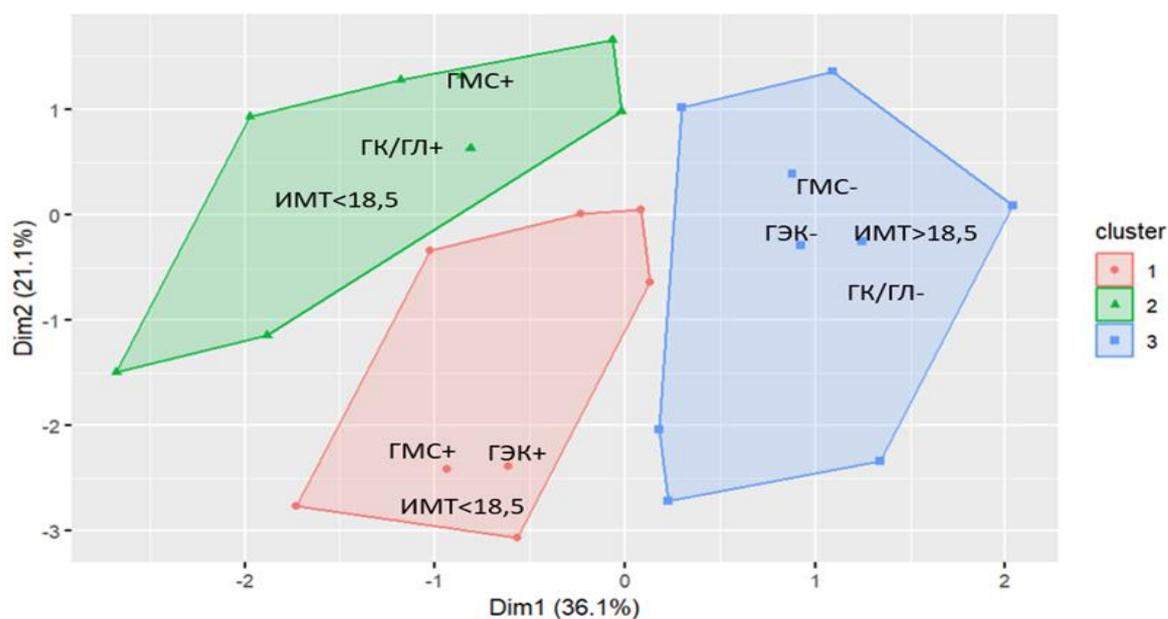


Рисунок 8 – Распределение признаков по кластерам

Медоиды полученных кластеров представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Медоиды полученных кластеров

Кластер	ГМС	ГЭК	ГК/ГЛ	Птозы	Низкий ИМТ
1	0,82	-0,64	1,28	-0,35	0,77
2	0,82	1,56	-0,78	-0,35	0,77
3	-1,21	-0,64	-0,78	-0,35	-1,29

Примечание: Данные представлены в виде координат полученных медоидов, положительные значения соответствуют принадлежности к кластеру

Обнаруженная неоднородность среди обследуемых с ГМС, а также фенотипические признаки, которые были ассоциированы с принадлежностью к определенному кластеру позволяет предположить, что под ГМС в общем смысле могут скрываться подтипы СЭД. В частности, в соответствии с критериями Malfait F. с соавт. (2017), первый кластер может соответствовать кифосколиотическому, а второй - классическому подтипам [152].

Следующим этапом была проведена оценка качества кластеризации. Внутренняя валидация проводилась с применением пакета «clValid», был проведен расчет индекса Данна, а также был оценен параметр «ширина силуэта». Индекс Данна рассчитывался в несколько этапов. Для каждого кластера был вычислено

расстояние между каждым объектом в кластере и объектами в других кластерах, найден минимум парного расстояния в качестве межкластерного разделения (min.separation). Далее было рассчитано расстояние между объектами в одном кластере, максимальное внутрикластерное расстояние (т.е. максимальный диаметр) принимался в качестве внутрикластерной компактности Индекс Данна (D) рассчитывался по формуле: $(D) = \text{минимальное расстояние} / \text{максимальный диаметр}$; и составил 0,5 (Таблица 21). Если набор данных содержит компактные и хорошо разделенные кластеры, ожидается, что диаметр кластеров будет небольшим, а расстояние между кластерами — большим. Таким образом, индекс Данна должен быть максимизирован, т.е. стремиться к 1. Значение 0,5 соответствует удовлетворительной кластеризации

Таблица 21 – Внутренняя валидация сформированных кластеров

Кластер	max_diss	av_diss	diameter	separation	Dunn Index	Ширина силуэта	Средняя ширина силуэта
1 N = 87	3,8	1,7	4,3	2	0,5	0,43	0,36
2 N = 70	3,8	1,6	4,3	2		0,25	
3 N = 105	3,8	1,2	4,8	2		0,43	

Примечание: max_diss- Максимальное различие между наблюдениями в скоплении и медоидом этого скопления, av_diss- среднее различие между наблюдениями в скоплении и медоиде этого скопления, diameter-диаметр кластера, separation-разделение

Также с целью валидации была проведена оценка ширины силуэта для каждого кластера и общей средней ширины силуэта (Рисунок 9). Анализ силуэта измеряет, насколько качественно наблюдения кластеризованы, и оценивает среднее расстояние между кластерами. График силуэта отображает меру того, насколько близко каждая точка в одном кластере находится к точкам в соседних кластерах. Средняя ширина силуэта, близкая к 1, указывает на идеальные кластеры, а средняя ширина силуэта около 0 указывает на то, что кластеры расположены близко друг к другу.

Отрицательная же ширина силуэта указывала бы на то, что точка данных могла быть неправильно классифицирована. Обращает на себя внимание отсутствие отрицательных значений ширины силуэта, что указывает на то, что все точки наблюдений были верно классифицированы.

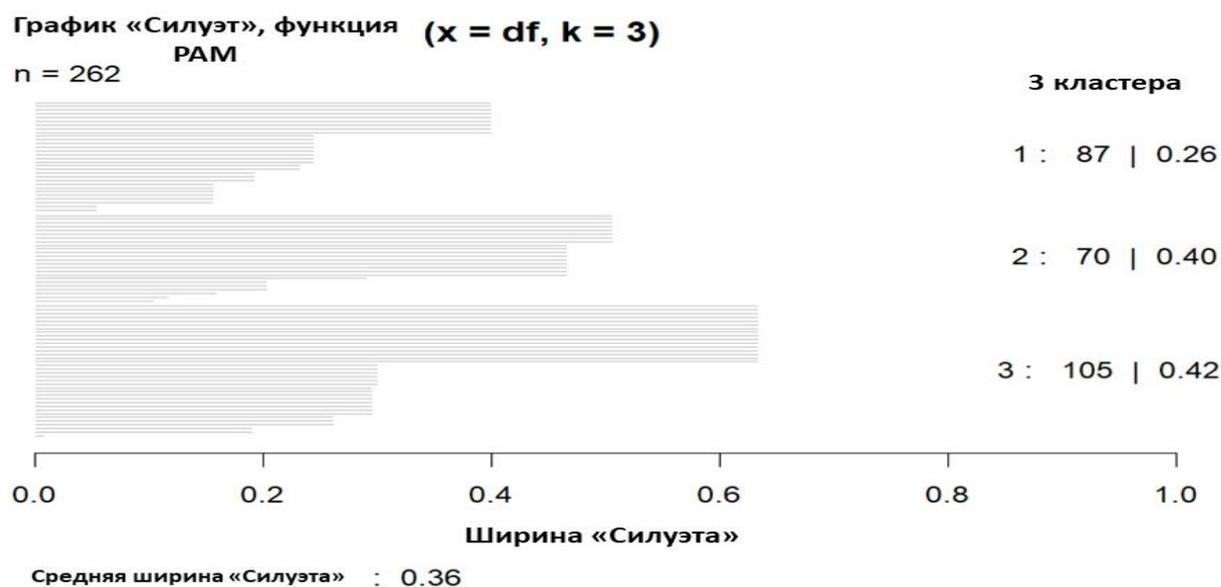


Рисунок 9 – Анализ ширины «Силуэта».

Также средняя ширина силуэта составила 0,36, а ширина 2 и 3 кластеров (0,40 и 0,42 соответственно), что больше средней ширины силуэта, что также указывает на удовлетворительное качество кластеризации.

Заключение. Обнаруженная неоднородность среди обследуемых с ГМС, а также фенотипические признаки, которые были ассоциированы с принадлежностью к определенному кластеру позволяет предположить, что под ГМС в общей выборке могут скрываться подтипы СЭД. В частности, первый кластер, который включает в себя ГМС, гиперкифозы/гиперлордозы, низкий ИМТ может соответствовать кифосколиотическому подтипу СЭД, а второй – ГМС, гиперэластичность кожи, низкий ИМТ - классическому подтипу.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем диссертационном исследовании была обнаружена ассоциация интенсивности болевого синдрома в позвоночнике в группе ДСТ и тенденция к преобладанию частоты болей в позвоночнике. Одним из фенотипических признаков ДСТ является гипермобильность суставов как результат несовершенства соединительной ткани, в частности связочного аппарата, сухожилий. Хрупкость эластиновых и коллагеновых волокон, присущая ДСТ, формирует несостоятельность связочного аппарата, одной из основных функций которого является не только мобильность за счет эластичности волокон, но и стабилизация позвоночника. Нестабильность позвоночного столба формирует нарушение физиологических изгибов позвоночника и нарушение естественной амортизации, с одной стороны, с другой стороны, для поддержания положения тела в пространстве в работу включаются дополнительно мышцы-стабилизаторы. Общая нестабильность и перегрузки мышц-стабилизаторов формируют порочный круг [27, 55]. Нестабильность и гипермобильность в одних участках позвоночника приводит к гипомобильности и гипертонусу в других участках, тем самым формируя функциональные блокады и потенцируя дегенеративно-дистрофические процессы [225], таким образом, функциональные нарушения приводят к морфологическим изменениям ОДА. Гипермобильность, как проявление ДСТ, часто ассоциируют с хроническим болевым синдромом, обусловленным генерализованной гипералгией, субстратом которой является центральная сенсбилизация. Страх спровоцировать боль и получить травму потенциально приводит к снижению уровня физической активности, ускорению ухудшения физической формы и непереносимости физических упражнений [175]. Kumar В. (2017) и соавт. предположили, что макротравматизация суставно-связочного аппарата приводит к снижению болевого порога [150], а последующая гипералгезия служит компенсаторным механизмом для предотвращения нестабильности суставов [86]. Ferrell W.R. (2004) описывает болевой синдром у лиц с ГМС как в первую очередь ноцептивную, в следствие повреждения связок и сухожилий, возникающие в результате нестабильности суставов, а также наличие

микротравм на суставной поверхности, что, в свою очередь, приводит к адаптации и перегрузкам в других областях [50]. По данным Teran-Wodzinski P. (2023), пациенты с ГМС чаще описывают болевой синдром в шее (76%), нижней части (76%) и верхней части спины (66%), коленях (64%), плечах (60%) и бедрах (60%) [216]. Таким образом, полученные нами данные соотносятся с результатами предыдущих исследований.

При сравнении групп относительно переломов были обнаружены ассоциации соотношения тощей и жировой масс и наличием переломов, более низкие абсолютные значения и процентное отношение жировой массы ассоциировались с наличием низко травматических переломов у молодых лиц. Travison T. (2008) в исследовании обнаружили, что вес, ИМТ, окружность талии и общая жировая масса, положительно связаны с содержанием минеральных веществ в костях бедра, поясничного отдела позвоночника и предплечья [229], однако авторы не учитывали наличие переломов в анамнезе. Vanica T (2020, Бельгия) и соавт. описали более низкие значения МПКТ и большее число низко травматических переломов, но в группе гипермобильного подтипа СЭД в сравнении с группой контроля, что может быть обусловлено, по мнению авторов, с меньшей механической нагрузкой в исследуемых группах [131]. В нашем исследовании не было обнаружено значимых ассоциаций с ГМС, ДСТ и переломами.

Данные о влиянии ГМС и ДСТ на костный метаболизм противоречивы. По полученным нами данным, ни ГМС, ни ДСТ не оказывала влияния на МПКТ ни в абсолютных значениях, ни в значениях Z-критерия. По литературным данным, ДСТ может ассоциироваться с остеопенией, источником которой могут служить дефекты метаболизма соединительной ткани, недостаточная эффективность витамина Д [19]. Однако мнение о влиянии ГМС на МПКТ не так очевидно. Так рядом авторов была описана ассоциация ГМС и остеопении у молодых обследуемых, обусловленная нормальной активностью остеокластов, но сниженной активностью остеобластов и нарушением метаболизма витамина Д [16, 23, 25, 32]. Nijs J и соавт. (2000) в небольшом исследовании с участием 25 женщин репродуктивного возраста европеоидной расы обнаружили более низкие значения

МПКТ в группе ГМС, но только по данным ультразвуковой, а не рентгеновской денситометрии [234], что частично соотносится с нашими результатами.

ГМС может рассматриваться как проявление СЭД, так и в качестве самостоятельной нозологии, не удовлетворяющей Вилльфшранским критериям (2017). Тем не менее некоторые авторы считают, что гипермобильный подтип СЭД (ГСЭД) и ГМС существуют в одном и том же физиологическом континууме, но ГСЭД является более выраженной формой [96]. Так, еще в 1998 году Dolan и соавт. описали в небольшом исследовании ($N = 23$) снижение МПКТ, измеренную методом DXA, в шейке бедренной кости и в поясничном отделе позвоночника у лиц с СЭД [56], однако фенотип СЭД авторами не уточнялся. Gulbahar S и соавт. (2006) в Турции обнаружили снижение общей МПКТ бедренной кости и шейки бедренной кости, а также показателей треугольника Уорда и Z-критерия шейки бедренной кости у молодых женщин с ГМС ($N = 23$) в сравнении с контрольной группой [134]. Eller-Vainicher С (2016, Италия) и соавт. в проспективном исследовании привели данные о снижении Z-критерия шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника и костного трабекулярного индекса у обследуемых с ГСЭД [75]. Coussens M (2023, Бельгия) не обнаружили различий в МПКТ у лиц с ГМС и ГСЭД, но при сравнении с группой контроля были описаны более низкие значения минерализации костной ткани и МПКТ в целом [77], что не согласуется с нашими данными. Vanica T (2020, Бельгия) и соавт. обнаружили у лиц с ГСЭД и классическим подтипом СЭД меньшую площадь и толщину кортикального слоя кости, и более высокую распространенность переломов, в сравнении с группой контроля, но данные относительно площадной или объемной МПКТ были сопоставимы [131], что соотносится с полученными нами результатами.

Данные о влиянии ГМС и ДСТ на костный метаболизм противоречивы. По полученным нами данным, ни ГМС, ни ДСТ не оказывала влияния на МПКТ ни в абсолютных значениях, ни в значениях Z-критерия. По литературным данным, ДСТ может ассоциироваться с остеопенией, источником которой могут служить дефекты метаболизма соединительной ткани, недостаточная эффективность

витамина Д [23]. Однако мнение о влиянии ГМС на МПКТ не так очевидно. Так рядом авторов была описана ассоциация ГМС и остеопении у молодых обследуемых, обусловленная нормальной активностью остеокластов, но сниженной активностью остеобластов и нарушением метаболизма витамина Д [16, 23, 25, 32]. Nijs J и соавт. (2000) в небольшом исследовании с участием 25 женщин репродуктивного возраста европеоидной расы обнаружили более низкие значения МПКТ в группе ГМС, но только по данным ультразвуковой, а не рентгеновской денситометрии [234], что частично соотносится с нашими результатами.

В настоящем исследовании композитный состав напрямую не оказывал влияние на абсолютные значения МПКТ и Z-критерий. Vogl (2011, Финляндия) с применением DXA у 57 монозиготных и 92 пар однополых дизиготных близнецов (23-31 лет) описали жировую и тощую массы как положительно ассоциированные с МПКТ [53].

В исследовании Zhu K. (2014, Австралия) тощая масса положительно ассоциировалась с костной массой у мужчин и женщин, а жировая - с достижением пиковой костной массы у женщин и в меньшей степени у мужчин [111]. Zhang L. (2021) описал в работе с участием 466 китайских детей и подростков положительные ассоциации тощей и жировой масс с МПКТ [62], как и Xiao Z (2020) [244]. С другой стороны, в работе с участием 395 девочек и 363 мальчиков в возрасте 15–17 лет описаны более высокие уровни МПКТ при больших значениях тощей массы у обоих полов, а более высокая МПКТ ассоциировалась с большей массой жировой ткани только у девочек [76]. В крупном метаанализе (4966 мужчин и 15 260 женщин в возрасте от 18 до 92 лет) Lan T. Ho-Pham описали большее положительное влияние тощей массы на МПКТ, нежели жировой массы [132]. Таким образом, полученные нами данные не противоречат данным литературы. В группах ГМС и ДСТ не было обнаружено различий с группой контроля относительно снижения ИМТ, хотя низкий ИМТ является одним из фенотипических признаков ДСТ. В исследовании Wang GX (2022) с участием 4056 подростков была обнаружена положительная ассоциация ИМТ с общей МПКТ [98].

Исследования о влиянии ДСТ и ГМС на состояние внутренних органов и систем продолжаются, однако зачастую результаты противоречивы. Одни авторы описывают более низкие значения ИМТ как характерные для лиц с ГМС, другие же, наоборот, более высокие значения в сравнении с группой контроля. Нами была обнаружена ассоциация ГМС с более низкими значениями ИМТ [8]. В исследовании Sirajudeen MS (2018) и соавт. в регионе Маджмаа, Саудовская Аравия, среди школьников описали ассоциацию низких значений ИМТ с наличием ГМС, а Oline Sohrbeck-Nøhr (2014) в Копенгагенской когорте (N = 301) [116] и Clinch J. (2011) в британской популяции (N = 6022), наоборот ассоциировали ожирение у девочек с наличием ГМС, однако оба исследования проводились среди школьников, а не взрослых, [104, 114]. В США в исследовании с участием (N = 142) подростка Sharon Bout-Tabaku (2014) не обнаружил связи ИМТ с ГМС [41].

Остается актуальным вопрос о принадлежности ГМС к синдрому Элерса-Данлоса, а именно к гипермобильному его типу [217] с мутациями в генах, кодирующих компоненты внеклеточного матрикса [142]. ГМС и СЭД включают в себя схожие фенотипические признаки, поражающие ОДА, кожные покровы, внутренние органы. В исследуемой группе с ГМС чаще встречались долихостеномелия, птозы внутренних органов, гиперэластичность кожи. Несмотря на то, что гипермобильный вариант СЭД не является синонимом гипермобильности суставов, вероятно, они имеют общие звенья патогенеза, такие как дефекты синтеза белков внеклеточного матрикса соединительной ткани, их пространственной организации, внутриклеточных процессов [13], гликозаминогликанов (линкеропатии) [236].

В данном диссертационном исследовании была обнаружена ассоциация ГМС и гиперэластичности кожи. Кожные проявления у лиц с ГМС и СЭД могут быть представлены гиперэластичностью кожи и стриями, келоидными рубцами, атрофией. Для уточнения диагноза чаще достаточно определить мутации в генах *COL5A1* и *COL5A2*, кодирующих коллаген V типа, изменения в котором более характерны для классического подтипа СЭД [82]. ГМС, по полученным в работе данным, ассоциировалась с нарушениями осанки, такими как

гиперкифозы/гиперлордозы. Помимо прочего, среди пациентов с ГМС ранее были описаны снижение силы мышц, окружающих коленный сустав, и проприоцептивной чувствительности, что может способствовать нарушению биомеханики движений и постурального равновесия как в самом суставе, так и в позвоночном столбе [88]. Еще одним признаком, преобладавшим в группе ГМС, являлся хруст в суставах. Однако данный признак неспецифичен и может быть ассоциирован как с нормой, так и с патологией ОДА. Другой нозологией, ассоциированной с ДСТ, ГМС и СЭД является висцероптоз. Висцероптоз – смещение органов ниже их физиологической топографии. Так для СЭД описываются птоз селезенки, печени, почек, желудка, поперечной ободочной кишки, матки [52, 195], что не противоречит нашим данными. ГЭРБ статистически значимо чаще встречалась в группе ГМС, по полученным нами результатам. По данным литературы, высокая частота ГЭРБ у лиц с ГМС может быть ассоциирована с дефицитом тенасцина (TNX) [145], который, помимо сухожилий и хрящей, экспрессируется также и в телах нейронов подслизистого слоя пищеварительного тракта. Дефицит тенасцина снижает порог чувствительности афферентных окончаний блуждающего нерва, что приводит к более активной импульсации. Более активная импульсация от чувствительных окончаний блуждающего нерва способна привести к релаксации нижнего пищеводного сфинктера [221], что соотносится с полученными нами результатами. Также одним из маркеров ДСТ, выявленных у лиц с ГМС, является миопия. В группе ГМС чаще встречалась миопия тяжелой степени. Данные об ассоциациях ГМС и миопии фрагментарны. Для гипермобильности локтевого сустава и ранней миопии было описано мутации в генах, кодирующих *COL2A1* или *COL11A1* [183], СЭД же был ассоциирован с миопией и аномальным стекловидным телом [177], что соотносится с полученными нами данными. Долихостеномелия – фенотипическое проявление влияния ДСТ на костную ткань, проявляющаяся в виде удлинения конечностей [173]. Данные о механизмах формирования долихостеномелии фрагментарны и требуют дальнейшего изучения.

На сегодняшний день ведется активный поиск молекулярно-генетических предикторов развития данного состояния, с одной стороны для изучения возможного патогенеза, с другой стороны в качестве маркеров для ранней диагностики. В данном диссертационном исследовании анализировались полиморфные варианты генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, но для них в литературе не описываются ассоциации с гипермобильностью суставов. Несмотря на то, что была обнаружена ассоциация генотипа GG локуса *rs226794* гена *ADAMTS5* с наличием ГМС, данный локус наиболее изучен в ассоциации с остеоартритом. По данным базы данных SIFT, миссенс-варианты *rs2830585* и *rs226794* в целом были описаны как неблагоприятные относительно функции белка. Аллель T локуса *rs226794* анализировался на предмет ассоциаций с риском развития остеоартрита различной локализации Rodriguez-Lopez J. и соавт. с участием 554 пациентов испанской национальности. Была обнаружена тенденция к снижению риска развития тяжелого остеоартрита, не достигшая уровня статистической значимости. Однако при расширении выборки статистическая значимость не была достигнута, что может объясняться гетерогенностью выборки за счет включения в нее пациентов из Великобритании и Греции [119]. Локус *rs226794* подробно изучался в азиатской популяции. Так в Китае Jiaao Gu и соавт. не выявили значимых ассоциаций данного локуса с ОА различной локализации (N = 420). Далее Zhou X. также не обнаружил (N = 300) ассоциаций с ОА коленного сустава [120]. Завершающим исследованием того локуса в Азиатской популяции стал метаанализ Chung-Cheng Kao. Это исследование включало в себя 2866 азиатов и также не показало значимых ассоциаций локуса *rs226794* с ОА коленных суставов [219]. Также данный локус был включен в кандидаты маркеров заболеваний СТ в разных популяциях. В исследовании El Khoury L. и соавторов с участием 424 обследуемых лиц из Южной Африки и Австралии не обнаружил значимых ассоциаций локуса *rs226794* с патологией ахиллова сухожилия [186]. Однако в исследовании Romain Sh. и соавт. было показана ассоциация минорного аллеля А с увеличением тяжести дегенерации межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника [210], вопреки полученным нами результатам.

И, наконец, метаанализ (2018) 10 когорт и 8 исследований не выявил каких-либо ассоциаций локуса *rs226794* гена *ADAMTS5* с риском развития дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата [60].

Данные относительно влияния локуса *rs2830585* на состояние ОДА противоречивы и, вероятно, имеют этноспецифические особенности. Нами не было обнаружено связей аллелей и генотипов локуса *rs2830585* с ГМС, ДСТ и их сочетанием. В исследовании Jiaao Gu аллель Т и генотип ТТ данного локуса носили протективный характер относительно риска развития ОА фасеточных суставов шейного отдела позвоночника и ОА в целом [61], что не противоречит нашим данным. Xindie Zhou и соавт., наоборот, описывали двухкратный ассоциированный риск развития ОА в китайской популяции для генотипа ТТ [120], что не согласуется с нашими результатами. Обращает на себя внимание ассоциация данного локуса с заболеваниями ОДА среди азиатов, по данным метаанализа Jian-Zhong Huo, при анализе общей совокупности с большей гетерогенностью данная ассоциация теряет свою значимость [60]. В небольшом исследовании Canbek U (N = 80) европейцев не было обнаружено значимых ассоциаций локуса *rs2830585* с риском развития ОА [187].

Доступные данные об участии генов *rs229077*, *rs229069* и *rs9978597* в патологии опорно-двигательного аппарата фрагментарны. В исследовании, проведенном Weng K. и его коллегами с участием 310 пациентов была выявлена ассоциация аллеля G локуса *rs229077* с риском развития ОА [240]. Аллель С локуса *rs229069* гена *ADAMTS5* также был ассоциирован с развитием ОА в целом [139]. Таким образом, данные полиморфные варианты, вероятно, можно отнести к маркерам патологии ОДА.

Исследованный локус *rs11540149* (с.*1865G>A) в гене *VDR* известен как участок связывания для нескольких регуляторных микроРНК, среди которых hsa-miR-150-5p, hsa-miR-629-3p, hsa-miR-532-3p и другие. Hsa-miR1260a и hsa-miR-1260b, которые проявляют аффинность к аллелю А, служат маркерами ускоренного старения остеобластов [83]. По литературным данным, однонуклеотидная замена с*1865G > А приводит к нарушению активности гена, путем изменения связывания

матричной РНК с короткими интерферирующими микроРНК. Аллель А локуса *rs11540149* ассоциировался с переломами у мужчин русской этнической принадлежности [58], но статистически значимых ассоциаций с ГМС обнаружено не было.

Наиболее подробно ген *LUM* изучался в онкологии. В исследовании, проведенном в клинике Мейо, с участием 798 обследуемых Kelemen и соавт. описали ассоциацию генотипа GG локуса *rs2268578* с раком молочной железы [118]. Позже Couch в повторном исследовании обнаружил только тенденцию к ассоциации данного локуса с раком молочной железы, но статистическая значимость не была достигнута [63]. Amankwah изучал ассоциации полиморфных вариантов люмикана с серозно-эпителиальным раком яичников, но для локуса *rs2268578* ассоциаций не было обнаружено [188]. Также ген *LUM* исследовался в ассоциации с заболеваниями ОДА на модели хронических контрактур суставов у кроликов. Экспрессия мРНК гена *LUM* превосходит по частоте группу контроля, что, вероятно, предполагает вклад люмикана в развитие хронических контрактур суставов [159].

Локус *rs3759222* гена *LUM* анализировался как возможный маркер миопии. Park (2013) и соавт. описали тенденцию к преобладанию аллеля С и генотипа СС у лиц с миопией, но различия с группой контроля не достигли статистической значимости [181]. Позже He M. в метаанализе в азиатской популяции восьми исследований, включавшем 1425 лиц с миопией и 1271 контроля, не смогли получить значимых различий, и данная гипотеза была отвергнута [166].

Больше всего исследования о связи тенасцина с различными заболеваниями было проведено относительно СЭД. TNXB, по результатам исследования Schalkwijk и соавт., отсутствовал в сыворотке пациентов с классическим подтипом СЭД. У данных пациентов с дефицитом тенасцина в сыворотке были выявлены мутации одноименного гена. Так у троих была выявлена гомозиготная точковая делеция, у одного гомозиготная делеция и у еще одного-гетерозиготная делеция. Ассоциированный сывороточный дефицит тенасцина В и обнаруженные мутации свидетельствуют об рецессивности наследования и обосновывают значимость гена

TNXB в развитии данной патологии [39]. Позже данными авторами было проведено расширенное исследование с участием уже 20 пациентов с СЭД, у которых были обнаружены соответствующие низкие уровни сывороточного тенасцина, а у 17/20 пациентов были описаны гетерозиготные делеции [128]. Ген тенасцина В также изучался как возможный маркер системной красной волчанки. Аллель G локуса *rs3130342* гена *TNXB* в японской популяции был ассоциирован с красной волчанкой [135].

Ген *TRPM6* вовлечен в патогенез таких заболеваний, как патология сердечно-сосудистой системы, диабет 2 типа, метаболический синдром [69]. Однако представляет интерес вклад данного гена в метаболизм соединительной ткани. Ген *TRPM6* является частью остеогенной дифференцировки остеобластов [137], а снижение сывороточного магния было ассоциировано с наличием ДСТ у молодых людей [227]. Однако данные о потенциальном вкладе локуса *rs3824347* в патологию соединительной ткани ограничены. Аллель T локуса *rs11144134*, в исследовании Meyer T. и соавт., был ассоциирован с более высокими значениями МПКТ шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника и с более низкими уровнями сывороточного магния [122]. Данные результаты были подтверждены Cheng WW, где данный локус также показал ассоциации с превосходящими контроль значениями МПКТ и сниженным уровнем сывороточного магния [83], что согласуется с полученными нами данными.

Tyurin 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 [58], 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, созревание и рост клеток соединительной ткани [168][170].

Костные морфогенетические белки, как надсемейство трансформирующих факторов роста- β , направляют мезенхимальные стволовые клетки по пути адипогенеза или остеогенеза [67]. Некоторые локусы гена *BMP5* подробно изучались как возможные предикторы формирования и развития ОА. В Индии Sharma AC и соавт. с общей выборкой 957 пациентами были описаны ассоциации ОА коленного сустава с генотипами СТ и ТТ *rs1470527* [105]. Тем не менее, данные ассоциации с ОА коленного сустава не были подтверждены в исследовании китайской ханьской популяции (N = 510) [59].

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 [117].

Полученные в данном диссертационном исследовании данные подтверждают гетерогенность природы гипермобильности суставов, тем не менее все так же остается актуальным вопрос о фенотипировании ГМС. Кластерный анализ является относительно новым инструментом в аналитике клинических данных. Предполагается, что благодаря кластерному анализу, будут выявлены более однородные фенотипы пациентов внутри нозологии в клинической медицине хронических и острых заболеваний [209]. Также кластерный анализ, будучи разновидностью машинного обучения, является ступенью в разработке экспертных систем и систем поддержки клинических решений.

Исследования с применением кластерного анализа ГМС, СЭД в Российской и зарубежной литературе единичны. Ritelli M. (2022) провели анализ данных клеточного фенотипа и профиль экспрессии генов дермальных фибробластов среди контроля, ГМС и ГСЭД (N = 100) и обнаружили, что ГМС и ГСЭД имеют общие звенья патогенеза в виде дезорганизации внеклеточного матрикса, измененную и

схожую дифференцировку миофибробластов, а также нарушение регуляции генов и входят в единый кластер, несмотря на то, что ГМС не соответствовала критериям ГСЭД [198], что не противоречит нашим результатам. Schubart J.R. (2019) в исследовании с участием 175 пациентов с СЭД выделили три кластера: с высокими средними значениями боли, с большим количеством симптомов и с высокой умственной утомляемостью [236].

Кластерный анализ все чаще применяется в различных областях клинической медицины. Danesh V. (2023, США) применили кластерный анализ с алгоритмом k-medoids для 441 пациента с постковидным синдромом среднего возраста и смогли выделить два кластера: легочный и нервно-психический [214]. Coombes CE (2020) с также путем кластерного анализа определили фенотипы относительно выживаемости пациентов с хроническим лимфолейкозом (N = 47). Лучшая выживаемость была в кластере с мутированным статусом гена варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина (IGHV), отсутствием экспрессии Zap 70, женским полом и более молодым возрастом [235]. Zohdi H. (2022, Швейцария) смогли оценить путем кластерного анализа влияние цветного света на цереброваскулярную гемодинамику при выполнении заданий [138]. Dashtban (2023), проанализировали данные 350067 пациентов, смогли выявить пять кластеров ХБП: 1. Раннее начало; 2. Позднее начало; 3. Ассоциированный с онкологией; 4. Метаболический и 5. Кардиометаболический [136]. Ross M.K. (2022) выделили 4 кластера относительно ОФВ1/ФЖЕЛ и NO выдыхаемого воздуха среди 598 детей позволяющие спрогнозировать уровень контроля астмы в будущем [66]. Leis A.M. (2023) проводили кластерный анализ (N = 242) среди госпитализированных пациентов с гриппом и идентифицировали три кластера относительно тяжести заболевания [147].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было проведено исследование состояние опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов. Особое внимание было уделено состоянию костной ткани, а именно исследованию уровней МПКТ, а также наличию переломов и поиску их предикторов, а также исследованию композиционного состава тела.

При оценке клинических проявлений патологии опорно-двигательного аппарата у лиц с ГМС и ДСТ была выявлена большая интенсивность болей в позвоночнике в группе с ДСТ ($p = 0,046$). Пороговое значение Z-критерия для обследованных с болевым синдромом в спине составило 1,0; в группе с уровнем Z критерия менее 1,0 обнаружено преобладание частоты и интенсивности ($p = 0,021$) болей в позвоночнике в месяц ($p = 0,009$) и в неделю ($p = 0,015$). Были выявлены переломы при минимальной травме у лиц с нормальными значениями МПКТ, в группе с переломами тощая масса конечностей и туловища преобладала над жировой массой. При сопоставимом ИМТ в группе с переломами отмечалось меньшее количество жировой ткани по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о потенциальной роли жировой ткани в формировании прочностных характеристик кости у лиц с нормальным ИМТ и МПКТ, а перераспределение композитного состава тела в сторону преобладания тощей массы и снижения значений жировой массы как в абсолютных значениях, так и в процентном отношении при нормальном ИМТ могут выступать предиктором переломов при минимальной травме у молодых лиц. При этом наличие ГМС увеличивало частоту и интенсивность болей в суставах, однако различия не достигли уровня статистической значимости.

Отсутствие единых норм пиковой костной массы требует дальнейших исследований данного параметра у различных категорий обследуемых. По результатам исследования, при оценке МПКТ на общей выборке с разделением групп по полу средние значения МПКТ у мужчин превосходили значения женщин. Общая МПКТ в абсолютных значениях для мужчин составила $- 1,30 \pm 0,03$ г/см², для женщин $-1,153 \pm 0,01$ г/см². При анализе МПКТ на общей выборке без учета

пола наибольшие значения отмечались в нижних конечностях и тазе, наименьшие – в верхних конечностях, а общая МПКТ в абсолютных значениях составила $1,16 \pm 0,01$ г/см². Значение общей МПКТ для молодых мужчин и женщин может соответствовать пиковым значениям костной массы. Не было выявлено статистически значимых различий в значениях МПКТ в абсолютных значениях и Z-критерия в группах с ГМС, ДСТ и контрольных группах, что согласуется не со всеми результатами ранее проведенных исследований, в которых было выявлено негативное влияние ГМС и ДСТ на количественные характеристики костной ткани.

Также и по результатам исследования количественного состава тела в группах с ГМС и ДСТ не было выявлено статистически значимых различий относительно групп контроля. При разделении обследуемых на группы относительно ИМТ (менее 18,5 кг/м² и более 18,5 кг/м²) отмечено статистически значимое снижение процентного отношения жировой массы и соответствующий ему прирост процентного отношения тощей массы у лиц с ИМТ <18,5 кг/м². При анализе состава тела в группе со значением Z-критерия менее 1,0 выявлена тенденция к преобладанию жировой ткани в абсолютных значениях и в процентах, и снижению тощей массы в конечностях и туловище в группе Z>1,0.

Актуальным является вопрос связи ГМС и ДСТ. У 8,4% обследованных ГМС выявлена в изолированном варианте. Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости фенотипических признаков ДСТ у лиц с наличием и отсутствием гипермобильности суставов. Наиболее часто в группе ГМС встречались признаки ДСТ, ассоциированные с патологией опорно-двигательного аппарата, такие как гиперкифозы, гиперлордозы, долихостеномелия, хруст в суставах; а также с патологией внутренних органов – ГЭРБ, птозы, миопия тяжелой степени. Также ГМС была ассоциирована с гипотензией и низким индексом массы тела, гиперэластичностью кожи. ГМС тяжелой степени ассоциировалась с наличием келоидных рубцов, что может быть обусловлено присутствием в данной группе пациентов с мягкими клиническими фенотипами синдрома Элерса-Данло.

Молекулярные методы исследования являются ключевым способом получения новых знаний о патогенезе заболеваний. Проведено комплексное

молекулярно-генетическое исследование ГМС и ДСТ отдельно и в сочетанном состоянии. ГМС ассоциировалась с полиморфными вариантами *rs3734444* и *rs1470527 BMP5* и *rs226794 ADAMTS5*, а ДСТ с *rs73611720 GDF5*. Сочетанный вариант ГМС и ДСТ ассоциировался с *rs11144134 TRPM6*. Локус *rs9978597* гена *ADAMTS5* был ассоциирован с ГМС и ДСТ как отдельно, так и в сочетанном состоянии.

Поскольку стандартные подходы к классификации ГМС и оценки взаимосвязи данного синдрома с дисплазией соединительной ткани и ассоциированными клиническими состояниями не позволяют сформировать окончательные диагностические критерии, была проведена разработка нового подхода к фенотипированию ГМС с применением метода машинного обучения – кластеризации. Обнаружена неоднородность среди обследуемых с ГМС, а также фенотипические признаки, которые были ассоциированы с принадлежностью к определенному кластеру, что позволяет предположить, что среди лиц с ГМС в общей выборке могут быть выявлены не диагностированные подтипы СЭД с мягким клиническим течением. В частности, первый кластер, который включает в себя ГМС, гиперкифозы/гиперлордозы, низкий ИМТ может соответствовать кифосколиотическому подтипу СЭД, а второй, включающий ГМС, гиперэластичность кожи, низкий ИМТ - классическому подтипу.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что для лиц с дисплазией соединительной ткани характерно наличие более интенсивного ($p = 0,046$) болевого синдрома в позвоночнике. У лиц с уровнем Z-критерия менее 1,0 отмечается увеличение частоты ($p = 0,009$) и интенсивности ($p = 0,021$) болевого синдрома в позвоночнике. Выявлены переломы при минимальной травме в общей выборке обследованных, одним из факторов риска которых может быть снижение значений жировой массы как в абсолютных значениях, так и в процентном отношении при нормальном индексе массы тела.

2. Определена общая минеральная плотность костной ткани в абсолютных значениях, которая для мужчин составила $-1,30 \pm 0,03$ г/см², для женщин $-1,15 \pm 0,01$ г/см². Не было выявлено статистически значимых различий в уровнях минеральной плотности костной ткани, и в композиционном составе в группах с гипермобильностью суставов, дисплазией соединительной ткани и контроле.

3. Гипермобильность суставов была выявлена у 8,4% лиц в изолированном варианте. Показано, что у лиц с гипермобильностью суставов значимо чаще встречаются скелетные (гиперкифозы, гиперлордозы, долихостеномелия, хруст в суставах) и висцеральные (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, птозы, миопия тяжелой степени, гипотензия) признаки дисплазии соединительной ткани. Также гипермобильность суставов в целом была ассоциирована с гиперэластичностью кожи, гипермобильность суставов тяжелой степени – с наличием келоидных рубцов.

4. Установлено, что гипермобильность суставов ассоциировалась с полиморфными вариантами rs3734444 и rs1470527 гена *BMP5* и rs226794 гена *ADAMTS5*, дисплазия соединительной ткани ассоциировалась с rs73611720 гена *GDF5*. Сочетанный вариант гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани ассоциировался с локусом rs11144134 гена *TRPM6*. Локус rs9978597 гена *ADAMTS5* был ассоциирован как с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани отдельно, так и с их сочетанным вариантом.

5. Выделено три кластера пациентов: первый кластер включает в себя гипермобильность суставов, гиперкифозы/гиперлордозы, низкий индекс массы

тела и может соответствовать кифосколиотическому подтипу синдрома Элерса-Данло, второй – гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, низкий индекс массы тела - классическому подтипу синдрома Элерса-Данло, третий – без гипермобильности и признаков дисплазии соединительной ткани.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется исследовать МПКТ у лиц молодого возраста для оценки достижения уровня пиковой костной массы и оценки риска развития болевого синдрома в спине.
2. Рекомендуется исследовать полиморфные варианты генов *ADAMTS5*, *BMP5*, *TRPM6* для ранней оценки риска формирования ГМС и ДСТ.
3. При сочетании ГМС с гиперкифозом/гиперлордозом, низким уровнем ИМТ, кожной гиперэластичностью рекомендуется проводить дополнительную диагностику для исключения малосимптомной формы синдрома Элерса-Данло.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомолова, И. К. Дисплазия соединительной ткани / И. К. Богомолова, Н. В. Левченко. // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – Т. 2. – С. 46-50.
2. Боль в спине и синдром гипермобильности суставов (клиническая характеристика) / Д. Х. Хайбуллина, Ю. Н. Максимов, А. Р. Хайбуллина, Д. М. Мансуров // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 66.
3. Всероссийское научное общество кардиологов. Наследственные нарушения соединительной ткани / Всероссийское научное общество кардиологов // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 1. – № 1. – С. 1-76.
4. Генетические маркеры остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Р. И. Хусаинова, А. В. Тюрин, Д. А. Шаповалова, Э. К. Хуснутдинова // Генетика. – 2017. – Т. 53. – № 7. – С. 816-826.
5. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 22-28.
6. Дрокина, О.В. Роль дисплазии соединительной ткани (наследственных нарушений соединительной ткани) в изменении эластических свойств артерий / О. В. Семенкин, А. А. Нечаева, Г. И. Гюнтер, С. Ф. Туморина Н.Н.// Архивъ внутренней медицины. – 2012. – Т. 6. – С. 40-44.
7. Ильина, Ю. Ю. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани / Ю. Ю. Ильина, А. А. Чикишева. // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3. – № 3. – С. 182–188.
8. Исследование качественного и количественного состава тела у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов / К. Э. Ахиярова, Л. Д. Садретдинова, А. М. Ахметова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15. – № 3(87). – С. 91-93.
9. Исследование минеральной плотности костной ткани у лиц молодого возраста с болевым синдромом различной локализации / К. Э. Ахиярова, Л. Д. Садретдинова, А. М. Ахметова [и др.] // Терапия. – 2020. – Т. 6. – № 6. – С. 82-87.

10. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19. – № 3. – С. 5-11.
11. Кадурина, Т. И. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики, тактика ведения / Т. И. Кадурина, С. Ф. Гнусаев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93. – № 5 S1. – С. 1-40.
12. Кенис, В. М. Оценка гипермобильности суставов и порога болевой чувствительности у детей с мобильным плоскостопием / В. М. Кенис, А. В. Сапоговский., А. Ю. Димитриева // Современные достижения травматологии и ортопедии: Сборник научных статей. – Санкт-Петербург: Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена. – 2018. – С. 116–117.
13. Клинико-генетические параллели классификации и диагностики синдрома Элерса-Данло / Д. Д. Надыршина, А. В. Тюрин, Э. К. Хуснутдинова, Р. И. Хусаинова // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 14-26.
14. Клинические и иммуногистохимические исследования в диагностике недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц с желчнокаменной болезнью / С. Е. Гуменюк, Р. А. Батчаева, И. С. Гуменюк [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 6. – С. 38–42.
15. Нестеренко, З. В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани / З. В. Нестеренко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 5. – С. 131-133.
16. Особенности костного метаболизма у молодых спортсменов при дисплазии соединительной ткани / О. В. Даниленко, Л. П. Чурилов, С. А. Варзин, Й. В. Ц. Коос // Теория и практика физической культуры. – 2015. – № 2. – С. 57-59.
17. Патогенез варикозной болезни: роль матриксных металлопротеиназ и ионов магния / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. А. Камаев, А. С. Пшенников // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12. – № 1. – С. 88-91.

18. Пашкова, И. Г. Возрастные особенности минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков у взрослых мужчин / И. Г. Пашкова, И. В. Гайворонский, М. Г. Гайворонская // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – № 1. – С. 111-114.
19. Персонифицированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / И. В. Друк, Г. И. Нечаева, О. В. Осеева [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – № 3. – С. 75-84.
20. Поиск маркеров генетической предрасположенности к развитию гипермобильности суставов и остеоартрита у больных из республики Башкортостан / А. В. Тюрин, Р. И. Хусаинова, Л. З. Лукманова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14. – № 6. – С. 41-47.
21. Роль гипермобильности суставов в диагностике синдромных форм дисплазии соединительной ткани и ревматических заболеваний / И. А. Викторова, Д. С. Иванова, Н. В. Коншу, М. В. Рожина // Терапия. – 2019. – Т. 6_2018. – № 24. – С. 59-64.
22. Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – № 1-2. – С. 137-209.
23. Санеева, Г. А. Оценка статуса витамина Д при гипермобильном синдроме в аспекте костных и внескелетных эффектов / Г. А. Санеева // Будущее - за пациентоориентированной кардиологией: Материалы VII съезда кардиологов Сибирского федерального округа совместно с VII Всероссийской научно-практической конференцией, Омск. – 2017. – С. 139-141.
24. Санеева, Г.А. Структура и клиническое значение тиреоидной патологии в аспекте дисплазии соединительной ткани при гипермобильном синдроме / Г.А.

- Санеева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 1. – № 55. – С. 160-163.
25. Санеева, Г.А. Боль в спине: роль соединительнотканых нарушений, ассоциированных с гипермобильным синдромом / Г. А. Санеева, А. А Воротников // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – Т. 2. – С. 1-6.
26. Санеева, Г.А. Количественные характеристики костной ткани и состояние костного метаболизма при гипермобильном синдроме / Г. А. Санеева, А. В. Ягода // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – Т. 4. – С. 321.
27. Санеева, Г.А. Состояние минеральной плотности костной ткани при синдроме гипермобильности суставов / Г.А. Санеева, А.В. Ягода // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т. 5. – С. 62-65.
28. Тихомирова, Н.Ю. Особенности суставного болевого синдрома у девушек с признаками дисплазии соединительной ткани / Н.Ю. Тихомирова, Л.Н. Елисеева // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 4. – С. 37-42.
29. Тябут, Т.Д. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / Т.Д. Тябут, О.М. Каратыш // Современная ревматология. – 2009. – Т. 2. – С. 19-23.
30. Фадеева, Т.С. Биохимические и клинические проявления дисплазии соединительной ткани у женщин с опущениями и выпадениями внутренних половых органов / Т.С. Фадеева // VII Международная научно-практическая конференция «Образование и наука в современных условиях». – 2016. – Т. 2. – № 7. – С. 61-62.
31. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Т. Ю. Смольнова, С. Н. Буянова, С. В. Савельев [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 8. – № 8. – С. 42-47.
32. Хохлова, О. И. Особенности метаболизма костной ткани у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / О. И. Хохлова, Г. Ю. Калаева, И. М. Устьянцева // Физиология человека. – 2014. – Т. 40. – № 3. – С. 101-108.

33. Шостак, Н. А. Гипермобильный синдром: клиника, диагностика, подходы к терапии / Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, Д. Н. Магомедова // Русский Медицинский Журнал. – 2009. – Т. 17. – № 4. – С. 288-290.
34. Ягода, А. В. Генетические аспекты нарушений гемостаза при малых аномалиях сердца / А. В. Ягода, Л. А. Айрапетян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15. – № 1. – С. 46-52.
35. Ягода, А. В. Гены тромбофилии при внешних признаках дисплазии соединительной ткани и малых аномалиях развития / А. В. Ягода, Л. А. Айрапетян // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021. – Т. 16. – № 1. – С. 21-27.
36. Ягода, А. В. Экспрессия фактора роста фибробластов у пациентов с синдромом гипермобильности суставов на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких, А. Б. Байбанова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – № 1. – С. 4-7.
37. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions / M. Castori, B. Tinkle, H. Levy [et al.] // American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics. – 2017. – Vol. 175. – № 1. – P. 148-157.
38. A longitudinal study of the determinants of bone mass in Chinese women aged 21 to 40 I. Baseline Association of anthropometric measurements with bone mineral density / S. C. Ho, S. Y. C. Hsu, Ping Chung Leung [et al.] // Annals of Epidemiology. – 1993. – Vol. 3. – № 3. – P. 256-263.
39. A Recessive Form of the Ehlers–Danlos Syndrome Caused by Tenascin-X Deficiency / J. Schalkwijk, M. C. Zweers, P. M. Steijlen [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 345. – № 16. – P. 1167-1175.
40. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management / C. R. Weiler, K. F. Austen, C. Akin [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2019. – Vol. 144. – № 4. – P. 883-896.
41. Adolescent obesity, joint pain, and hypermobility / S. Bout-Tabaku, S. B. Klieger, B. H. Wrotniak [et al.] // Pediatric Rheumatology. – 2014. – Vol. 12. – № 1.

42. Age-related distribution of bone and skeletal parameters in 1,322 Japanese young women / S. Orito, T. Kuroda, Y. Onoe [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. – 2009. – Vol. 27. – № 6. – P. 698-704.
43. Age and sex effects on the relationship between body composition and hip geometric structure in males and females from East China / Y. Du, H. Zhu, S. Zheng [et al.] // *Archives of Osteoporosis*. – 2018. – Vol. 13. – № 1.
44. Age at attainment of peak bone mineral density and its associated factors: The National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2014 / S. Xue, O. Kemal, M. Lu [et al.] // *Bone*. – 2020. – Vol. 131.
45. Al-rawi Z.S. Joint mobility among university students in Iraq / Al-rawi Z.S., Al-aszawi A.J., Al-chalabi T. // *Rheumatology*. – 1985. – Vol. 24. – № 4. – P. 326-331.
46. Alghadir, A. H. Oxidative stress and musculoskeletal pain in university students with generalized joint hypermobility: A case–control study / A. H. Alghadir, S. A. Gabr, M. Al-Ghadir // *Journal of Pain Research*. – 2021. – Vol. 596. – № 14. – P. 4237-4251.
47. Alsiri, N. Biomechanical changes in the gastrocnemius medius–Achilles tendon complex in people with hypermobility spectrum disorders: A cross-sectional compression sonoelastography study / N. Alsiri, S. Palmer // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1062808
48. Alterations in neuromuscular function in girls with generalized joint hypermobility / B. R. Jensen, J. Sandfeld, P. S. Melcher [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2016. – Vol. 17. – № 1.
49. Alterations of elastin in female reproductive tissues arising from advancing parity / B. Dhital, K. T. Downing, F. Gul-E-Noor [et al.] // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2019. – Vol. 666. – P. 127-137.
50. Amelioration of symptoms by enhancement of proprioception in patients with joint hypermobility syndrome / W. R. Ferrell, N. Tennant, R. D. Sturrock [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2004. – Vol. 50. – № 10. – P. 3323-3328.
51. An early-life femoral shaft fracture and bone mineral density at adulthood / J. Leppälä, P. Kannus, S. Niemi [et al.] // *Osteoporosis International*. – 1999. – Vol. 10. – № 4. – P. 337-342.

52. An intrathoracic wandering spleen in a patient with Ehlers-Danlos syndrome and diaphragmatic hernia / R. S. Ratani, D. C. Yang, J. Kalani [et al.] // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2000. – Vol. 25. – № 9. – P. 738-739.
53. An investigation into the relationship between soft tissue body composition and bone mineral density in a young adult twin sample / L. H. Bogl, A. Latvala, J. Kaprio [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2011. – Vol. 26. – № 1. – P. 79-87.
54. An investigation of body awareness, fatigue, physical fitness, and musculoskeletal problems in young adults with hypermobility spectrum disorder / K. U. Akkaya, M. Burak, S. Erturan [et al.] // *Musculoskeletal Science and Practice*. – 2022. – Vol. 62. – P. 102642.
55. Are chronic musculoskeletal pain and generalized joint hypermobility disabling contributors to physical functioning? / Van Meulenbroek T., Huijnen I. P., H. Huijnen I.P. [et al.] // *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2021. – Vol. 57. – № 5. – P. 747-757.
56. Assessment of bone in Ehlers Danlos syndrome by ultrasound and densitometry / A. L. Dolan, N. K. Arden, R. Grahame, T. D. Spector // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1998. – Vol. 57. – № 10. – P. 630-633.
57. Association between LGR4 polymorphisms and peak bone mineral density and body composition / W. jia Yu, Z. Zhang, W. zhen Fu [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. – 2020. – Vol. 38. – № 5. – P. 658-669.
58. Association between miRNA target sites and incidence of primary osteoarthritis in women from volga-ural region of Russia: A case-control study / A. Tyurin, D. Shapovalova, H. Gantseva [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11. – № 7.
59. Association Between Single Nucleotide Polymorphisms of Asporin (ASPN) and BMP5 with the Risk of Knee Osteoarthritis in a Chinese Han Population / W. Liang, B. Gao, G. Xu [et al.] // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2014. – Vol. 70. – № 3. – P. 1603-1608.
60. Association of ADAMTS4 and ADAMTS5 polymorphisms with musculoskeletal degenerative diseases: A systematic review and meta-analysis / J. Z. Huo, X. H. Ji, Z. Y. Su [et al.] // *Bioscience Reports*. – 2018. – Vol. 38. – № 6.

61. Association of ADAMTS5 gene polymorphisms with osteoarthritis in Chinese Han population: A community-based case-control study / J. Gu, J. Rong, F. Guan [et al.] // *Rheumatology International*. – 2013. – Vol. 33. – № 11. – P. 2893-2897.
62. Association of body compositions and bone mineral density in Chinese children and adolescents: Compositional data analysis / L. Zhang, H. Li, Y. Zhang [et al.] // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021.
63. Association of breast cancer susceptibility variants with risk of pancreatic cancer / F. J. Couch, X. Wang, R. R. McWilliams [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. – 2009. – Vol. 18. – № 11. – P. 3044-3048.
64. Association of mast-cell-related conditions with hypermobile syndromes: a review of the literature / A. Monaco, D. Choi, S. Uzun [et al.] // *Immunologic Research*. – 2022. – Vol. 70. – № 4. – P. 419–431.
65. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. Vol. 8 / L. Zhang, X. Yin, J. Wang [et al.]. – 2018.
66. Asthma clustering methods: a literature-informed application to the children's health study data / M. K. Ross, S. P. Eckel, A. A. T. Bui, F. D. Gilliland // *Journal of Asthma*. – 2022. – Vol. 59. – № 7. – P. 1305-1318.
67. Atashi, F. The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation: A review / F. Atashi, A. Modarressi, M. S. Pepper // *Stem Cells and Development*. – 2015. – Vol. 24. – № 10. – P. 1150-1163.
68. Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: A comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls / De W. I, P. Calders, W. Peersman [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2014. – Vol. 44. – № 3. – P. 353-361.
69. Baaij, J. H. F. de. Magnesium in man: Implications for health and disease / J. H. F. de Baaij, J. G. J. Hoenderop, R. J. M. Bindels // *Physiological Reviews*. – 2015. – Vol. 95. – № 1.
70. Bainbridge, P. Wound healing and the role of fibroblasts / P. Bainbridge // *Journal of Wound Care*. – 2013. – Vol. 22. – № 8.

71. Bandzerewicz, A. Into the Tissues: Extracellular Matrix and Its Artificial Substitutes: Cell Signalling Mechanisms / A. Bandzerewicz, A., Gadomska-Gajadur // Cells. – 2022. – Vol. 11. – № 5. – P. 914.
72. Barbe, M. F. Serum biomarkers as predictors of stage of work-related musculoskeletal disorders / M. F. Barbe, S. Gallagher, S. N. Popoff // Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2013. – Vol. 21. – № 10. – P. 644–646.
73. Beighton P. Hypermobility of joints / Beighton P., Grahame R., Bird H. – Third. – Springer, 1999.
74. BMP-5 expression increases during chondrocyte differentiation in vivo and in vitro and promotes proliferation and cartilage matrix synthesis in primary chondrocyte cultures / G. Mailhot, M. Yang, A. Mason-Savas [et al.] // Journal of Cellular Physiology. – 2008. – Vol. 214. – № 1. – P. 56-64.
75. Bone involvement in adult patients affected with Ehlers-Danlos syndrome / C. Eller-Vainicher, A. Bassotti, A. Imeraj [et al.] // Osteoporosis International. – 2016. – Vol. 27. – № 8. – P. 2525-2531.
76. Bone mineral density at the hip and its relation to fat mass and lean mass in adolescents: The Tromsø Study, Fit Futures / A. Winther, L. Jørgensen, L. A. Ahmed [et al.] // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2018. – Vol. 19. – № 1.
77. Bone parameters in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder: A comparative cross-sectional study / M. Coussens, T. Banica, B. Lapauw [et al.] // Bone. – 2023. – Vol. 166. – P. 116583.
78. Bravo, J. F. Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population: Joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome / J. F. Bravo, C. Wolff // Arthritis and Rheumatism. – 2006. – Vol. 54. – № 2. – P. 515-523.
79. Burt, L. A. Cross-sectional Versus Longitudinal Change in a Prospective HR-pQCT Study / L. A. Burt, D. A. Hanley, S. K. Boyd // Journal of Bone and Mineral Research. – 2017. – Vol. 32. – № 7. – P. 1505-1513.
80. Cancer-Associated Fibroblast Heterogeneity and Its Influence on the Extracellular Matrix and the Tumor Microenvironment. Vol. 24 / K. Knipper, S. I. Lyu, A. Quaas [et al.]. – NLM (Medline), 2023.

81. Carley, M. E. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers-Danlos syndrome / M. E. Carley, J. Schaffer // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2000. – Vol. 182. – № 5. – P. 1021-1023.
82. Castori, M. Generalized joint hypermobility, joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type / M. Castori, M. Colombi // *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. – 2015. – Vol. 169. – № 1. – P. 1–5.
83. Cheng, W. W. Mineral nutrition and the risk of chronic diseases: A mendelian randomization study / W. W. Cheng, Q. Zhu, H. Y. Zhang // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 2.
84. Chew, C. K. Causes of low peak bone mass in women / C. K. Chew, B. L. Clarke // *Maturitas*. 2018. – Vol. 111. – P. 61–68.
85. Chronic low back pain occurring in association with hypermobility spectrum disorder and ehlers-danlos syndrome / K. C. Eseonu, K. Payne, G. D. Ap [et al.] // *International Journal of Spine Surgery*. – 2021. – Vol. 15. – № 3. – P. 449-457.
86. Chronic pain in patients with the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome: evidence for generalized hyperalgesia / L. Rombaut, M. Scheper, I. De Wandele [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2015. – Vol. 34. – № 6. – P. 1121-1129.
87. Clinical and molecular characterization of classical-like ehlers-danlos syndrome due to a novel TNXB variant / D. Rymen, M. Ritelli, N. Zoppi [et al.] // *Genes*. – 2019. – Vol. 10. – № 11.
88. Clinical balance tests, proprioceptive system and adolescent idiopathic scoliosis / M. Le Berre, M. A. Guyot, O. Agnani [et al.] // *European Spine Journal*. – 2017. – Vol. 26. – № 6.
89. COL1A1 and COL2A1 genes and myopia susceptibility: Evidence of association and suggestive linkage to the COL2A1 locus / R. Metlapally, Y. J. Li, K. N. Tran-Viet [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2009. – Vol. 50. – № 9. – P. 4080-4086.
90. Collagen Biosynthesis, Processing, and Maturation in Lung Ageing / C. Onursal, E. Dick, I. Angelidis // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8.

91. Comparison and correlation of cervical proprioception and muscle endurance in general joint hypermobility participants with and without non-specific neck pain-a cross-sectional study / R. S. Reddy, J. S. Tedla, M. S. Alshahrani [et al.] // PeerJ. – 2022. – Vol. 10.
92. Contribution of the sclerostin domain-containing protein 1 (SOSTDC1) gene to normal variation of peak bone mineral density in Chinese women and men / J. W. He, H. Yue, W. W. Hu [et al.] // Journal of Bone and Mineral Metabolism. – 2011. – Vol. 29. – № 5. – P. 571-581.
93. CRISPR-Cas9-Mediated Genome Editing Confirms EPDR1 as an Effector Gene at the BMD GWAS-Implicated ‘STARD3NL’ Locus / J. A. Pippin, A. Chesi, Y. Wagley [et al.] // JBMR Plus. – 2021. – Vol. 5. – № 9.
94. Cross-tissue organization of the fibroblast lineage / M. B. Buechler, R. N. Pradhan, A. T. Krishnamurty [et al.] // Nature. – 2021. – Vol. 593. – № 7860. – P. 575-579.
95. Dermal fibroblast-to-myofibroblast transition sustained by $\alpha\beta3$ integrin-ILK-Snail1/Slug signaling is a common feature for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders / N. Zoppi, N. Chiarelli, S. Binetti [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease. – 2018. – Vol. 1864. – № 4. – P. 1010-1023.
96. Diagnosis and management of hypermobility spectrum disorders in primary care / K. Atwell, W. Michael, J. Dubey [et al.] // Journal of the American Board of Family Medicine. – 2021. – Vol. 34. – № 4. – P. 838-848.
97. Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis / T. O. Smith, E. Jerman, V. Easton [et al.] // Rheumatology International. – 2013. – Vol. 33. – № 11. – P. 2709–2716.
98. Effect of obesity status on adolescent bone mineral density and saturation effect: A cross-sectional study / G. X. Wang, Z. Bin Fang, H. L. Li [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13.
99. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: Possible mechanisms and perspectives. Vol. 152 / M. Castori, F. Camerota, C. Celletti [et al.]. – 2010.

100. Elastic Fibers in the Intervertebral Disc: From Form to Function and toward Regeneration / D. Cyril, A. Giugni, S.S. Bangar [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 16. – P. 8931.
101. Elastic proteins: Biological roles and mechanical properties / J. Gosline, M. Lillie, E. Carrington [et al.] // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2002. – Vol. 357. – № 1418. – P. 121-132.
102. Elastin as a biomaterial for tissue engineering/ W.F. Daamen, J.H. Veerkamp, J.C. van Hest, T.H. van Kuppevelt // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 28. – № 30. – P. 4378–4398.
103. Ensrud, K. E. Correction: In the clinic - osteoporosis (*Annals of Internal Medicine* (2017) 167 (ITC17-ITC32) / K. E. Ensrud, C. J. Crandall // *Annals of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 167. – № 7.
104. Epidemiology of generalized joint laxity (hypermobility) in fourteen-year-old children from the UK: A population-based evaluation / J. Clinch, K. Deere, A. Sayers [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2011. – Vol. 63. – № 9.
105. Evaluation of the association between a single-nucleotide polymorphism of bone morphogenetic proteins 5 gene and risk of knee osteoarthritis / A. C. Sharma, R. N. Srivastava, S. R. Srivastava [et al.] // *Journal of Postgraduate Medicine*. – 2017. – Vol. 63. – № 3. – P. 151-156.
106. Exercise in youth: High bone mass, large bone size, and low fracture risk in old age / M. Tveit, B. E. Rosengren, J. A. Nilsson, M. K. Karlsson // *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. – 2015. – Vol. 25. – № 4. – P. 453-461.
107. Extracellular Vesicles From Osteotropic Breast Cancer Cells Affect Bone Resident Cells / A. Loftus, A. Cappariello, C. George [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2020. – Vol. 35. – № 2. – P. 396-412.
108. Farr, J. N. Skeletal changes through the lifespan - From growth to senescence/ J. N. Farr, S. Khosla // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2015. – Vol. 11. – № 9. – P. 513–521.
109. Fascial tissue research in sports medicine: From molecules to tissue adaptation, injury and diagnostics: Consensus statement / M. Zügel, C. N. Maganaris, J. Wilke [et al.] // *British Journal of Sports Medicine*. – 2018. – Vol. 52. – № 23.

110. Fgfr1 deficiency in osteocytes leads to increased bone mass by enhancing Wnt/ β -catenin signaling / Y. Tang , P. Yang, M. Jin [et al.] // *Bone*. – 2023. – Vol. 174. – P. 116817.
111. Gender differences in the relationships between lean body mass, fat mass and peak bone mass in young adults / K. Zhu, K. Briffa, A. Smith [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2014. – Vol. 25. – № 5. – P. 1563–1570.
112. Generalised joint hypermobility increases ACL injury risk and is associated with inferior outcome after ACL reconstruction: A systematic review / D. Sundemo, E. Hamrin Senorski, L. Karlsson [et al.] // *BMJ Open Sport and Exercise Medicine*. – 2019. – Vol. 5. – № 1.
113. Generalized joint hypermobility, scoliosis, patellofemoral pain, and physical abilities in young dancers / N. Steinberg, S. Tenenbaum, A. Zeev [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2021. – Vol. 22. – № 1.
114. Generalized joint hypermobility among school-aged children in Majmaah region, Saudi Arabia / M. S. Sirajudeen, M. Waly, M. Alqahtani [et al.] // *PeerJ*. – 2020. – Vol. 8.
115. Generalized joint hypermobility and perceived harmfulness in healthy adolescents; impact on muscle strength, motor performance and physical activity level / T. Van Meulenbroek, I. Huijnen, N. Stappers [et al.] // *Physiotherapy Theory and Practice*. – 2021. – Vol. 37. – № 12.
116. Generalized joint hypermobility in childhood is a possible risk for the development of joint pain in adolescence: A cohort study / O. Sohrbeck-Nøhr, J. H. Kristensen, E. Boyle [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2014. – Vol. 14. – № 1.
117. Genetic variants in CASP3, BMP5, and IRS2 genes may influence survival in prostate cancer patients receiving androgen-deprivation therapy / S. P. Huang, B. Y. Bao, T. C. Hour [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – № 7.
118. Genetic variation in stromal proteins decorin and lumican with breast cancer: Investigations in two case-control studies / L. E. Kelemen, F. J. Couch, S. Ahmed [et al.] // *Breast Cancer Research*. – 2008. – Vol. 10. – № 6.

119. Genetic variation including nonsynonymous polymorphisms of a major aggrecanase, ADAMTS-5, in susceptibility to osteoarthritis / J. Rodriguez-Lopez, Z. Mustafa, M. Pombo-Suarez [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2008. – Vol. 58. – № 2. – P. 435-441.
120. Genetic variation of aggrecanase-2 (ADAMTS5) in susceptibility to osteoarthritis / X. Zhou, L. Jiang, Y. Zhang [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2019. – Vol. 52. – № 2.
121. Genome-scale Capture C promoter interactions implicate effector genes at GWAS loci for bone mineral density / A. Chesni, Y. Wagley, M. E. Johnson [et al.] // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10. – № 1.
122. Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six loci influencing serum magnesium levels / T. E. Meyer, G. C. Verwoert, S. J. Hwang [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2010. – Vol. 6. – № 8.
123. Genome-wide association study using family-based cohorts identifies the WLS and CCDC170/ESR1 loci as associated with bone mineral density / B. H. Mullin, J. P. Walsh, H. F. Zheng [et al.] // *BMC Genomics*. – 2016. – Vol. 17. – № 1.
124. Golden, N. H. Bones and Birth Control in Adolescent Girls / N. H. Golden // *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. – 2020. – Vol. 33. – № 3. – P. 249-254.
125. Hadji, P. Bone health in estrogen-free contraception. Vol. 30 / P. Hadji, E. Colli, P. A. Regidor. – 2019.
126. Hamilton, M. J. Nonclonal Mast Cell Activation Syndrome: A Growing Body of Evidence / M. J Hamilton // *Immunol Allergy Clin North Am Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 38. – № 3. – P. 469–481.
127. Han, J. Spatial clustering methods in data mining / J. Han, M. Kamber, A. K. H. Tung // *Geographic Data Mining and Knowledge Discovery*. – 2010.
128. Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. Vol. 73 / M. C. Zweers, J. Bristow, P. M. Steijlen [et al.]. – 2003.
129. Henry, Y. M. Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women: Relative contributions of bone size and volumetric bone

- mineral density / Y. M. Henry, D. Fatayerji, R. Eastell // *Osteoporosis International*. – 2004. – Vol. 15. – № 4. – P. 263-273.
130. Hernandez, C. J. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis / C. J. Hernandez, G. S. Beaupré, D. R. Carter // *Osteoporosis International*. – 2003. – Vol. 14. – № 10. – P. 843-847.
131. Higher fracture prevalence and smaller bone size in patients with hEDS/HSD—a prospective cohort study / T. Banica, M. Coussens, C. Verroken [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2020. – Vol. 31. – № 5. – P. 849-856.
132. Ho-Pham, L. T. Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: A meta-analysis / L. T. Ho-Pham, U. D. T. Nguyen, T. V. Nguyen // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – Vol. 99. – № 1. – P. 30-38.
133. Hypermobility Ehlers–Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers–Danlos syndrome Type III and Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history / B. Tinkle, M. Castori, B. Berglund [et al.] // *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. – 2017. – Vol. 175. – № 1. – P. 48-69.
134. Hypermobility syndrome increases the risk for low bone mass / S. Gulbahar, E. Şahin, M. Baydar [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2006. – Vol. 25. – № 4. – P. 511-514.
135. Identification of a significant association of a single nucleotide polymorphism in TNXB with systemic lupus erythematosus in a Japanese population / Y. Kamatani, K. Matsuda, T. Ohishi [et al.] // *Journal of Human Genetics*. – 2008. – Vol. 53. – № 1. – P. 64-73.
136. Identifying subtypes of chronic kidney disease with machine learning: development, internal validation and prognostic validation using linked electronic health records in 350,067 individuals / A. Dashtban, M. A. Mizani, L. Pasea [et al.] // *eBioMedicine*. – 2023. – Vol. 89.
137. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats / Y. Zhang, J. Xu, Y. C. Ruan [et al.] // *Nature Medicine*. – 2016. – Vol. 22. – № 10. – P. 1160-1169.

138. Intersubject Variability in Cerebrovascular Hemodynamics and Systemic Physiology during a Verbal Fluency Task under Colored Light Exposure: Clustering of Subjects by Unsupervised Machine Learning / H. Zohdi, L. Natale, F. Scholkmann, U. Wolf // *Brain Sciences*. – 2022. – Vol. 12. – № 11.
139. Investigating the role of osteoprotegerin gene polymorphic variants in osteoporosis / B. I. Yalaev, A. V. Tyurin, R. I. Mirgalieva [et al.] // *Russian Open Medical Journal*. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-4.
140. Is joint hypermobility important in prepubertal children? / P. Yazgan, I. Geyikli, D. Zeyrek [et al.] // *Rheumatology International*. – 2008. – Vol. 28. – № 5. – P. 445-451.
141. Is the association between knee injury and knee osteoarthritis modified by the presence of general joint hypermobility? / K. Y. Shiue, R. J. Cleveland, T. A. Schwartz [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage Open*. – 2020. – Vol. 2. – № 2.
142. Islam, M. Ehlers-Danlos Syndrome: Immunologic contrasts and connective tissue comparisons. Vol. 4 / M. Islam, C. Chang, M. E. Gershwin. – 2021.
143. Joint hypermobility in athletes is associated with shoulder injuries: a systematic review and meta-analysis / B. Liaghat, J. R. Pedersen, J. J. Young [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2021. – Vol. 22. – № 1.
144. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? / Adib N., Davies K., Grahame R. [et al.] // *Rheumatology*. – 2005. – Vol. 44. – № 6. – P. 744-750.
145. Joint Hypermobility Syndrome in Patients With Functional Dyspepsia / F. Carbone, A. Fikree, Q. Aziz, J. Tack // *Clinical and translational gastroenterology*. – 2020. – Vol. 11. – № 11.
146. Jones, G. Associations between maternal peak bone mass and bone mass in prepubertal male and female children / G. Jones, T. V. Nguyen // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2000. – Vol. 15. – № 10. – P. 1998-2004.
147. K-medoids clustering of hospital admission characteristics to classify severity of influenza virus infection / A. M. Leis, E. McSpadden, H. E. Segaloff [et al.] // *Influenza and other Respiratory Viruses*. – 2023. – Vol. 17. – № 3.

148. Kirk, J. A. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility / J. A. Kirk, B. M. Ansell, E. G. Bywaters // *Annals of the rheumatic diseases*. – 1967. – Vol. 26. – № 5. – P. 419-425.
149. Kirkness, M. W. Mechanics and structural stability of the collagen triple helix. Vol. 53 / M. W. Kirkness, K. Lehmann, N. R. Forde. – 2019.
150. Kumar, B. Joint Hypermobility Syndrome: Recognizing a Commonly Overlooked Cause of Chronic Pain. Vol. 130 / B. Kumar, P. Lenert. – 2017.
151. Lamari, N. M. Analysis of joint mobility patterns among preschool children / N. M. Lamari, A. Gomes Chueire, J. A. Cordeiro // *Sao Paulo Medical Journal*. – 2005. – Vol. 123. – № 3. – P. 119-123.
152. Lateral abdominal muscles of adults with hypermobility may be partially impaired during contraction / U. H. Mitchell, A. W. Johnson, L. Adams [et al.] // *BMJ Open Sport and Exercise Medicine*. – 2022. – Vol. 8. – № 3.
153. Li, B. Molecular basis for the extensibility of elastin. Vol. 23 / B. Li, V. Daggett. – 2002.
154. Liberato, S. C. Association between bone mineralization, body composition, and cardiorespiratory fitness level in Young Australian Men / S. C. Liberato, L. Maple-Brown, J. Bressan // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2015. – Vol. 18. – № 2. – P. 187-191.
155. Lineage tracing and genetic ablation of ADAM12 + perivascular cells identify a major source of profibrotic cells during acute tissue injury / S. Dulauroy, S. E. Di Carlo, F. Langa [et al.] // *Nature Medicine*. – 2012. – Vol. 18. – № 8. – P. 1262-1270.
156. Lorentzon, M. Age of attainment of peak bone mass is site specific in Swedish men - The GOOD study / M. Lorentzon, D. Mellström, C. Ohlsson // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2005. – Vol. 20. – № 7. – P. 1223-1227.
157. Low tendon stiffness and abnormal ultrastructure distinguish classic Ehlers-Danlos syndrome from benign joint hypermobility syndrome in patients / R. H. Nielsen, C. Couppé, J. K. Jensen [et al.] // *FASEB Journal*. – 2014. – Vol. 28. – № 11. – P. 4668-4676.

158. Lumican as a multivalent effector in wound healing. Vol. 129 / K. Karamanou, G. Perrot, F. X. Maquart, S. Brézillon. – Elsevier B.V., 2018.
159. Lumican promotes joint fibrosis through TGF- β signaling / D. Xiao, T. Liang, Z. Zhuang [et al.] // FEBS Open Bio. – 2020. – Vol. 10. – № 11. – P. 2478-2488.
160. Lynch, M. D. Fibroblast heterogeneity: implications for human disease. Vol. 128 / M. D. Lynch, F. M. Watt. – 2018.
161. Magnesium-permeable TRPM6 polymorphisms in patients with meningomyelocele / M. Saraç, E. Önalın, Ü. Bakal [et al.] // SpringerPlus. – 2016. – Vol. 5. – № 1.
162. Manon-Jensen, T. Collagen-mediated hemostasis / T. Manon-Jensen, N. G. Kjeld, M. A. Karsdal // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2016. – Vol. 14. – № 3. – P. 438-448.
163. Martynov, A. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia / A. Martynov, G. Nechaeva // Medical News of North Caucasus. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. 2-76.
164. Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and (MMP-8) gene polymorphisms promote increase and remodeling of the collagen iii and v in posterior tibial tendinopathy / T. Diniz-Fernandes, A. L. Godoy-Santos, M. C. Santos [et al.] // Histology and Histopathology. – 2018. – Vol. 33. – № 9. – P. 929-936.
165. Matrix modeling and remodeling: A biological interplay regulating tissue homeostasis and diseases. Vols. 75-76 / N. K. Karamanos, A. D. Theocharis, T. Neill, R. V. Iozzo. – 2019.
166. Meta-analysis of the association between lumican gene polymorphisms and susceptibility to high myopia / M. He, W. Wang, D. Ragoonundun, W. Huang // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – № 6.
167. Methods for the diagnosis and management of patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome / I. A. Viktorova, D. S. Ivanova, R. S. Kochimov, A. M. Adyrbayev // Russian Medical Inquiry. – 2020. – Vol. 4. – № 8. – P. 498-503.

168. MicroRNA-6884-5p regulates the proliferation, invasion, and EMT of gastric cancer cells by directly targeting S100A16 / H. Lv, H. Hou, H. Lei [et al.] // *Oncology Research*. – 2020. – Vol. 28. – № 3. – P. 225-236.
169. Minguell, J. J. Mesenchymal stem cells. Vol. 226 / J. J. Minguell, A. Erices, P. Conget. – 2001.
170. MiR-485-5p modulates mitochondrial fission through targeting mitochondrial anchored protein ligase in cardiac hypertrophy / Y. Zhao, M. Ponnusamy, C. Liu [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. – 2017. – Vol. 1863. – № 11.
171. Modern criteria of diagnosis of the main dysplasia phenotypes (Marfan and Chernogubov-Ehlers-Danlos syndromes): sufficiency and applicability to medical practice. Vol. 7 / I. A. Viktorova, D. S. Ivanova, A. M. Poltavtseva [et al.]. – 2023.
172. Modern problems of nissue dysplasia in children pathogenesis of connective / N. S. Cherkasov, Y. A. Lutsenko, M. Y. Ledyayev [et al.] // *Journal of Volgograd State Medical University*. – 2020. – Vol. 17. – № 4.
173. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders / V. N. Nikolenko, M. V. Oganessian, A. D. Vovkogan [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2020. – Vol. 21. – № 1.
174. Muncie, J. M. The Physical and Biochemical Properties of the Extracellular Matrix Regulate Cell Fate / J. M. Muncie, V. M. Weaver // *Current Topics in Developmental Biology*. – 2018. – Vol. 130. – P. 1-37.
175. Muscle-tendon tissue properties in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome / L. Rombaut, F. Malfait, I. De Wandele [et al.] // *Arthritis care & research*. – 2012. – Vol. 64. – № 5. – P. 766-772.
176. Muscle strength differences in healthy young adults with and without generalized joint hypermobility: A cross-sectional study / P. Jindal, A. Narayan, S. Ganesan, J. C. MacDermid // *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*. – 2016. – Vol. 8. – № 1.
177. Ocular features in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: A clinical and in vivo confocal microscopy study / M. Gharbiya, A.

- Moramarco, M. Castori [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 154. – № 3. – P. :593-600.
178. Osteoblast Malfunction Caused by Cell Stress Response to Procollagen Misfolding in $\alpha 2(I)$ -G610C Mouse Model of Osteogenesis Imperfecta / L. S. Mirigian, E. Makareeva, E. L. Mertz [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2016. – Vol. 31. – № 8. – P. 1608-1616.
179. Osteopontin, inflammation and myogenesis: Influencing regeneration, fibrosis and size of skeletal muscle / C.N. Pagel, D.K. Wasgewatte Wijesinghe, N. Taghavi Esfandouni, E.J. Mackie // *Journal of Cell Communication and Signaling*. – 2014. – Vol. 8. – № 2. – P. 95–103.
180. Park, H. S. A simple and fast algorithm for K-medoids clustering / H. S. Park, C. H. Jun // *Expert Systems with Applications*. – 2009. – Vol. 36. – № 2 PART 2. – P. 3336-3341.
181. Park, S. H. Absence of an association between lumican promoter variants and high myopia in the Korean population / S. H. Park, J. Mok, C. K. Joo // *Ophthalmic Genetics*. – 2013. – Vol. 34. – № 1-2. – P. 43-47.
182. Peak Bone Mass Formation: Modern View of the Problem / K. Akhiiarova, R. Khusainova, I. Minniakhmetov [et al] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11. – № 11. – P. 2982.
183. Phenotypic characterization of patients with early-onset high myopia due to mutations in COL2A1 or COL11A1: Why not Stickler syndrome? / Lin Zhou, Xueshan Xiao, Shiqiang Li [et al.] // *Molecular vision*. – 2018. – Vol. 24. – P. 560-573.
184. Phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia in individuals with joint hypermobility / Akhiiarova K.E., Gantseva K.K., Khusainova R.I., Tyurin A.V. // *Meditinskiy Sovet*. – 2022. – Vol. 2022. – № 21. – P. 156-161.
185. Polycystin-1 regulates bone development through an interaction with the transcriptional coactivator TAZ / D. Merrick, K. Mistry, J. Wu [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2019. – Vol. 28. – № 1. – P. 61–30.
186. Polymorphic variation within the ADAMTS2, ADAMTS14, ADAMTS5, ADAM12 and TIMP2 genes and the risk of Achilles tendon pathology: A genetic

- association study / L. El Khoury, M. Posthumus, M. Collins [et al.] // *Journal of Science and Medicine in Sport*. – 2013. – Vol. 16. – № 6. – P. 493-498.
187. Polymorphisms in ADAMTS4 and ADAMTS5 are not linked to susceptibility to knee osteoarthritis in the Turkish population / U. Canbek, A. Imerci, M. Kara [et al.] // *Genetics and Molecular Research*. – 2016. – Vol. 15. – № 3.
188. Polymorphisms in stromal genes and susceptibility to serous epithelial ovarian cancer: A report from the ovarian cancer association consortium / E. K. Amankwah, Q. Wang, J. M. Schildkraut [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6. – № 5.
189. Polymorphisms in Wnt signaling pathway genes are associated with peak bone mineral density, lean mass, and fat mass in Chinese male nuclear families / Y. Zheng, C. Wang, H. Zhang [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2016. – Vol. 27. – № 5. – P. 1805-1815.
190. PReS-FINAL-2272: Association of benign joint hypermobility syndrome with mitral valve prolapsed in Iranian children / R. Shiari, F. Vaziri, E. Zahmatkesh, H. Javaherizadeh // *Pediatric Rheumatology*. – 2013. – Vol. 11. – № S2.
191. Prevalence of joint hypermobility in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. Vol. 25 / A. Sobhani-Eraghi, M. Motalebi, S. Sarreshtehdari [et al.]. – 2020.
192. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III / A. C. Looker, E. S. Orwoll, C. C. Johnston [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1997. – Vol. 12. – № 11. – P. 1761-1768.
193. Prospective correlation between serum relaxin concentration and anterior cruciate ligament tears among elite collegiate female athletes / J. L. Dragoo, T. N. Castillo, H. J. Braun [et al.] // *American Journal of Sports Medicine*. – 2011. – Vol. 39. – № 10. – P. 2175-2180.
194. Publisher Correction: Single-cell analysis uncovers fibroblast heterogeneity and criteria for fibroblast and mural cell identification and discrimination. Vol. 11 / L. Muhl, G. Genové, S. Leptidis [et al.]. – 2020.

195. Recurring and Generalized Visceroptosis in Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type / C. Dordoni, M. Ritelli, M. Venturini [et al.] // *American Journal of Medical Genetics, Part A.* – 2013. – Vol. 161. – № 5. – P. 1143-1147.
196. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I $\alpha 1$ gene / S. F. A. Grant, D. M. Reid, G. Blake [et al.] // *Nature Genetics.* – 1996. – Vol. 14. – № 2. – P. 203-205.
197. Regulation of Gdf5 expression in joint remodelling, repair and osteoarthritis / K. Kania, F. Colella, A. H. Riemen [et al.] // *Scientific Reports.* – 2020. – Vol. 10. – № 1.
198. RNA-Seq of Dermal Fibroblasts from Patients with Hypermobility Ehlers–Danlos Syndrome and Hypermobility Spectrum Disorders Supports Their Categorization as a Single Entity with Involvement of Extracellular Matrix Degrading and Proinflammatory Pathomechanism / M. Ritelli, N. Chiarelli, V. Cinquina [et al.] // *Cells.* – 2022. – Vol. 11. – № 24.
199. Russek, L. N. Prevalence, injury rate and, symptom frequency in generalized joint laxity and joint hypermobility syndrome in a “healthy” college population / L. N. Russek, D. M. Errico // *Clinical Rheumatology.* – 2016. – Vol. 35. – № 4. – P. 1029-1039.
200. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Guidelines of the russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (First edition) / Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine // *Medical News of North Caucasus.* – 2018. – Vol. 13. – № 1.
201. Şahin, N. Ü. Effect of comorbid benign joint hypermobility and juvenile fibromyalgia syndromes on pediatric functional gastrointestinal disorders / N. Ü. Şahin, N. Şahin, M. Kılıç // *Postgraduate Medicine.* – 2023. – Vol. 135. – № 4. – P. 386-393.
202. Saneeva, G. Mineral homeostasis peculiarities in joint hypermobility syndrome / G. Saneeva // *Medical news of the North Caucasus.* – 2014. – Vol. 9. – № 1. – P. 96-97.
203. Santos, L. Exercise and bone health across the lifespan / L. Santos, K. J. Elliott-Sale, C. Sale // *Biogerontology.* – 2017. – Vol. 18. – № 6. – P. 931-946.

204. Sclerostin Binds to LRP5/6 and Antagonizes Canonical Wnt Signaling / X. Li, Y. Zhang, H. Kang [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2005. – Vol. 280. – № 20. – P. 19883-19887.
205. Serum prolidase activity and oxidative-antioxidative status in Legg-Calve-Perthes disease / M. A. Altay, C. Erturk, N. Aksoy [et al.] // *Journal of Pediatric Orthopaedics Part B*. – 2011. – Vol. 20. – № 4. – P. 222-226.
206. Serum prolidase activity in benign joint hypermobility syndrome / S. Em, D. Ucar, P. Oktayoglu [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2014. – Vol. 15. – № 1.
207. Shaw, T. J. Dissecting Fibroblast Heterogeneity in Health and Fibrotic Disease / T. J. Shaw, E. Rognoni // *Current Rheumatology Reports*. – 2020. – Vol. 22. – № 8.
208. Simmonds, J. V. Hypermobility and the hypermobility syndrome / J. V. Simmonds, R. J. Keer // *Manual Therapy*. – 2007. – Vol. 12. – № 4.
209. Simulation-derived best practices for clustering clinical data / C.E. Coombes, X. Liu, Z.B. Abrams [et al.] // *Journal of Biomedical Informatics*. – 2021. – Vol. 118. – P. 103788.
210. Single nucleotide variants of candidate genes in aggrecan metabolic pathway are associated with lumbar disc degeneration and modic changes / R.S. Perera, P.H. Dissanayake, U. Senarath [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 1.
211. Structural basis for collagen recognition by the immune receptor OSCAR / L. Zhou, J. M. Hinerman, M. Blaszczyk [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 127. – № 5. – P. 529-537.
212. Supravalvular aortic stenosis. Report of a family with peculiar somatic features and normal intelligence / A. J. Lewis, P. A. Ongley, O. W. Kincaid, D. G. Ritter // *Diseases of the chest*. – 1969. – Vol. 55. – № 5. – P. 372-379.
213. Susceptibility loci and polygenic architecture highlight population specific and common genetic features in inguinal hernias: genetics in inguinal hernias / K. Hikino, M. Koido, K. Tomizuka [et al.] // *EBioMedicine*. – 2021. – Vol. 70.
214. Symptom Clusters Seen in Adult COVID-19 Recovery Clinic Care Seekers / V. Danesh, A. C. Arroliga, J. A. Bourgeois [et al.] // *Journal of General Internal Medicine*. – 2023. – Vol. 38. – № 2. – P. 1071-1080.

215. Ten-year longitudinal relationship between physical activity and lumbar bone mass in (young) adults / I. Bakker, J. W. Twisk, W. Van Mechelen [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003. – Vol. 18. – № 2. – P. 325-332.
216. Teran-Wodzinski, P. Clinical characteristics of patients with hypermobile type Ehlers–Danlos syndrome (hEDS) and generalized hypermobility spectrum disorders (G-HSD): an online survey / P. Teran-Wodzinski, A. Kumar // *Rheumatology International*. – 2023. – Vol. 43. – № 10. – P. 1935-1945.
217. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes / F. Malfait, C. Francomano, P. Byers [et al.] // *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. – 2017. – Vol. 175. – № 1.
218. The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development / A. Soroushanova, L.M. Delgado, Z. Wu [et al.] // *Advanced Materials*. – 2019. – Vol. 31. – № 1.
219. The decisive case-control study elaborates the null association between ADAMTS5 rs226794 and osteoarthritis in asians: A case-control study and meta-analysis / C. C. Kao, H. E. Hsu, Y. C. Chen [et al.] // *Genes*. – 2021. – Vol. 12. – № 12.
220. The duration of exercise as a regulator of bone mass / M. K. Karlsson, H. Magnusson, C. Karlsson, E. Seeman // *Bone*. – 2001. – Vol. 28. – № 1. – P. 128-132.
221. The extracellular matrix glycoprotein tenascin-X regulates peripheral sensory and motor neurones / Aktar R., Peiris M., Fikree A. [et al.] // *Journal of Physiology*. – 2018. – Vol. 596. – № 17. – P. 4237-4251.
222. The functional consequences of Generalized Joint Hypermobility: A cross-sectional study / M. C. Scheper, J. E. De Vries, B. Juul-Kristensen [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2014. – Vol. 15. – № 1.
223. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes / F. Malfait, A. J. Hakim, A. De Paepe, R. Grahame // *Rheumatology*. – 2006. – Vol. 45. – № 5. – P. 502–507.
224. The genetic epidemiology of joint hypermobility: A population study of female twins / A. J. Hakim, L. F. Cherkas, R. Grahame [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2004. – Vol. 50. – № 8. – P. 2640-2644.

225. The Incidence and Clinical Characteristics of the Connective Tissue Dysplasia in Adolescents / G. Y. Kalaeva, O. I. Khokhlova, I. A. Deev, J. G. Samoilova // *Pediatric pharmacology*. – 2017. – Vol. 14. – № 5. – P. 373-379.
226. The influence of joint hypermobility on functional movement control in an elite netball population: A preliminary cohort study / K. Soper, J. V. Simmonds, H. Kaz Kaz, N. Ninis // *Physical Therapy in Sport*. – 2015. – Vol. 16. – № 2. – P. 127-134.
227. The level of microelements and heterogeneity of joint hypermobility as an endophenotype of undifferentiated connective tissue dysplasia / L. Z. Lukmanova, R. A. Davletshin, R. I. Khusainova, A. V. Tyurin // *Russian Open Medical Journal*. – 2020. – Vol. 9. – № 1. – P. 1-4.
228. The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: A systematic review and meta-analysis / T. O. Smith, V. Easton, H. Bacon [et al.] // *Rheumatology (United Kingdom)*. – 2014. – Vol. 53. – № 1. – P. 114-122.
229. The relationship between body composition and bone mineral content: Threshold effects in a racially and ethnically diverse group of men / T. G. Travison, A. B. Araujo, G. R. Esche, J. B. McKinlay // *Osteoporosis International*. – 2008. – Vol. 19. – № 1. – P. 29-38.
230. The Role of Network Architecture in Collagen Mechanics / K. A. Jansen, A. J. Licup, A. Sharma [et al.] // *Biophysical Journal*. – 2018. – Vol. 114. – № 11. – P. 2665-2678.
231. The structure and micromechanics of elastic tissue / E. M. Green, J. C. Mansfield, J. S. Bell, C. P. Winlove // *Interface Focus*. – 2014. – Vol. 4. – № 2. – P. 20130058.
232. Theocharis, A. D. The extracellular matrix as a multitasking player in disease / A. D. Theocharis, D. Manou, N. K. Karamanos // *FEBS Journal*. – 2019. – Vol. 286. – № 15. – P. 2830–2869.
233. Tissue matrix arrays for high-throughput screening and systems analysis of cell function / V. Z. Beachley, M. T. Wolf, K. Sadtler [et al.] // *Nature Methods*. – 2015. – Vol. 12. – № 12. – P. 1197-1204.

234. Ultrasonographic, axial, and peripheral measurements in female patients with benign hypermobility syndrome / J. Nijs, E. Van Essche, M. De Munck, J. Dequeker // *Calcified Tissue International*. – 2000. – Vol. 67. – № 1. – P. 37-40.
235. Unsupervised machine learning and prognostic factors of survival in chronic lymphocytic leukemia / C. E. Coombes, Z. B. Abrams, S. Li [et al.] // *Journal of the American Medical Informatics Association*. – 2020. – Vol. 27. – № 7.
236. Use of Cluster Analysis to Delineate Symptom Profiles in an Ehlers-Danlos Syndrome Patient Population / J. R. Schubart, E. Schaefer, A. J. Hakim [et al.] // *Journal of Pain and Symptom Management*. – 2019. – Vol. 58. – № 3. – P. 427-36.
237. Verification of the Chromosome Region 9q21 Association with Pelvic Organ Prolapse Using Regulome DB Annotations / M.B. Khadzhieva, D.S. Kolobkov, S.V. Kamoeva [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. – Vol. 2015.
238. Vougiouka O. Benign hypermobility syndrome in Greek schoolchildren / O. Vougiouka, M. Moustaki, M. Tsanaktsi // *European Journal of Pediatrics*. – 2000. – Vol. 159. – № 8.
239. Wei, K. Fibroblast pathology in inflammatory diseases / K. Wei, H. N. Nguyen, M. B. Brenner // *Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 131. – № 20.
240. Weng, K. Elucidation of the mechanism by which a ADAMTS5 Gene MicroRNA-Binding site single nucleotide polymorphism affects the risk of osteoarthritis / K. Weng, M. Luo, D. Dong // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. – 2020. – Vol. 24. – № 8. – P. 467-477.
241. WNT16 influences bone mineral density, cortical bone thickness, bone strength, and osteoporotic fracture risk / H. F. Zheng, J. H. Tobias, E. Duncan [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2012. – Vol. 8. – № 7. – P. e1002745.
242. Woessner, J. F. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling / J. F. Woessner // *The FASEB Journal*. – 1991. – Vol. 5. – № 8. – P. 2145-2154.
243. Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis / H.E. Talbott, S. Mascharak, M. Griffin [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2022. – Vol. 29. – № 8. – P. 1161–1180.

244. Xiao Z. Gender-Specific Body Composition Relationships between Adipose Tissue Distribution and Peak Bone Mineral Density in Young Chinese Adults / Z. Xiao, H. Xu // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 6724749.
245. Zakharov, I. S. Referential indices of bone mineral density of lumbar vertebrae for women of kuzbass / I. S. Zakharov, G. I. Kolpinsky, G. A. Ushakova // *Politравma*. – 2014. – Vol. 3. – C. 3–14.

Приложение Б.

Опросник факторов риска низко травматических переломов

Ф.И.О.

1. Имеются ли у Вас хронические заболевания? 1. Да 2. Нет
2. Были ли у вас операции? 1. Да 2. Нет
3. Принимаете ли вы на постоянной основе препараты? 1. Да 2. Нет
4. Если принимаете, то какие _____
5. Вы курите? 1. Да 2. Нет
6. Принимаете ли вы глюкокортикостероиды?» 1. Да 2. Нет
7. Если да, сколько пачек в день? _____
8. Если да, сколько лет? _____
9. Считаете ли вы, что употребляете достаточное количество кисломолочных продуктов? 1. Да 2. Нет
10. Как часто вы выпиваете стакан молока? 1. 1-2 раза в неделю 2. 1-2 раза в месяц 3. Не употребляю 4. 3-4 раза в неделю 5. Каждый день
11. Как часто вы употребляете кисломолочные продукты? 1. 1-2 раза в неделю 2. 1-2 раза в месяц 3. Не употребляю 4. 3-4 раза в неделю 5. Каждый день 5. Каждый день
12. Как часто вы употребляете 1 порцию (100г) творога? 1. 1-2 раза в неделю 2. 1-2 раза в месяц 3. Не употребляю 4. 3-4 раза в неделю 5. Каждый день
13. Как часто вы принимаете препараты Кальция? 1. 1-2 раза в неделю 2. 1-2 раза в месяц 3. Не употребляю 4. 3-4 раза в неделю 5. Каждый день

Рисунок Б1 – Опросник факторов риска переломов

Приложение В.

Таблица В1 – Распределение частот аллелей и генотипов *ADAMTS 5 rs9978597*, *TRPM6 rs3824347*, *ADAMTS 5 rs229069*, *BMP5 rs3734444* относительно МПКТ и композитного состава тела

<i>ADAMTS 5 rs9978597</i>			
	TT(N = 37)	GT(N = 13)	GG(N = 10)
МПКТ общая	1,163±0,020	1,159±0,073	1,172±0,036
Голова	2,163±0,049	2,139±0,173	2,185±0,081
Верхние конечности	0,864±0,022	0,856±0,023	0,854±0,027
Нижние конечности	1,136±0,036	1,131±0,030	1,226±0,035
Туловище	0,970±0,016	1,013±0,040	0,951±0,019
Ребра	0,815±0,016	0,830±0,072	0,787±0,029
Позвоночник	1,069±0,020	1,073±0,032	1,054±0,028
Таз	1,071±0,021	1,070±0,028	1,039±0,036
Z	1,00±0,146	1,15±0,164	1,150±0,282
Жировая масса			
Жир (кг)	19,26±0,799	18,97±1,624	18,10±2,194
Верхние конечности (кг)	2,38±0,135	2,38±0,216	2,02±0,244
Нижние конечности (кг)	7,66±0,373	7,29±0,583	7,01±0,767
Туловище	9,02±0,578	8,65±0,850	8,26±1,322
Андройдное	1,12±0,065	1,18±0,142	1,10±0,236
Гиноидное	3,70±0,162	3,53±0,296	3,36±0,412
Жир %	33,23±0,886	32,94±1,465	31,78±3,026
А/Г отношение	0,30±0,012	0,32±0,018	0,31±0,052
Тощая масса			

Продолжение таблицы В1

<i>ADAMTS 5 rs9978597</i>			
	ТТ(N = 37)	ГТ(N = 13)	GG(N = 10)
Тощая масса (кг)	38,34±5,49	37,63±1,851	37,94±1,565
Верхние конечности (кг)	3,97±1,11	4,18±0,274	3,86±0,306
Нижние конечности (кг)	12,98±2,10	12,73±0,881	12,73±0,501
Туловище	18,52±2,61	18,07±0,881	18,43±0,806
Андроидное	2,55±0,41	2,42±0,151	2,58±0,150
Гиноидное	6,02±0,94	5,88±0,302	5,85±0,307
Тощая масса %	66,77±5,32	67,06±1,465	68,22±3,026
<i>TRPM6 rs3824347</i>			
	CC(N = 16)	CT(N = 25)	TT(N = 16)
МПКТ общая	1,160±0,017	1,178±0,018	1,142±0,027
Голова	2,199±0,053	2,163±0,063	2,125±0,064
Верхние конечности	0,856±0,016	0,880±0,028	0,836±0,022
Нижние конечности	1,096±0,066	1,190±0,019	1,125±0,042
Туловище	0,967±0,020	0,980±0,014	0,989±0,042
Ребра	0,819±0,020	0,830±0,020	0,792±0,016
Позвоночник	1,062±0,025	1,097±0,022	1,038±0,035
Таз	1,093±0,047	1,094±0,025	1,039±0,034
Z	0,943±0,189	1,212±0,150	0,825±0,209
Жировая масса			
Жир (кг)	20,61±1,513	18,14±0,928	19,38±1,033
Верхние конечности (кг)	2,46±0,181	2,25±0,168	2,37±0,168

Продолжение таблицы В1

<i>TRPM6 rs3824347</i>			
	CC(N = 16)	CT(N = 25)	TT(N = 16)
Нижние конечности (кг)	8,13±0,684	7,11±0,372	7,46±0,402
Туловище	9,14±0,745	8,89±0,804	8,81±0,092
Андройдное	1,29±0,142	1,04±0,074	1,19±0,092
Гиноидное	3,88±0,294	3,43±0,177	3,71±0,205
Жир %	35,10±1,330	31,98±1,207	33,00±1,088
А/Г отношение	0,32±0,024	0,30±0,015	0,32±0,017
Тощая масса			
Тощая масса (кг)	36,89±1,298	38,25±1,135	39,22±1,399
Верхние конечности (кг)	4,03±0,235	3,94±0,228	4,17±0,0,246
Нижние конечности (кг)	12,66±0,456	12,94±0,426	13,16±0,548
Туловище	17,56±0,665	18,46±0,511	19,05±0,652
Андройдное	2,36±0,118	2,53±0,081	2,67±0,098
Гиноидное	5,72±0,213	5,96±0,193	6,19±0,230
Тощая масса %	64,90±1,330	68,02±1,207	67,00±1,088
<i>ADAMTS 5 rs229069</i>			
	CC(N = 33)	CG(N = 22)	GG(N = 22)
МПКТ общая	1,152±0,014	1,171±0,022	1,206±0,001
Голова	2,102±0,054	2,212±0,046	2,359±0,077
Верхние конечности	0,864±0,023	0,858±0,019	0,849±0,024
Нижние конечности	1,145±0,020	1,176±0,027	0,978±0,250
Туловище	0,974±0,020	0,981±0,021	1,003±0,059

Продолжение таблицы В1

Ребра	0,815±0,017	0,817±0,015	0,824±0,058
Позвоночник	1,049±0,019	1,089±0,026	1,143±0,063
Таз	1,080±0,029	1,075±0,028	1,087±0,080
Z	0,945±0,123	1,073±0,189	1,425±0,449
Жировая масса			
Жир (кг)	18,420±0,772	19,981±1,129	20,751±3,749
Верхние конечности(кг)	2,219±0,117	2,321±0,141	3,426±0,596
Нижние конечности (кг)	7,119±0,295	7,727±0,458	9,135±1,878
Туловище	8,954±0,665	9,024±0,562	8,335±1,567
Андроидное	1,109±0,073	1,213±0,102	1,151±0,263
Гиноидное	3,418±0,154	3,875±0,215	3,978±0,626
Жир %	32,524±1,033	34,026±0,950	33,059±4,100
А/Г отношение	0,321±0,014	0,308±0,018	0,277±0,030
Тощая масса			
Тощая масса (kg)	38,026±1,056	37,940±1,173	40,151±1,266
Верхние конечности (кг)	4,054±0,195	4,025±0,225	3,870±0,266
Нижние конечности (кг)	12,921±0,386	12,779±0,441	13,741±0,561
Туловище	18,270±0,510	18,286±0,526	19,619±0,904
Андроидное	2,512±0,079	2,473±0,093	2,844±0,123
Гиноидное	5,950±0,185	5,896±0,182	6,357±0,165
Тощая масса %	67,476±1,033	65,974±0,950	66,941±4,100

Примечание: количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (M±SD)

Таблица В2 – Распределение частот аллелей и генотипов относительно МПКТ

<i>BMP5 rs3734444</i>			
	GG(N = 3)	GT(N = 55)	CC(N)
МПКТ общая	1,098±0,040	1,167±0,012	0
Голова	2,040±0,014	2,169±0,038	0
Верхние конечности	0,837±0,029	0,862±0,016	0
Нижние конечности	1,150±0,042	1,145±0,025	0
Туловище	0,965±0,037	0,979±0,015	0
Ребра	0,784±0,023	0,818±0,012	0
Позвоночник	1,055±0,052	1,072±0,016	0
Таз	1,098±0,040	1,167±0,021	0
Z	0,467±0,041	1,059±0,197	0
Жировая масса			
Жир (кг)	17,454±1,031	19,276±0,702	0
Верхние конечности (кг)	1,935±0,097	2,366±0,106	0
Нижние конечности (кг)	7,098±0,591	7,517±0,295	0
Туловище	7,581±0,469	9,013±0,458	0
Андроидное	0,864±0,077	1,168±0,062	0
Гиноидное	3,492±0,245	3,641±0,136	0
Жир %	32,748±0,453	33,163±0,777	0
A/G отношение	0,247±0,014	0,317±0,011	0
Тощая масса			
Тощая масса (kg)	35,932±2,534	38,265±0,765	0

Продолжение таблицы В2

<i>BMP5 rs3734444</i>			
	GG(N = 3)	GT(N = 55)	CC(N)
Верхние конечности (кг)	3,471±0,085	4,061±0,145	0
Нижние конечности (кг)	12,391±1,059	12,953±0,284	0
Туловище	17,072±1,243	18,441±0,363	0
Андроидное	2,234±0,155	2,536±0,060	0
Гиноидное	5,697±0,477	5,972±0,128	0
Тощая масса %	67,252±0,453	66,837±0,777	0

Примечание: Количественные данные выражены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (M±SD)

Таблица В3 – Распределение частот аллелей и генотипов гена *ADAMTS5*

Группы	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>ADAMTS5 rs226794</i>						
		G	A	GG	GA	AA
ГМС+	111	181(0,82) p = 0,029 p ^{FDR} = 0,461	41(0,19)	78(0,70) p = 0,003 p ^{FDR} = 0,046 OR = 3,87 95% CI 1,64-9,07	25(0,23)	8(0,07)
ГМС-	52	39(0,67)	19(0,33)	11(0,38)	17(0,59)	1(0,04)
ДСТ+	106	168(0,79)	44(0,21)	70(0,66)	28(0,26)	8(0,08)
ДСТ-	34	52(0,77)	16(0,24)	19(0,56)	14(0,41)	1(0,03)
ГМС-ДСТ-	23	32(0,70)	14(0,30)	10(0,44)	12(0,52)	1(0,04)

Продолжение таблицы В3

Группы	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>ADAMTS5</i> rs226794						
		G	A	GG	GA	AA
ГМС+ДСТ+	100	161(0,81)	39(0,20)	69(0,69) p = 0,039 p ^{FDR} = 0,546	23(0,23)	8(0,08)
ГМС+ДСТ-	11	20(0,91)	2(0,09)	9(0,82)	2(0,18)	0
<i>ADAMTS5</i> rs9978597						
		G	T	GG	GT	TT
ГМС+	115	23(0,10)	207(0,90) p < 0,00001 p ^{FDR} < 0,00001 OR = 5,00 95% CI 2,49-10,03	4(0,04)	15(0,13)	96(0,84) p < 0,00001 p ^{FDR} < 0,00001 OR = 7,81 95% CI 3,16-19,28
ГМС-	28	20(0,53)	18(0,47)	3(0,11)	14(0,50)	11(0,39)
ДСТ +	109	24(0,11)	194(0,89) p = 0,001 p ^{FDR} = 0,02 OR = 3,13 95% CI 1,59-6,18	4(0,04)	16(0,15)	89(0,82) p = 0,002 p ^{FDR} = 0,021 OR = 3,96 95% CI 1,73- 9,07
ДСТ-	34	19(0,28)	49(0,72)	3(0,09)	13(0,38)	18(0,53)
ГМС-ДСТ-	23	19(0,41)	27(0,59)	3(0,13)	13(0,57)	7(0,31)

Продолжение таблицы В3

Группы	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>ADAMTS5 rs9978597</i>						
		G	T	GG	GT	TT
ГМС+ДСТ+	104	23(0,11)	207(0,80) p = < 0,00001 p ^{FDR} < 0,00001 OR = 6,33 95% CI 3,06-13,12	4(0,04)	15(0,14)	85(0,82) p < 0,00001 p ^{FDR} < 0,00001 OR = 10,23 95% CI 3,70-28,30
ГМС+ДСТ-	11	0	22(1,00)	0	0	11(1,00)
<i>ADAMTS5 rs2830585</i>						
		C	T	CC	CT	TT
ГМС+	111	191(0,86)	31(0,14)	84(0,76)	23(0,21)	4(0,04)
ГМС-	29	52(0,90)	6(0,10)	23(0,79)	6(0,21)	0
ДСТ+	106	185(0,87)	27(0,13)	82(0,77)	21(0,20)	3(0,03)
ДСТ-	34	58(0,85)	10(0,15)	25(0,74)	8(0,24)	1(0,03)
ГМС-ДСТ-	23	41(0,89)	5(0,11)	18(0,78)	5(0,22)	0
ГМС+ДСТ+	100	174(0,87)	26(0,13)	77(0,77)	20(0,20)	3(0,03)
ГМС+ДСТ-	11	17(0,77)	5(0,23)	7(0,64)	3(0,27)	1(0,09)
<i>ADAMTS5 rs229077</i>						
		C	T	CC	CT	TT
ГМС+	117	139(0,60)	93(0,40)	40(0,35)	59(0,51) p = 0,014 p ^{FDR} = 0,210	17(0,15)

Продолжение таблицы В3

Группы	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>ADAMTS5 rs229077</i>						
		C	T	CC	CT	TT
ГМС-	28	30(0,54)	26(0,46)	4(0,14)	22(0,79)	2(0,07)
ДСТ+	110	127(0,58)	93(0,42)	36(0,33)	55(0,50) p = 0,038 p ^{FDR} = 0,57	19(0,17)
ДСТ-	34	42(0,62)	26(0,38)	8(0,24)	26(0,77)	0
ГМС-ДСТ-	23	27(0,59)	19(0,41)	4(0,17)	19(0,83)	0
ГМС+ДСТ+	105	124(0,59)	86(0,41)	36(0,34)	52(0,50)	17(0,16)
ГМС+ДСТ-	11	15(0,68)	7(0,32)	4(0,36)	7(0,64)	0
<i>ADAMTS5 rs229069</i>						
		C	G	CC	CG	GG
ГМС+	115	162(0,70)	68(0,30)	51(0,44)	60(0,52)	4(0,04)
ГМС-	28	44(0,79)	12(0,21)	18(0,64)	8(0,29)	2(0,07)
ДСТ+	108	157(0,72)	61(0,28)	52(0,48)	53(0,49)	4(0,04)
ДСТ-	49	49(0,72)	19(0,28)	17(0,50)	15(0,44)	2(0,06)
ГМС-ДСТ-	23	35(0,76)	11(0,24)	14(0,61)	7(0,30)	2(0,09)
ГМС+ДСТ+	104	148(0,71)	60(0,29)	48(0,46)	52(0,50)	4(0,04)
ГМС+ДСТ-	11	14(0,64)	8(0,36)	3(0,27)	8(0,73)	0

Примечание: Категориальные данные выражены в виде количества случаев и доли

Таблица В4 – Распределение частот аллелей и генотипов генов *VDR*, *LUM*, *TNXB*, *GDF5*, *TRPM6*, *BMP5* в исследуемых группах и полученные ассоциации в исследуемых группах

Популяция	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>VDR rs11540149</i>						
Выборки		G	A	GG	GA	AA

Продолжение таблицы В4

Популяция	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>VDR rs11540149</i>						
Выборки		G	A	GG	GA	AA
ГМС+	115	210(0,91)	20(0,09)	96(0,83)	18(0,16)	1(0,01)
ГМС -	28	51(0,91)	5(0,09)	24(0,86)	3(0,11)	1(0,04)
ДСТ +	109	195(0,89)	23(0,11)	88(0,81)	19(0,17)	2(0,02)
ДСТ-	34	66(0,97)	2(0,03)	32(0,94)	2(0,06)	0
ГМС+ДСТ+	104	188(0,90)	20(0,10)	85(0,82)	18(0,17)	1(0,01)
ГМС-ДСТ-	23	44(0,96)	2(0,04)	21(0,91)	2(0,09)	0
ГМС+ДСТ-	11	22(1,00)	0	11(1,00)	0	0
<i>BMP5 rs1470527</i>						
Выборки		G	A	GG	GA	AA
ГМС+	116	137(0,59)	95(0,41)	39(0,34)	59(0,51)	18(0,16)
ГМС -	27	40(0,74)	14(0,26)	13(0,48)	14(0,52)	0
ДСТ +	110	138(0,63)	82(0,37)	41(0,37)	56(0,51)	13(0,12)
ДСТ-	33	39(0,59)	27(0,41)	11(0,33)	17(0,52)	5(0,15)
ГМС+ДСТ+	105	131(0,62)	79(0,38)	39(0,37)	53(0,51)	13(0,12)
ГМС-ДСТ-	22	33(0,75)	11(0,25)	11(0,50)	11(0,50)	0
ГМС+ДСТ-	11	6(0,27)	16(0,73) p = 0,001 p ^{FDR} = 0,008 OR = 8,00 95% CI 2,51-25,52	0	6(0,55)	5(0,46)
<i>BMP5 rs3734444</i>						
Выборки		A	G	AA	AG	GG

Продолжение таблицы В4

Популяция	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>BMP5</i> rs3734444						
Выборки		A	G	AA	AG	GG
ГМС+	115	19(0,08)	211(0,92) p = 0,001 p ^{FDR} = 0,014 OR = 3,70 95% CI 1,72-7,96	0	19(0,17)	96(0,84) p < 0,001 p ^{FDR} = 0,002 OR = 5,10 95% CI 2,08- 12,29
ГМС -	28	14(0,25)	42(0,75)	0	14(0,50)	14(0,50)
ДСТ +	109	22(0,10)	196(0,90)	0	22(0,20)	87(0,80)
ДСТ-	34	11(0,16)	57(0,84)	0	11(0,32)	23(0,68)
ГМС+ДСТ+	104	19(0,09)	189(0,91) p = 0,011 p ^{FDR} = 0,154	0	19(0,18)	85(0,82) p = 0,006 p ^{FDR} = 0,091
ГМС-ДСТ-	23	11(0,24)	35(0,76)	0	11(0,48)	12(0,52)
ГМС+ДСТ-	11	0	22(1,00)	0	0	11(1,00)
<i>LUM</i> rs2268578						
Выборки		C	T	CC	CT	TT
ГМС+	115	174(0,76)	56(0,24)	66(0,57)	42(0,37)	7(0,06)
ГМС -	28	48(0,86)	8(0,14)	20(0,71)	8(0,29)	0
ДСТ +	109	166(0,76)	52(0,24)	64(0,59)	38(0,35)	7(0,06)
ДСТ-	34	56(0,82)	12(0,18)	22(0,65)	12(0,35)	0
ГМС+ДСТ+	104	158(0,76)	50(0,24)	61(0,59)	36(0,35)	7(0,07)
ГМС-ДСТ-	23	40(0,87)	6(0,13)	17(0,74)	6(0,26)	0
ГМС+ДСТ-	11	16(0,73)	6(0,27)	5(0,46)	6(0,55)	0

Продолжение таблицы В4

Популяция	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>LUM</i> rs3759222						
Выборки		A	C	AA	AC	CC
ГМС+	116	57(0,25)	175(0,75)	6(0,05)	45(0,39)	65(0,56)
ГМС -	28	12(0,21)	44(0,79)	0	12(0,43)	16(0,57)
ДСТ +	110	54(0,25)	166(0,76)	6(0,06)	42(0,38)	62(0,56)
ДСТ-	34	15(0,22)	53(0,78)	0	15(0,44)	19(0,56)
ГМС+ДСТ+	105	51(0,24)	159(0,76)	6(0,06)	39(0,37)	60(0,57)
ГМС-ДСТ-	23	9(0,20)	37(0,80)	0	9(0,39)	14(0,61)
ГМС+ДСТ-	11	6(0,27)	16(0,73)	0	6(0,55)	5(0,46)
<i>TNXB</i> rs3130342						
Выборки		A	C	AA	AC	CC
ГМС+	114	203(0,89)	25(0,11)	90(0,79)	23(0,20)	1(0,01)
ГМС -	28	48(0,85)	8(0,14)	20(0,71)	8(0,29)	0
ДСТ +	108	189(0,88)	27(0,13)	82(0,76)	25(0,23)	1(0,01)
ДСТ-	34	62(0,91)	6(0,09)	28(0,82)	6(0,18)	0
ГМС+ДСТ+	103	182(0,88)	24(0,12)	80(0,78)	22(0,21)	1(0,01)
ГМС-ДСТ-	23	41(0,89)	5(0,11)	18(0,78)	5(0,22)	0
ГМС+ДСТ-	11	21(0,96)	1(0,05)	10(0,91)	1(0,09)	0
<i>TRPM6</i> rs3824347						
Выборки		C	T	CC	CT	TT
ГМС+	115	99(0,43)	131(0,57) p = 0,026 p ^{FDR} = 0,421	16(0,14)	67(0,58)	32(0,28)
ГМС -	28	34(0,61)	22(0,39)	9(0,32)	16(0,57)	3(0,11)
ДСТ +	109	96(0,44)	122(0,56)	16(0,15)	64(0,59)	29(0,27)

Продолжение таблицы В4

Популяция	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>TRPM6</i> rs3824347						
Выборки		C	T	CC	CT	TT
ДСТ-	34	37(0,54)	31(0,46)	9(0,26)	19(0,56)	6(0,18)
ГМС+ДСТ+	104	90(0,43)	118(0,57) p = 0,045 p ^{FDR} = 0,721	15(0,14)	60(0,58)	29(0,28)
ГМС-ДСТ-	23	28(0,61)	18(0,39)	8(0,35)	12(0,52)	3(0,13)
ГМС+ДСТ-	11	9(0,41)	13(0,59)	1(0,09)	7(0,64)	3(0,27)
<i>TRPM6</i> rs11144134						
Выборки		C	T	CC	CT	TT
ГМС+	116	49(0,21)	183(0,79) p = 0,001 p ^{FDR} = 0,010 OR = 3,00 95% CI 1,63- 5,56	6(0,05)	37(0,32)	73(0,63) p < 0,0001 p ^{FDR} = 0,001 OR = 10,19 95% CI 3,31-31,32
ГМС -	28	25(0,45)	31(0,554)	1(0,04)	23(0,82)	4(0,143)
ДСТ+	110	48(0,22)	172(0,78) p = 0,010 p ^{FDR} = 0,141	5(0,05)	38(0,35)	67(0,61) p = 0,003 p ^{FDR} = 0,042 OR = 3,74 95% CI 1,63-8,59
ДСТ-	34	26(0,38)	42(0,62)	2(0,06)	22(0,65)	10(0,294)

Продолжение таблицы В4

Популяция	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>TRPM6</i> rs11144134						
Выборки		C	T	CC	CT	TT
ГМС+ДСТ+	105	44(0,21)	166(0,79) p = 0,001 p ^{FDR} = 0,014 OR = 3,17 95% CI 1,62-6,18	5(0,05)	34(0,32)	66(0,63) p < 0,0001 p ^{FDR} = 0,001 OR = 11,28 95% CI 3,15-40,43
ГМС-ДСТ-	23	21(0,46)	25(0,54)	1(0,04)	19(0,83)	3(0,13)
ГМС+ДСТ-	11	5(0,23)	17(0,77)	1(0,09)	3(0,27)	7(0,64) p = 0,009 p ^{FDR} = 0,126
<i>GDF5</i> rs73611720						
Выборки		G	T	GG	GT	TT
ГМС+	114	37(0,16)	191(0,84)	0	37(0,33)	77(0,68)
ГМС -	27	7(0,13)	47(0,87)	0	7(0,26)	20(0,74)
ДСТ +	108	76(0,35)	140(0,65) p = 0,013 p ^{FDR} = 0,181	0	76(0,70) p = 0,001 p ^{FDR} = 0,014 OR = 4,15 95% CI 1,82- 9,44	32(0,30)
ДСТ -	33	12(0,18)	54(0,82)	0	12(0,36)	21(0,64)
ГМС+ДСТ+	103	32(0,16)	174(0,85)	0	32(0,31)	71(0,69)
ГМС-ДСТ-	22	7(0,16)	37(0,84)	0	7(0,32)	15(0,68)

Продолжение таблицы В4

Популяция	N	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>GDF5</i> rs73611720						
Выборки		G	T	GG	GT	TT
ГМС-ДСТ-	22	7(0,16)	37(0,84)	0	7(0,32)	15(0,68)
ГМС+ДСТ-	11	5(0,23)	17(0,77)	0	5(0,46)	6(0,55)
ГМС-ДСТ-	22	7(0,16)	37(0,84)	0	7(0,32)	15(0,68)

Примечание Категориальные данные выражены в виде количества случаев, доли и 95% CI, ГМС+ – наличие гипермобильности суставов, ДСТ+ – наличие дисплазии соединительной ткани, ГМС+ ДСТ+ сочетание ГМС+ДСТ, p^{FDR} – p-value после поправки Бенджамини-Хохберга