

Эпигенетика остеопороза

Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И.

ФГБУН Институт биохимии и генетики УНЦ РАН,
г. Уфа, 450054; e-mail: osmurn@ro.ru

Костная ткань человека представляет собой систему непрерывного ремоделирования, которая регулируется сложными процессами генетического и эпигенетического контроля. Как первая, так и вторая системы, как правило, при остеопорозе подвержены самым разнообразным изменениям, однако эпигенетические аспекты данного заболевания изучены меньше всего и представляют большой интерес с точки зрения исследования механизмов патогенеза заболевания. В этом обзоре мы систематизировали и обобщили информацию о результатах исследований в области изучения эпигенетической регуляции сигнальных и метаболических путей, а также костного ремоделирования.

Ключевые слова: остеопороз, эпигенетические факторы, костное ремоделирование, ацетилирование, метилирование, микроРНК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epigenetics of osteoporosis

Yalaev B.I., Khusainova R.I.

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS, Ufa, 450054; e-mail: osmurn@ro.ru

Bone tissue is a continuous remodeling system, which is regulated by complex processes of genetic and epigenetic control. Both the first and the second system in osteoporosis, as a rule, have a diversity changes, but epigenetic aspects of this disease is the least understood and it present of great interest from the viewpoint of osteoporosis studying. In this review, we systematized and generalized information about the results of research the study of epigenetic regulation of the central signaling pathways and genes in bone remodeling.

Key words: osteoporosis, epigenetic factors, bone remodeling, acetylation, methylation, microRNA.

Введение

Остеопороз — широко распространенное системное метаболическое заболевание костной ткани, которое характеризуется уменьшением костной массы, патологическими изменениями ее микроархитектоники и, как следствие, повышением риска развития переломов различной тяжести и локализации [1, 2]. На сегодняшний день остеопороз диагностирован у более чем 200 млн чел. по всему миру, при этом частота и распространенность заболевания широко варьируют, что объясняется самыми различными факторами, включая региональные особенности питания и структуры генофонда народов. В России остеопороз диагностирован у примерно 33% женщин и 24% мужчин [3–4]. Сейчас широко признано, что остеопороз и ассоциированные с ним переломы, за исключением переломов предплечья, связаны с увеличением смертности. Увеличение частоты остеопоротических переломов представляет серьезную финансово-экономическую и социальную проблему из-за длительного лечения и инвалидизации трудоспособного населения, а также сокращения качества и продолжительности жизни пожилых людей. В связи с этим выявление молекулярно-генетических механизмов патогенеза остеопороза и разработка на их основе прогностических

маркеров ранней диагностики заболевания и таргетного лечения являются актуальными задачами современной профилактической медицины [5].

Известно, что в формировании остеопороза важную роль играют генетические факторы. В течение последних 20–25 лет проведено множество исследований по выявлению генетических маркеров остеопороза и достигнуты определенные успехи в моделировании патогенеза заболевания на молекулярном уровне для различных популяций. Выявлена значимость аллельных вариантов генов, участвующих в гормональной регуляции костного метаболизма, дифференциации мезенхимальных стволовых клеток, эндохондральном окостенении и Wnt-сигнальном пути, в формировании фенотипа остеопороза [6].

На сегодняшний день большое внимание уделяется эпигенетическим факторам развития многофакторных заболеваний, в том числе и остеопороза. Выявлена значимость мутаций сайтов связывания микроРНК, изменения профиля ацетилирования и метилирования генов в развитии остеопороза. Однако исследования эпигенетики данного заболевания находятся в самом начале пути и еще предстоит выявить роль различных аспектов эпигенетического регулирования костного ремоделиро-

вания в норме и патологии и оценить вклад эпигенетических факторов в развитии остеопороза [7].

Цель работы: систематизация результатов исследований эпигенетических факторов в развитии остеопороза и переломов и оценка тенденций исследований в области изучения костной биологии.

Факторы остеопороза

Прочность костей определяется уровнем минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и качеством кости, которая отражает состояние ее структурных компонентов и микроархитектоники. Риск перелома определяется комплексом факторов и зависит от баланса противоположных процессов костного ремоделирования: формирования костной ткани и его резорбции [8]. Хорошо известно, что остеопороз — это многофакторное заболевание, которое формируется при участии ряда факторов как внешней среды, так и наследственного компонента. Кроме наследственности, на риск развития заболевания влияют возраст, пол, диета, физическая активность, эндокринный статус и спорадические факторы риска (курение и др.) [9].

Хрупкость костей при остеопорозе определяет крайнюю чувствительность костей к внешним механическим воздействиям и даже такие факторы, как падение с высоты собственного роста, чихание, кашель и неловкое движение могут стать причинами перелома [10]. Заболевание длительное время развивается латентно: сначала происходят микротравмы, чаще всего тел позвонков и их смежных областей, которые затем постепенно возникают и в других областях скелета, вызывая переломы различной тяжести [11]. Наиболее часто переломам подвержены проксимальный отдел бедра, лучевая кость, позвоночник, шейка плеча, ребе таз, грудина, ребра, плечевая кость и т.д. [12].

Остеопороз представляет собой довольно сложный фенотип, состоящий из нескольких эндофенотипов, каждый из которых формируется при взаимодействии ген-генных и ген-средовых факторов. В основе фенотипической вариабельности остеопороза лежит генетическая гетерогенность, определяющая многие параметры прочности кости, включая массу, размер, морфологию и качество костной ткани, уровень МПКТ, структуру кости и мышечную силу [8].

Начиная с 1990 года до сегодняшних дней были проведены многочисленные исследования по поиску генов, ассоциированных с остеопорозом [8]. Было обнаружено, что риск переломов в значительной степени определяется полиморфными вариантами генов, вовлеченных в формирование уровня МПКТ. Первые генетические исследования остеопороза были преимущественно посвящены изучению генов-кандидатов, продукты которых предположительно участвуют в патогенезе заболевания: регуляции метаболизма остеокластов и остеобластов, обмене кальция, структуризации костной ткани

и др. Обнаружены десятки генов, полиморфные варианты которых ассоциированы с остеопоротическими переломами, среди них гены гормонов и ядерных рецепторов, структурных белков, ферментов, сигнальных путей и гены, кодирующие компоненты костной ткани [13—20].

Однако, несмотря на множество положительных ассоциаций, большинство из них не воспроизводилось и выявились противоречивые результаты. Ситуация изменилась, когда начали использовать технологию полногеномного исследования ассоциаций (GWAS), при котором сканируется весь геном с использованием сотен тысяч однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНП, SNP) в огромных по объему выборках. Благодаря большой статистической мощности и разрешающей способности, GWAS позволили выявить ассоциации более 60 ОНП с остеопорозом [21—23]. Технология GWAS является методом «свободным от гипотезы», потому что на основе ее результатов не делается никаких предположений о функциональной значимости ассоциированных локусов или их продуктов в патогенезе заболевания [8].

Систематизация данных GWAS позволила определить несколько групп наиболее значимых генов, ассоциированных с остеопорозом, которые вовлечены в основные биологические пути или функциональные сети, участвующие в формировании прочности костной ткани [25]:

1. Сигнальные пути остеобласто- и остеокластогенеза (система рецепторов ядерного фактора κB (RANK), остеопротегерина (OPG), лиганда рецептора ядерного фактора в ядерного фактора κB (RANK)B (RANKL), Wnt/β-катениновый сигнальный путь).
2. Окостенение, дифференциация остеобластов и остеокластов (гены *PTH*, *SOX6*, *CSF1*, *ESR1*, *RUNX2*, *JAG1*, *MEPE*, *PKDCC*, *FAM3C*).
3. Морфология костной ткани (гены *IDUA*, *GALNT3*).
4. Взаимодействие остеобластов и остеокластов (гены *TNFRSF11B*, *TNFSF11*, *TNFRSF11A*).
5. Протеинкиназный сигналинг (гены *ANAPC1*, *AKAP11*, *RAP1A*, *DHH*).
6. Регуляция трансляции (гены *KIAA2018*, *NOTCH4*, *FUBP3*, *HOXC4*, *ERC1*, *PML*, *SUPT3H*, *RPS6KA5*).

Необходимо понимать, что процессы костного ремоделирования и состояние МКПТ являются результатом не только кумулятивного эффекта влияния отдельных генов, но и сложной системы ген-генных взаимодействий (генные сети). При этом регуляция генных сетей сложным образом контролируется эпигенетическими факторами, и, на сегодняшний день, львиная доля последних молекулярных исследований остеопороза посвящена изучению роли ДНК-метилования, ДНК-ацетилирования, посттрансляционных модификаций гистонов и регуляции экспрессии генов некодирующими микроРНК [23]. Причем некодирующие микроРНК, как оказалось, играют одну из ключевых ролей

в регуляции экспрессии генов, участвующих в формировании МПКТ как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях [24].

Эпигенетические факторы

На сегодняшний день существует ряд исследований роли эпигенетических факторов, регулирующих несколько молекулярно-генетических систем костной ткани. Изменения этих систем посредством этих факторов могут быть связаны с нарушением гомеостаза костной ткани. При этом обратимость, динамичность, тканеспецифичность и чувствительность эпигенетических регуляторов в ответ на внешние эндогенные сигналы открывают перспективы в разработке эффективных методов лечения остеопороза с персонализированным подходом.

Ацетилирование гистонов

Модификация гистонов является одним из механизмов эпигенетической регуляции ключевых биологических процессов. Ацетилирование гистонов — один из наиболее изученных подвидов гистоновых модификаций, при котором происходит нейтрализация положительного заряда гистонов, приводящая к разрыву связи между ДНК и белками-гистонами. Известно, что данный эпигенетический фактор является одним из наиболее важных регуляторов костного ремоделирования. Обнаружили, что процесс ингибирования трансфераз, которые отвечают за деацетилирование гистонов (англ. Histone deacetylases, HDACs), повышает экспрессию генов, отвечающих за остеобластогенез (*RUNX2*, *BGP* и др.). Кроме того, установлено, что выработка *RANKL*, который является фактором костной резорбции, повышается при ацетилировании гистонов H4 и H3 [23]. Существует несколько типов HDAC-ингибиторов, из них HDAC 1, 3, 4, 5 являются регуляторами остеобластогенеза [23,26]. Хорошо изучено влияние сиртуина 1 (*SIRT1*), который способствует деацетилированию гистонов, связывающихся с промотором гена *SOST*, кодирующего склеростин — член семейства гликопротеинов *DAN*, и отвечает за ингибирование сигнальной системы индукции дифференцировки остеобластов [27–28]. Показано, что понижение уровня экспрессии генов *HDAC1*, *HDAC2*, *HDAC3* значительно замедляет созревание остеокластов, а продукты генов *HDAC5* и *HDAC6* приводят к деацетилированию гена *NFATC1* (ядерный фактор активированных Т-клеток), являющегося фактором транскрипции, что также приводит к замедлению дифференциации остеокластов. При этом, снижение уровня экспрессии гена *HDAC7* при диацетилировании стимулирует созревание остеокластов [29–31].

Rojas с соавт. показали, что активность гена *RUNX2*, кодирующего транскрипционный фактор 2, связывающийся с RUNT-доменом, и гена остеокальцина (*BGP*), маркируются специфическими химическими гистон-

выми модификациями H3K4me3- и H3K27ac при дифференциации мезенхимальных клеток, из которых формируется костная ткань. В частности, культивируя мышечные миобласты линии C2C12, авторы показали, что при индукции их дифференциации на остеогенный путь, промотор гена *RUNX2* маркируется повышенным уровнем H3K4me3 с одновременным понижением уровня H3K27me3 и H4R3me2, что говорит о высокой функциональной роли этих эпигенетических модификаций в дифференцировке остеобластов. Они также подчеркнули значительную роль *JARID1B* — лизин-специфической диметилазы, являющейся одним из ключевых элементов эпигенетического контроля дифференциации мезенхимальных клеток в мышечные и костные клетки [31]. Гистоны H3 и H4 специфически ацетируются при созревании остеобластов, значительно повышая экспрессию маркерных генов *OSX* (транскрипционного фактора, необходимого для роста и формирования костей) и *BGP*, при этом диметилаза 1 (*HDAC1*) служит негативным регулятором [33]. Установлено, что блокирование *HDAC1* малыми интерферирующими РНК стимулирует дифференциацию остеобластов [12].

Как видно из этих данных, ацетилирование играет одну из ключевых ролей в формировании и росте костной ткани, так как оно активно задействовано в регуляции генов центральных факторов транскрипции.

Метилирование

Метилирование ДНК формирует систему модификации молекулы ДНК без изменения ее нуклеотидной последовательности. Модификация обратима и включает присоединение метильной группы к цитозину в положении C5 с образованием 5-метил-цитозина преимущественно в промоторном регионе в CpG-богатых участках. Del Real с соавт. провели крупное исследование, целью которого было понять, насколько велико различие профилей метилирования ДНК и транскриптомов в мезенхимальных стромальных клетках (МСК) у больных с переломами бедра и других костей по сравнению с контрольной группой. Они показали, что при культивировании в остеогенной среде МСК, взятых от пациентов с переломами бедра и остеоартритом, ускорен процесс возрастного деметилирования генов пролиферации остеобластов и усилена активность генов-индукторов остеогенной дифференцировки — *RUNX2* или *OSX*. Кроме того, в этом же эксперименте выявлено, что у больных с переломами понижены уровень щелочной фосфатазы и уровень накопления минерализованной матрицы [34]. Особенности метилирования ДНК в клетках костной ткани описаны для генов остеопротегерина, остеопонтина и склеростина, *RANKL* и некоторых других. Delgado с соавт. обнаружили что в гене *SOST* (склеростина), метилирование функционально значимых регионов, богатых CpG-островками, приводило примерно к 75%-ному ингибированию активности гена [35]. Arnsdorf E.J. с соавт.

искали точки метилирования в генах остеокальцина, остеопонтина и коллагена I типа. В работе предполагалось выяснить, как искусственно вызванная механическая нагрузка на кости меняет профиль метилирования в ключевых генах регуляции дифференцировки клеток костной ткани. Как выяснилось, это вызывает повышение экспрессии гена остеопонтина, что инициировало усиление созревания остеобластов. Примечательно, что статус метилирования гена передавался дочерним поколениям клеток [36].

Ремоделирование костной ткани жестко регулируется системой RANKL-RANK-OPG. RANKL связывается с его рецептором RANK, присутствующим в клетках линии остеокластов и стимулирует образование, активацию и выживание остеокластов. При этом OPG (остеопротегерин) защищает костную ткань от чрезмерной резорбции путем связывания с RANKL и, таким образом, снижает возможность связаться последней с RANK. В гене *RANKL* было обнаружено два CpG-островка: первый содержит 18 сайтов CpG и расположен на 14415 п.н. ниже от точки начала транскрипции изоформы I (TSSI) — основного транскрипта *RANKL*, и второй, содержащий 59 CpG-сайтов, локализуется от -260 п.н. до +615 п.н. гена *TSSI*. Также один CpG-островок идентифицирован в гене *OPG* (56 сайтов CpG), охватывая район от -402 до +850 п.н. гена *TSSI*. Показано, что метилирование ДНК подавляет транскрипцию *RANKL* и *OPG*. Определяющая роль метилирования подтверждалась также тем фактом, что внесение деметилирующего агента вызывало заметное усиление транскрипции генов *RANKL* и *OPG* в клетках, в которых они слабо экспресировались [37].

В настоящее время метилирование ДНК рассматривается как перспективный молекулярный инструмент

подавления опухолевых процессов и, благодаря участию метилирования в регуляции центральных биологических путей костного ремоделирования, в число которых входит и система RANKL-RANK-OPG, выдвигается предположение что этот механизм можно применить для укрепления прочности костей. Таким образом, изучение метилирования генов, наиболее важных для костного ремоделирования, представляется перспективным направлением для диагностики остеопороза.

Некодирующие РНК

На сегодняшний день наиболее интересным аспектом в патогенезе остеопороза является изучение другого эпигенетического механизма — регуляции экспрессии генов посредством микроРНК — специфических РНК длиной 18—24 нуклеотидов, для генов которых описаны различные аллельные варианты [12]. Хотя 90% геномной ДНК транскрибируется в РНК, только 1—2% человеческого генома кодирует белки [38]. При этом, подавляющая доля РНК в клетке — конечные продукты, не участвующие в процессе синтеза белка, что отражается в их названии — некодирующие РНК (нкРНК). Они играют значительную роль в транскрипционном и посттранскрипционном регулировании экспрессии многих генов. Некодирующие РНК можно разделить на две группы: инфраструктурные и регуляторные нкРНК. Поскольку они участвуют в модификации и регуляции других РНК, регуляторные нкРНК рассматриваются как эпигенетические модификаторы. Они могут быть разделены на шесть групп: микроРНК (miRNAs), взаимодействующие РНК (piRNAs или piwi), энхансерные РНК (eRNAs) и связанные с промотором РНК (PAR), которые имеют разную длину и различные функции (таблица) [39].

Таблица

Некодирующие РНК, их характеристики и функции

Название	Длина (н.)	Характеристика и функция
микроРНК (miRNA)	18—24	Одноцепочечная РНК Производные пре-микроРНК (hairpin) Генетические сайленсеры
пиРНК (piRNA) piwi	24—31	Образует комплексы с белками Piwi, вовлеченными в процессы РНК-интерференции Подавление мобильных генетических элементов
Малые интерферирующие РНК (siRNA)	20—24	Являются продуктами нуклеазной активности фермента Dicer, субстратами которого являются двухцепочечные РНК либо короткие РНК, содержащие шпильки Посттранскрипционный сайленсинг/РНК-интерференция Обезвреживание вирусных агентов
РНК, ассоциированная с промотором (PAR)	16—20	Одноцепочечная РНК с коротким циклом полураспада Посттранскрипционная регуляция
РНК энхансеры (eRNA)	100—9000	Одноцепочечная РНК с коротким циклом полураспада Активация транскрипции генов
Длинная некодирующая РНК (lncRNA)	>200	Транскрипты небелковой природы Регуляция посттранскрипционных модификаций Транскрипционная или посттранскрипционная регуляция, предшественники малых интерферирующих РНК

Основываясь на длине нкРНК, их можно разделить на две группы: короткие (малые) нкРНК (<30 н.) и длинные нкРНК (lncRNAs) (>200 н.). Обе группы играют роль в образовании гетерохроматина, модификации гистонов, таргетном метилировании ДНК и выключении генов. При этом, несмотря на то, что длинные нкРНК являются ключевыми регуляторами различных биологических процессов (например, рост и дифференциация клеток), крайне мало известно о том, регулируют ли они дифференциацию костных клеток и гомеостаз костной ткани. Среди всех нкРНК наиболее хорошо изучена роль микроРНК в качестве регуляторов гомеостаза и факторов заболеваний костной ткани [40].

Костный метаболизм поддерживается за счет хрупкого баланса анаболической активности остеобластов и катаболического действия остеокластов. Выяснилось, что микроРНК участвуют в дифференциации и жизнедеятельности обоих типов клеток [41].

Для понимания биологической роли микроРНК в остеогенезе и костном ремоделировании исследователями применялось два основных подхода: изучение профиля экспрессии известных микроРНК в костной ткани с корреляционным анализом и изучение всех известных микроРНК, которые контролируют основные факторы транскрипции (RUNX2, SP, OSX и др.). Многие исследования показали, что при созревании остеобластов и остеокластов экспрессия определенных микроРНК как повышается, так и понижается в зависимости от различных факторов [42–46]. Chafik G. и Franz E.W. выделили две группы микроРНК, либо способствующие дифференцировке, либо приводящие к ингибированию остеокластов и остеобластов. К первой группе отнесли микроРНК-216-а, 21, 194, 96 — эффекторы остеобластов, и микроРНК-23-а, 375, 153, 124, соответственно, их ингибиторы. Во вторую группу включили микроРНК-214, 183, 9718 — эффекторы остеокластов, и их антагонисты — микроРНК-17/20а, 26-а, 7-б, 34-а, 126-5р [12].

Li с соавт. установили, что во время дифференциации остеобластов под контролем остеогенного морфогенного белка BMP-2 подавляется экспрессия микроРНК-133 и микроРНК-135. При этом их гиперэкспрессия блокирует активность индуцируемых этим белком таких остеобластических маркеров, как NOXA10, остеокальцин и щелочная фосфатаза (ALP). Стало также известно, что данные микроРНК совместно подавляют транскрипцию *SMAD5* и *RUNX2*, что приводит к подавлению дифференциации остеобластов [11]. *RUNX2*, один из главных регуляторов дифференциации остеобластов, находится под контролем нескольких микроРНК. К примеру, при созревании адипоцитов индуцируется экспрессия микроРНК-204, что приводит к подавлению данного транскрипционного фактора [48]. Кроме того, обнаружили, что к группе микроРНК, блокирующих процесс дифференциации остеобластов посредством влияния на *RUNX2*, относятся микроРНК-217, 211, 205, 137, 133а, 34с, 433, 335, 204, 135а,

30а-d, 23а [23]. Также стало известно, что микроРНК-93 ингибирует процесс минерализации костной ткани, образуя специфическую ауторегуляторную петлю с транскрипционным фактором остериксом (OSX). Wnt-сигнальный путь, являющийся одним из центральных путей регуляции эмбриогенеза, дифференцировки клеток и развития злокачественных опухолей, подконтролен некоторым микроРНК. Так, микроРНК-335-5р, микроРНК-218 и микроРНК-29а блокируют активность известных антагонистов этого пути (склеростин, DKK1 и др.), что способствует дифференциации остеобластов. Напротив, активаторами сигнального пути Wnt являются микроРНК142-3р и микроРНК27 [49, 50].

Важным регулятором, стимулирующим дифференциацию остеобластов, является семейство микроРНК-29. Мишенью этой микроРНК является РНК-матрица генов секретируемого кислого белка, богатого цистеином (*SPARC*), остеонектина (*ON*) и коллагена I типа (*COL1A1*), и ее концентрация низка в начале процесса дифференциации. В дальнейшем экспрессия микроРНК-29 повышается и достигает пика к моменту полного созревания остеобластов. Считается, что это необходимо для подавления синтеза коллагена I типа, который необходим для ингибирования фибролиза и обеспечения последующей минерализации и наращивания волокон. Таким образом, гиперэкспрессия семейства генов микроРНК-29 стимулирует дифференциацию, в то время как их блокирование ингибирует гены дифференциации [11].

По оценкам на 2016 год, только для 10% генов микроРНК характерны ОНП, при этом в зрелой микроРНК очень редко обнаруживаются полиморфные локусы. Установлено, что ОНП в генах микроРНК и сайтах связывания микроРНК таргетных генов изменяют уровень их экспрессии и способность взаимодействовать с целевыми мРНК [51]. Пре-микроРНК во время созревания активно транспортируются из ядра в цитоплазму где сразу же обрабатываются комплексом Dicer/TRBP превращаясь в симметричный дуплекс. Дуплекс под воздействием белкового комплекса «аргонавт» (Argonaute) распадается на две зрелых одноцепочечных микроРНК. При этом какая из этих микроРНК станет направляющей нитью, определяется термодинамическими процессами, зависящими от нуклеотидного состава, что, в свою очередь, предопределяет деградацию другой нити [52]. Однако существуют исключения, когда обе нити этого дуплекса включаются в комплекс RISC (РНК-индуцируемый комплекс выключения гена) в качестве функциональных микроРНК. Именно из-за специфики созревания микроРНК, ОНП могут влиять на то, какая из цепей будет деградировать и как будет взаимодействовать с денатурирующим комплексом. Поскольку одна микроРНК может служить регулятором сотен генов, ее полиморфизм, нарушающий сродство, может влиять на все регуляторные пути, связанные с этой микроРНК [53, 54].

Наиболее изучена роль микроРНК при онкологических заболеваниях, в то время как исследования микроРНК при остеопорозе находятся в зачаточном состоянии. Тем не менее известно, что определенные микроРНК и их мишени, ассоциированные со злокачественными новообразованиями, также значимы при структуризации костной и хрящевой ткани [55, 56].

В течение последних лет были обнаружены 4 функциональных полиморфизма в пре-микроРНК, вовлеченных в патогенез остеопороза в постменопаузе: микроРНК-146a [rs2910164], микроРНК-149 [rs2292832], микроРНК-196a2 [rs11614913] и микроРНК-499 [rs3746444]. При этом локус rs2292832 локализуется в незрелой области пре-микроРНК-149, а три другие расположены в 3'-областях зрелых микроРНК, и они могут влиять как на связывание микроРНК с целевой мРНК, так и на их собственный процесс созревания. В исследовании Tae-Keun Ahn с соавт. было показано, что комбинированный генотип генов микроРНК-146a/микроРНК-196a2 был значимо ассоциирован с восприимчивостью к компрессионным переломам позвоночника (КПП) у корейских женщин в постменопаузе. Показано, что сочетание аллелей *G генов микроРНК-146a, *T микроРНК-149, *C микроРНК-196a2 и *G микроРНК-449 ассоциировано с очень высоким риском компрессионных переломов, а генотипы TC+CC полиморфизма гена микроРНК-149, напротив, были связаны с уменьшением риска КПП [57]. В работе Fu J. с соавт. было исследовано влияние полиморфизмов микроРНК-34b/c [rs4938723] и *TP53* (Arg72Pro) на риск развития остеопороза, благодаря чему обнаружили, что генотипы CC и CT/CC (в отличие от генотипа TT) и генотип CC (по сравнению с генотипами TT/CT) локуса rs4938723 пре-микроРНК-34b/c могут играть защитную роль в патогенезе остеопороза. При этом выявлено, что p54, как один из важнейших факторов транскрипции, регулирует экспрессию генов семейства микроРНК-34, и фосфорилирование его регуляторных участков приводит к гиперэкспрессии микроРНК-34c [58]. Shu-Feng Lei с соавт. смогли идентифицировать 3 значимых ОНП: rs 6854081, rs1048201 и rs7683093 в предсказанных сайтах связывания в 3'-нетранслируемой области гена *FGF2*, продуктом которого является фактор роста фибробластов, который хорошо известен своей ключевой ролью в развитии костной матрицы и регуляции костного ремоделирования. Они выдвинули предположение, что указанные полиморфные варианты влияют на уровень МКПТ, в частности, микроРНК-146a и микроРНК146b будут оптимально связываться с транскриптами мРНК фактора роста фибробластов *FGF2* при аллельном варианте T локуса rs6854081, что будет приводить к сниженной экспрессии белка, отвечающего за дифференциацию остеокластов. И напротив, связывание этих микроРНК с мРНК при аллеле G будет приводить к повышению уровню белка, в результате чего будет повышаться уровень костной резорбции и понижаться уровень МКПТ [59].

Исследования влияния микроРНК на патогенез остеопороза, как одного из ключевых факторов эпигенетического контроля костного гомеостаза, мало изучен, но, в то же время, благодаря широкому диапазону активности микроРНК в отношении клеточной дифференцировки, представляют большой интерес. По этой причине, считается, что исследование полиморфизма генов биогенеза микроРНК и сайтов связывания в таргетных генах позволит лучше понять картину динамики процессов, протекающих в костной ткани при остеопорозе, и то, как это можно использовать для разработки таргетной терапии.

Таким образом, в последние годы в области изучения остеопороза и молекулярно-генетических основ его развития наблюдается значительный прогресс, позволяющий постепенно раскрывать сложнейшие пути патогенеза заболевания. Становится понятным, что основные причины, которые нарушают процессы костного ремоделирования и формирования МПКТ, так или иначе связаны не только с мутациями в структурных генах компонентов костной ткани, но и со сложной системой эпигенетических механизмов, которые, хотя и не всегда, специфичны по отношению к патогенезу остеопороза, но могут влиять на данное заболевание, вне зависимости от структурных генов костной ткани. Использование этих механизмов для диагностики и разработки терапевтических подходов лечения заболевания может позволить не только создавать более эффективные лекарства, но и даст основу для персонализированной медицины.

Список литературы

1. Bernabei R., Martone A.M., Ortolani E. et al. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*. 2014; 11(3): 201-207.
2. Капланова З.А., Шамов И.М., Сутаева Т.Р. Стоматологические пациенты и факторы риска остеопороза у них. *Известия Дагестанского государственного педагогического университета*. 2015; №2: 83-85.
3. Заигрова Н.К., Урьясьев О.М., Шаханов А.В. и др. Возможности инструмента FRAX в диагностике остеопороза. *Российский медико-биологический вестник имени И.П. Павлова*. 2017; 25(1): 62-68.
4. Sozen T., Ozisik L., Basaran N.G. An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*. 2017; 4(1): 46-56.
5. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2013; 24(1): 23-57.
6. Karasik D., Rivadeneira F., Johnson M.L. The genetics of bone mass and susceptibility to bone diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016; 12(6): 323-34.
7. Francesca M., Luisella C., Maria L.B. Epigenetics mechanisms in bone biology and osteoporosis: can they drive therapeutic choices? *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(8): 1-19.
8. Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Генетика остеопороза. Уфа: Гилем, 2015. 392 с.

9. Herzog W. Epigenetic Regulation of Bone Remodeling and Its Impacts in Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (9): 1446.
10. Бадалов Н.Г., Кончугова Т.В., Марченкова Л.А. и др. Роль немедикаментозных методов в комплексе мероприятий по профилактике и лечению остеопороза (обзор литературы). *Современная ревматология*. 2016; 10(3): 62-68.
11. Руденко Э.В. Остеопороз: диагностика, лечение и профилактика. Минск: Белорусская наука, 2001. 153 с.
12. Cosman F., S.J. de Beur, LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2015; 25(10): 2359-2381.
13. Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Бубнов О.Ю. и др. Генетика остеопороза: современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук*. 2005; 42(4): 171-173.
14. Yong-Jun L., Zhang L., Papasian C.J., Hong-Wen D. Genome-wide Association Studies for Osteoporosis: A 2013 Update. *Journal of bone metabolism*. 2014; 21(2): 9-116.
15. Xie P., Liu B., Lianming Z. et al. Association of COL1A1 polymorphisms with osteoporosis: a meta-analysis of clinical studies. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015; 8(9): 14764-14781.
16. Dytfeld J., Marcinkowska M., Drweska-Matelska N. et al. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis. *Archives of Medical Science*. 2016; 12(2): 288-294.
17. Beom-Jun K., Seong H.A., Hyeon-Mok K. et al. Replication of Caucasian Loci Associated with Osteoporosis-related Traits in East Asians. *Journal of Bone Metabolism*. 2016; 23(4): 233-242.
18. Luo L., Xia W., Nie M. et al. Association of ESR1 and C6orf97 gene polymorphism with osteoporosis in postmenopausal women. *Molecular Biology Reports*. 2014; 41(5): 3235-3245.
19. Gong G. The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms. *Osteoporosis International*. 1999; 9: 55-64.
20. Liu J.M., Zhao H.Y., Ning G. et al. IGF-1 as an early marker for low bone mass or osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women. *Journal of Bone Miner Metabolism*. 2008; 26(2): 156-164.
21. Wen-Feng L., Shu-Xun H., Bin Y. et al. Genetics of Osteoporosis: Perspectives for Personalized Medicine. *Personalized Medicine*. 2010; 7(6): 655-668.
22. Huang S., Cheung-Toa G.N., You-Qiang Genetic Disorders Associated with Osteoporosis. *InTech*, 2015. 208 p.
23. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Эпигенетические аспекты остеопороза. *Вестник РАМН*. 2015; 70(5): 541-548.
24. Tang P., Xiong Q., Ge W., Zhang L. The role of MicroRNAs in Osteoclasts and Osteoporosis. *RNA Biology*. 2014; 11(11): 1355-1363.
25. Hsu Y., Kiel D.P. Genome-Wide Association Studies of Skeletal Phenotypes: What We Have Learned and Where We Are Headed. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012; 97(10): E1958-E1977.
26. McGee-Lawrence M. E., Westendorf J.J. Histone Deacetylases in Skeletal Development and Bone Mass Maintenance. *Gene*. 2011; 474(1-2): 1-11.
27. Cohen-Kfir E., Artsi H., Levin A., Abramowitz E. et al. Sirt1 is a regulator of bone mass and a repressor of Sost encoding for sclerostin, a bone formation inhibitor. *Endocrinology*. 2011; 152: 4514-4524.
28. Дыдыкина И.С., Веткова Е.С. Склеростин и его роль в регуляции метаболизма костной ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51(3): 296-301.
29. Nakamura T., Kukita T., Shobuike T., et al. Inhibition of histone deacetylase suppresses osteoclastogenesis and bone destruction by inducing IFN production. *Journal of Immunology*. 2005; 175(9): 5809-5816.
30. Takada Y. Suberoylanilide Hydroxamic acid potentiates apoptosis, inhibits invasion, and abolishes osteoclastogenesis by suppressing nuclear factor B activation. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005; 281(9): 5612-5622.
31. Kim H., Lee J., Jin W. et al. MS-275, a benzamide histone deacetylase inhibitor, prevents osteoclastogenesis by down-regulating c-Fos expression and suppresses bone loss in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2012; 691(1-3): 69-76.
32. Rojas A., Aguilar R., Henriquez B. et al. Epigenetic Control of the Bone-master Runx2 Gene during Osteoblast-lineage Commitment by the Histone Demethylase JARID1B/KDM5B. *Journal of Biology Chemistry*. 2015; 290(47): 28329-28342.
33. Lee H.W., Suh J.H., Kim A.Y. et al. Histone deacetylase 1-mediated histone modification regulates osteoblast differentiation. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2006; 20(10): 2432-2443.
34. Del R. A., Perez-Campo F.M., Fernandez A.F. et al. Differential analysis of genome-wide methylation and gene expression in mesenchymal stem cells of patients with fractures and osteoarthritis. *Epigenetics*. 2017; 12(2):113-122.
35. Delgado-Calle J., Sanudo C., Bolado A. et al. DNA methylation contributes to the regulation of sclerostin expression in human osteocytes. *Journal of Bone Miner Research*. 2012; 27(4): 926-937.
36. Arnsdorf E.J., Tummala P., Castillo A.B. et al. The epigenetic mechanism of mechanically induced osteogenic differentiation. *The Journal of Biochemistry*. 2010; 43(15): 2881-2886.
37. Delgado-Calle J., Sanudo C., Fernandez A.F. et al. Role of DNA methylation in the regulation of the RANKL-OPG system in human bone. *Epigenetics*. 2012; 7(1): 83-91.
38. ENCODE Project Consortium: The ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) Project. *Science*. 2004; 306(5696): 636-640.
39. Kung J.T.Y., Coloqnor D., Lee J.T. Long Noncoding RNAs: Past, Present, and Future. *Genetics*. 2013; 193(3): 651-669.
40. Peschansky V.J., Wahlestedt C. Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation. *Epigenetics*. 2014; 9(1): 3-12.
41. Garmilla-Ezquerria P., Sanudo C., Delgado-Calle J. et al. Analysis of the bone microRNome in osteoporotic fractures. *Calcified Tissue International*. 2015; 96(1): 30-37.
42. Chen J., Qiu M., Dou C. et al. MicroRNAs in Bone Balance and Osteoporosis. *Drug Development Research*. 2015; 76(5): 235-245.
43. Eskildsen T., Taipaleenmaki H., Stenvang J. et al. MicroRNA-138 regulates osteogenic differentiation of human stromal (mesenchymal) stem cells *in vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108(15): 6139-6144.
44. Grunhagen J., Bhushan R., Degenkolbe E. MiR-497~195 cluster microRNAs regulate osteoblast differentiation by targeting BMP signaling. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015; 30(5): 796-808.
45. Huang S., Wang S., Bian C. et al. Upregulation of miR-22 promotes osteogenic differentiation and inhibits adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells by repressing HDAC6 protein expression. *Stem Cells and Development*. 2012; 21(13): 2531-2540.
46. Shi C., Qi J., Huang P. et al. MicroRNA-17/20a inhibits glucocorticoid-induced osteoclast differentiation and function through targeting RANKL expression in osteoblast cells. *Bone*. 2014; 68: 67-75.
47. Zhao C., Sun W., Zhang P. et al. miR-214 promotes osteoclastogenesis by targeting Pten/PI3k/Akt pathway. *RNA biology*. 2015; 12(3): 343-353.

48. Vimalraj S., Partridge N.C., Selvamurugan N. A positive role of microRNA-15b on regulation of osteoblast differentiation. *Journal of Cellular Physiology*. 2014; 229(9): 1236-1244.
49. Wang T., Xu Z. MiR-27 promotes osteoblast differentiation by modulating Wnt signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010; 402(2): 186-189.
50. Hu W., Ye Y., Zhang W. et al. MiR-142 3p promotes osteoblast differentiation by modulating Wnt signaling. *Molecular Medicine Reports*. 2013; 7(2): 689-693.
51. Neha S.D., Anne M.D. MicroRNA variants as genetic determinants of bone mass. *Bone*. 2016; 84: 57-68.
52. Gulyaeva L.F., Kushlinskiy N. E. Regulatory mechanisms of microRNA expression. *Journal of Translational Medicine*. 2016; 14: 143.
53. Okamura K., Liu N., Lai E.C. Distinct mechanisms for microRNA strand selection by Drosophila Argonautes. *Molecular Cell*. 2009; 36(3): 431-444.
54. Bartel B. MicroRNAs directing siRNA biogenesis. *Natural Structure Molecular Biology*. 2005; 12(7): 569-571.
55. Cipollini M, Landi S, Gemignani F. MicroRNA binding site polymorphisms as biomarkers in cancer management and research. *Pharmacogenomics Personal Medicine*. 2014; 7: 173-191.
56. Tye C.E., Gordon J.A., Martin-Buley L.A. et al. Could lncRNAs be the missing links in control of mesenchymal stem cell differentiation? *Journal of Cell Physiology*. 2015; 230(3): 526-534.
57. Tae-Keun A., Jung-Oh K., Hemant K. et al. Polymorphisms of miR-146a, miR-149, miR-196a2, and miR-499 are associated with osteoporotic vertebral compression fractures in Korean postmenopausal women. *Journal of Orthopaedic Research*. 2017: 1-10.
58. Jia F., Sun R., Li J. et al. Interactions of Pri-miRNA-34b/c and TP53 Polymorphisms on the Risk of Osteoporosis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2016; 20(7): 398-401.
59. Shu-Feng L., Christopher J. P., Hong-Wen Deng Polymorphisms in Predicted miRNA Binding Sites and Osteoporosis // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011. 26(1): 72-78.