

Поиск мутаций в гене интерферон индуцированного трансмембранного белка 5 (*IFITM5*) у больных несовершенным остеогенезом

Зарипова А.Р.¹, Нургалиева Л.Р.², Тюрин А.В.³, Миннихметов И.Р.^{1,2}, Хусаинова Р.И.^{1,2}

1 — Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ УФИЦ РАН
450054, г. Уфа, проспект Октября, 71

2 — ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр
450076, г. Уфа, ул. Гафури, д. 74

3 — ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3

Проведено исследование гена интерферон индуцированного трансмембранного белка 5 (*IFITM5*) у 99 пациентов с несовершенным остеогенезом (НО) из 86 неродственных семей. НО – клинически и генетически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, основное клиническое проявление которого – множественные переломы, начиная с неонатального периода жизни, зачастую приводящие к инвалидизации с детского возраста. К основным клиническим признакам НО относятся голубые склеры, потеря слуха, аномалия дентина, повышенная ломкость костей, нарушения роста и осанки с развитием характерных инвалидизирующих деформаций костей и сопутствующих проблем, включающих дыхательные, неврологические, сердечные, почечные нарушения. НО встречается как у мужчин, так и у женщин. До сих пор не определена степень генетической гетерогенности заболевания. На сегодняшний день известно 20 генов, вовлеченных в патогенез НО, и исследователи разных стран продолжают искать новые гены. В последнее десятилетие стало известно, что аутосомно-рецессивные, аутосомно-доминантные и X-сцепленные мутации в широком спектре генов, кодирующих белки, которые участвуют в синтезе коллагена I типа, его процессинге, секреции и посттрансляционной модификации, а также в белках, которые регулируют дифференцировку и активность костеобразующих клеток, вызывают НО. Мутации в гене *IFITM5*, также называемом *BRIL* (bone-restricted IFITM-like protein), участвующем в формировании остеобластов, приводят к развитию НО типа V. До 5% пациентов имеют НО типа V, который характеризуется образованием гиперпластического каллуса после переломов, кальцификацией межкостной мембраны предплечья и сетчатым рисунком ламелирования, наблюдаемого при гистологическом исследовании кости. В 2012 г. гетерозиготная мутация (с.-14C>T) в 5'-нетранслируемой области (UTR) гена *IFITM5* была идентифицирована как основная причина НО V типа.

В представленной работе проведен анализ гена *IFITM5* и идентифицирована мутация с.-14C>T, возникшая *de novo*, у одного пациента с НО, которому впоследствии был установлен V тип заболевания. Также выявлены три известных полиморфных варианта: rs57285449; с.80G>C (p.Gly27Ala) и rs2293745; с.187-45C>T и rs755971385 с.279G>A (p.Thr93=) и один ранее не описанный вариант: с.128G>A (p.Ser43Asn) AGC>AAC (S/D), которые не являются патогенными. В статье уделяется внимание особенностям клинических проявлений НО V типа и рекомендуется определение мутации с.-14C>T в гене *IFITM5* при подозрении на данную форму заболевания.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, ген интерферон индуцированного трансмембранного белка 5, мутации, полиморфизм.

Для цитирования: Зарипова А.Р., Нургалиева Л.Р., Тюрин А.В., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. Поиск мутаций в гене интерферон индуцированного трансмембранного белка 5 (*IFITM5*) у больных несовершенным остеогенезом. *Медицинская генетика* 2019; 18(10): 21-29.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.10.21-29

Автор для корреспонденции: Зарипова Алия Рамилевна, e-mail: a.ramilna@bk.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №19-015-00489_a.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 30.10.2019

Search for mutations of the interferon-induced transmembrane protein 5 (IFITM5) gene in patients with osteogenesis imperfecta

Zaripova A.R.¹, Nurgalieva L.R.², Tyurin A.V.³, Minniakhmetov I.R.^{1,2}, Khusainova R.I.^{1,2}

1 — Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences
Ufa, Russia

2 — Republican Medical Genetics Center
Ufa, Russia

3 — Bashkir State Medical University,
Ufa, Russia

A study was made of interferon-induced transmembrane protein 5 gene (*IFITM5*) in 99 patients with osteogenesis imperfecta (OI) from 86 unrelated families and a search for pathogenic gene variants involved in the formation of the disease phenotype. OI is a clinically and genetically heterogeneous hereditary disease of the connective tissue, the main clinical manifestation of which is multiple fractures, starting from the natal period of life, often leading to disability from childhood. The main clinical signs of OI include blue sclera, hearing loss, anomaly of dentin, increased fragility of bones, impaired growth and posture, with the development of characteristic disabling bone deformities and associated problems, including respiratory, neurological, cardiac, and renal disorders. OI occurs in both men and women. The degree of genetic heterogeneity of the disease has not yet been determined. To date, 20 genes are known to be involved in the pathogenesis of OI, and researchers from different countries continue to search for new genes. In the last decade, it has become known that autosomal recessive, autosomal dominant and X-linked mutations in a wide range of genes encoding proteins that are involved in the synthesis of type I collagen, its processing, secretion and post-translational modification, as well as in proteins that regulate the differentiation and activity of bone-forming cells cause OI. Mutations in the *IFITM5* gene, also called *BRIL* (bone-restricted IFITM-like protein), involved in the formation of osteoblasts, lead to the development of OI type V. Up to 5% of patients have OI type V, which is characterized by the formation of a hyperplastic callus after fractures, calcification of the interosseous membrane of the forearm, and a mesh lamellar pattern observed during histological examination of the bone. In 2012, a heterozygous mutation (c.-14C>T) in the 5'-untranslated region (UTR) of the *IFITM5* gene was identified as the main cause of OI type V.

In the present work, the *IFITM5* gene was analyzed and the *de novo* c.-14C>T mutation was identified in one patient with OI who was subsequently diagnosed with type V of the disease. Three known polymorphic variants were also identified: rs57285449; c.80G>C (p.Gly27Ala) and rs2293745; c.187-45C>T and rs755971385 c.279G>A (p.Thr93=) and one previously undescribed variant: c.128G>A (p.Ser43Asn) AGC>AAC (S/D), which were not pathogenic. The article focuses on the features of the clinical manifestations of OI type V, and it is recommended to determine the c.-14C>T mutation in the *IFITM5* gene if this form of the disease is suspected.

Key words: osteogenesis imperfecta, gene of interferon induced transmembrane protein 5, mutations, polymorphism

For citation: Zaripova A.R., Nurgalieva L.R., Tyurin A.V., Minniakhmetov I.R., Khusainova R.I. Search for mutations of the interferon-induced transmembrane protein 5 (*IFITM5*) gene in patients with osteogenesis imperfecta. *Medical genetics* 2019; 18(10): 21-29. [In Rus].

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.10.21-29

Corresponding author. Zaripova Aliya, e-mail: a.ramilna@bk.ru

Funding. The work was carried out with the financial support of RFBR grant 19-015-00489_a.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 30.10.2019

Введение

Несовершенный остеогенез (НО) — клинически и генетически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, характеризующееся нарушением структуры костной ткани, что приводит к частым переломам с развитием характерных инвалидизирующих деформаций костей, нарушениям роста и осанки, сопровождающиеся большим спектром сопутствующих проблем со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, нервно-мышечной си-

стем, органов слуха и зрения. НО считается наиболее распространенной скелетной дисплазией, с предполагаемой распространенностью около 6-7 случаев на 100 000 новорожденных [1,2]. Долгое время считалось, что заболевание обусловлено мутациями в генах коллагена 1 типа (*COL1A1* и *COL1A2*) — основного белка костной ткани, но благодаря технологии полногеномного секвенирования достигнут значительный прогресс в идентификации новых генов и патогенетических ме-

ханизмов формирования фенотипа заболевания. На сегодняшний день идентифицировано 20 генов (<https://oi.gene.le.ac.uk/home.php>), ответственных за развитие НО, и продолжается поиск новых генов, вовлеченных в патогенез заболевания. С открытием новых генов постоянно совершенствовалась классификация заболевания и число форм НО достигло 15, что значительно осложняло работу клинических генетиков [3]. В 2014 г. номенклатурная группа международного общества по скелетным дисплазиям (INCDS) стандартизировала классификацию НО, сохранив 4 типа, которые были первоначально описаны Sillence с соавт. (1979) с добавлением V типа НО [4,5]. Данная классификация оставляет место для включения новых генов, базируясь на тяжести и клинических особенностях заболевания и состоит из: умеренного (НО типа I), летального (НО типа II), тяжелого деформирующего (НО типа III), умеренно деформирующего (НО тип IV) и НО типа V.

Генетическая природа V типа заболевания оставалась неясной до 2012 г., когда в двух независимых публикациях, была описана точковая гетерозиготная мутация с.-14C>T в области 5' нетранслируемого региона гена, кодирующего IFITM5 (interferon-induced transmembrane protein 5), также называемого BRIL-белком (bone-restricted IFITM-like protein), участвующего в формировании остеобластов. IFITM5/BRIL — мембранный белок, продуцируемый исключительно в остеобластах, наибольшая экспрессия которого наблюдается на ранних стадиях созревания остеобластов. Вероятнее всего, данный белок участвует в формировании костной ткани в эмбриональном периоде [6,7]. В российской медицинской литературе мало информации о распространенности заболевания в целом и отдельных его форм, описан только один клинический случай пациента с НО типа V [8]. В Республике Башкортостан в течение последних 10 лет проводятся эпидемиологические и молекулярно-генетические исследования данной патологии, выявлено порядка 100 отягощенных семей, где были случаи НО с различными клиническими формами и типом наследования. На основе анализа генов *COL1A1*, *COL1A2*, *LEPRE1*, *PIIB*, *CRTAP* и *FKBP10* в 28,57% отягощенных семей установлена причина заболевания. Идентифицировано 11 мутаций в генах *COL1A1*, *LEPRE1*, *CRTAP* и *SERPINF1*, 5 из них описаны впервые: с.967G>T (p.Gly323X) и с.3540_3541insC (p.Gly1181AlafsX293) в гене *COL1A1*, с.1724+4G>A в гене *LEPRE1*, с.641T>C (p.Val214Ala) в гене *CRTAP*, с.913C>G (p.Leu305Val) в гене *SERPINF1* [9]. Несмотря на полученные результаты, большинство семей все еще нуждается в идентификации молекулярного дефекта заболевания для получения возможности проведения пренатальной ДНК диагностики.

Целью данного исследования является поиск структурных изменений гена *IFITM5*, ответственного за развитие НО типа V, с последующей идентификацией выявленных изменений, определением их патогенетической значимости и клинической характеристикой пациентов.

Материалы и методы

В работе использованы образцы ДНК 99 больных НО из 86 неродственных семей и 72 контрольных образца здоровых индивидов с нормальным уровнем минеральной плотности костной ткани (МПКТ), соответствующих по возрасту, полу и этнической принадлежности исследуемой выборке больных. Исследование одобрено биоэтическим комитетом ИБГ УНЦ РАН и ГБУЗ РМГЦ, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта».

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Поиск изменений нуклеотидной последовательности в гене *IFITM5* проводили методом анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (SSCP) по методике, предложенной Оритой с соавт. (1989) с щелочной и температурной денатурацией [10]. Для проведения ПЦР использовались 5 пар праймеров (собственная разработка), сконструированные с перекрытием двух экзонов и прилегающих интронных областей гена, а также регуляторных регионов (промоторная область и 3' регион) (табл. 1).

Последовательности нуклеотидов у образцов с измененной подвижностью однонитевой ДНК определяли на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 (Thermo Fisher Scientific Inc.) с использованием набора BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit согласно протоколу фирмы-производителя (Applied Biosystems™ by Thermo Fisher Scientific).

Для оценки функциональной значимости идентифицированных изменений нуклеотидной последовательности гена *IFITM5* использованы различные базы данных и предсказательные программы. Поиск описанных ранее вариантов проводился в базах данных экзомного секвенирования (Exome Aggregation Consortium; Exome Variant Server), геномного и таргетного секвенирования (1000 Genomes Project), однонуклеотидных вариантов (dbSNP) и структурных вариантов (dbVar), специализированной базе по мутациям и полиморфным вариантам при НО (Osteogenesis

Imperfecta Variant Database). Если нуклеотидный вариант не был описан в литературе ранее и не представлен в базах данных или сведения о нем недостаточны, для решения о его значимости проводился анализ патогенности выявленных вариантов генов с применением предсказательных программ SIFT, Polyphen2, MutPred, MutationTaster, nsSNPAnalyzer, Human Splicing Finder).

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов частых полиморфных вариантов между группами больных НО и контроля проводился с использованием таблиц сопряженности 2×2 и применением критерия χ^2 , если частота хотя бы в одной ячейке таблицы была меньше или равна 5 использовалась поправка Йетса на непрерывность.

Результаты и обсуждение

Нами выявлено несколько типов изменений подвижности одноцепочечной ДНК у пациентов с НО при проведении SSCP анализа. Последующее секвенирование этих образцов позволило идентифицировать ряд изменений нуклеотидной последовательности гена *IFITM5* с разной патогенетической значимостью.

У пациента 7 лет мужского пола башкирской этнической принадлежности обнаружена ранее описанная мутация с.-14C>T в промоторной области гена *IFITM5* в гетерозиготном состоянии, приводящая к появлению нового стартового кодона и добавлению 5 аминокислот (Met-Ala-Leu-Glu-Pro) в N-конец белка, приводя к НО типа V (рис. 1). Данная мутация выявлена многими исследователями из разных стран у пациентов с фенотипом НО типа V [11–22]. НО типа V (ОМIM 610967) представляет собой нелетальную форму заболевания,

которая характеризуется широкой вариацией тяжести клинических проявлений и аутосомно-доминантным типом наследования [2, 18]. Среди основных особенностей НО типа V – образование гиперпластического каллуса после перелома или коррекционной хирургии, прогрессирующая кальцификация (оссификация) межкостной мембраны между лучевой и локтевой костями и/или малой и большеберцовой костями, дислокация радиальной головки лучевой кости, которая вызывает ограничение пронации и супинации предплечья, а также отсутствие несовершенного дентиногенеза [11, 18, 23]. Предполагается, что к НО типа V относятся 4–5% всех случаев НО [2, 23, 24]. В России описан один клинический случай пациента с НО типа V, подтвержденный ДНК диагностикой [8], данных о распространенности данного типа заболевания нет. В нашем случае мутация выявлена в результате скрининга гена *IFITM5* и семья приглашена для осмотра клиническим генетиком и подтверждения клинико-генетической формы НО. У родителей пробанда данная мутация не идентифицирована, они клинически здоровы, проведено установление биологического родства с использованием панели микросателлитных локусов, члены семьи являются родственниками первой степени родства, что свидетельствует о возникновении мутации *de novo* у пациента с НО.

Клиническая картина заболевания полностью соответствовала НО типа V. Пациенту 7 лет, весит 17 кг, рост – 110 см (низкий). Диагноз был поставлен в возрасте 2,5 лет. Первый перелом в 1,5 года (левое бедро со смещением, упал с высоты собственного роста), всего в анамнезе 10 переломов, пациент с 2,5 лет на терапии Помегарой (памидроновая кислота). Отмечается

Таблица 1

Последовательность праймеров и размер амплифицируемых фрагментов ДНК

Праймер	Последовательность нуклеотидов	Размер фрагмента, п.н.
IFITM5-1.1-F	5'-GTGGAAGAGACGGCGCTGGA-3'	203
IFITM5-1.1-R	5'-GAGTAGGCCAGCGCCAGGAA-3'	
IFITM5-1.2-F	5'-GCCACACAGCCCTCACACT-3'	157
IFITM5-1.2-R	5'-CCGCAACCTCGGTAGGGC-3'	
IFITM5-2.1-F	5'-CTTCCAGGTGCCAGGGTGT-3'	229
IFITM5-2.1-R	5'-AGGGCACCAGTACCACCAG-3'	
IFITM5-2.2-F	5'-CTGGTGGTACTGGTGCCCT-3'	196
IFITM5-2.2-R	5'-CACAGAAGGAGGGCCAGGCT-3'	
IFITM5-pr-F	5'-ACCAGTCTGAGTGTGGAAGA-3'	164
IFITM5-pr-R	5'-CTGAACACCGACCAGATCAA-3'	

укорочение левой нижней конечности на 3 см, вальгусная деформация левого бедра за счет гиперпластической костной мозоли (рис. 2).

У пациента плоское лицо с выступающими лобными буграми, плоская переносица, высокий голос, короткая шея, склеры тонкие с просвечивающими сосудами, голубоватые, на зубах тонкая эмаль и кариес, тонкая кожа, сгибательные контрактуры локтевых суставов, коническая грудная клетка, гипермобильность межфаланговых суставов, выраженная синусовая аритмия, общее недоразвитие речи III уровня, слуховая функция не нарушена. При ультразвуковой денситометрии выявлено выраженное снижение

МПКТ (Z критерий: левая лучевая кость -6,3; левая большеберцовая кость -6,6), по данным рентгеновской денситометрии (whole body) значение МПКТ составила 0,242 г/см². При рентгенографии левого бедра выявлена угловая деформация бедренной кости, контуры кости четкие, неровные, волнообразные за счет формирования костной мозоли и периостальной реакции. Костно-трабекулярная структура деформирована, резко разрежена, с кистовидными просветлениями.

В нескольких исследованиях отмечается, что среди у пациентов с НО типа V могут наблюдаться и голубые склеры, например, Shapiro с соавт. сообщают о

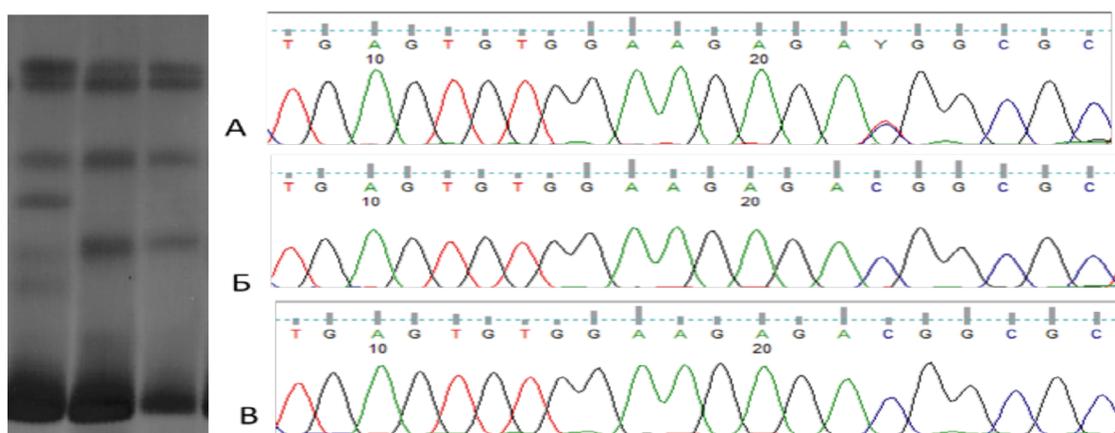


Рис. 1. Идентификация мутации с.-14С>Т в промоторной области гена *IFITM5* в гетерозиготном состоянии (А-пробанд, Б – отец, В – мать).



Рис. 2. Гиперпластическая костная мозоль на левой бедренной кости.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2 из 17 пациентов с голубыми склерами [18]. В нашем случае склеры пациента имели голубоватый оттенок

Ген *IFITM5* является членом семейства генов, индуцируемых интерфероном. Как известно, продукт гена увеличивает эктопическую оссификацию и, по-видимому, участвует в процессах формирования костей и созревания остеобластов [22]. Было показано, что экспрессия дикого типа гена *IFITM5* ограничена остеобластами, а экспрессия мутантного варианта *IFITM5* ограничена костью и хрящом [11, 12]. Исследования с использованием модели мышей показали, что продукт гена

IFITM5 играет роль в минерализации растущей кости на ранней стадии минерализации при пренатальном развитии [25, 26]. У модельных мышей с мутацией с.-14С>Т в гене *IFITM5* наблюдались низкая костная масса, аномальная дифференциация остеобластов, задержка развития скелета и скелетные дефекты, которые включали аномальное образование грудной клетки, деформации длинных костей и переломы [27]. В настоящее время в гене *IFITM5* выявлены 2 патогенных мутации и 651 вариант изменений нуклеотидной последовательности с нейтральной или неустановленной значимостью.

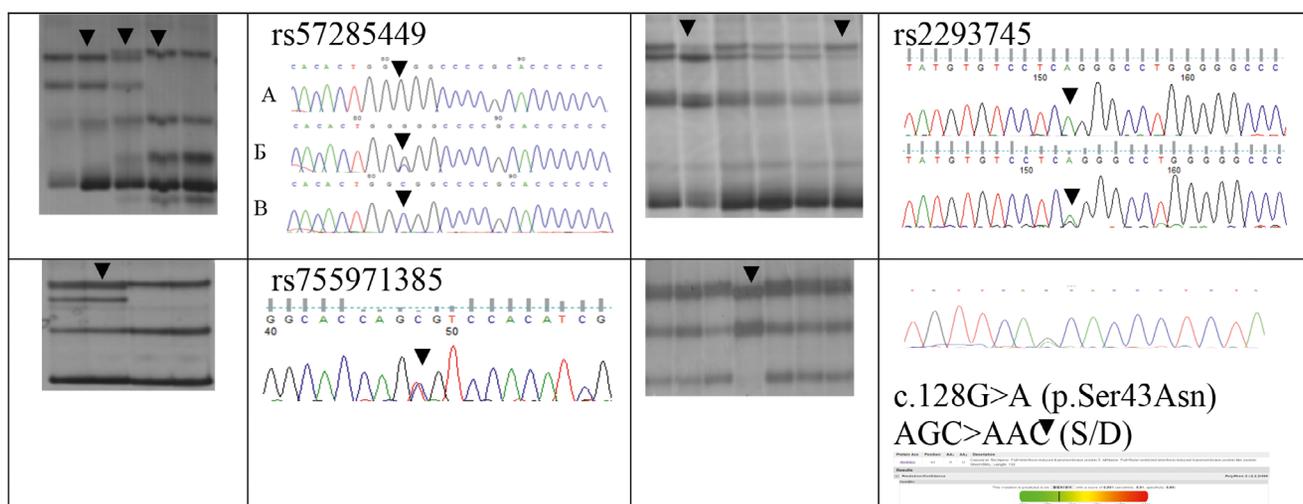


Рис. 3. Полиморфные варианты гена *IFITM5*, не имеющие патогенетической значимости для развития НО.

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов *rs2293745* и *rs57285449* гена *IFITM5* в группе пациентов с НО и контроле

Выборки	n	Частоты аллелей		Частоты генотипов		
<i>rs57285449</i>						
	158	G	C	GG	GC	CC
НО+	86*	102 (0,593)	70 (0,407)	29 (0,337)	44 (0,512)	13 (0,151)
НО-	72	86 (0,597)	58 (0,403)	5 (0,264)	48 (0,667)	19 (0,069)
χ^2 ; p		0,001; 1,001		0,680; 0,410	3,270; 0,071	1,847; 0,175
<i>rs2293745</i>						
	158	C	T	CC	CT	TT
НО+	86*	131 (0,762)	41 (0,238)	50 (0,581)	31 (0,361)	5 (0,058)
НО-	72	108 (0,750)	36 (0,250)	40 (0,555)	28 (0,389)	4 (0,056)
χ^2 ; p		0,058; 0,810		0,107; 0,744	0,135; 0,713	0,005; 0,94

*включены только неродственные пациенты из 86 семей.

Нами также идентифицированы три известных полиморфных варианта: rs57285449 (с.80G>C (p.Gly27Ala)) и rs2293745 (с.187-45C>T), rs755971385 (с.279G>A), два из которых встречались с высокой частотой у пациентов и в контрольной группе, а rs755971385 выявлен только у трех неродственных пациентов с НО в гетерозиготном состоянии, в контрольной группе не обнаружен (рис. 3).

Полиморфизм rs755971385 в гене *IFITM5* встречается с частотой менее 0,01 в популяциях мира, выявлен в рамках проектов GnomAD (T=0.00003), TOPMED (T=0.00001), ExAC (T=0.00005). В нашем исследовании частота аллеля *A (T – с ведущей цепи ДНК) оказалась выше и составила 0,035 среди неродственных пациентов. Замена является синонимичным вариантом в кодирующей последовательности гена *IFITM5*, не приводящим замене аминокислоты в последовательности белка (NP_001020466.1:p.Thr93=[ACG]>[ACA]). Данных о вовлеченности этого варианта в нарушение функционирования гена нет.

Полиморфные варианты rs57285449 и rs2293745 встречались как у пациентов, так и в контрольной группе. Мы провели сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов данных локусов и не обнаружили статистически значимых различий между группами сравнения, что свидетельствует об их нейтральном характере (табл. 2). По данным ресурса Clinvar эти варианты также являются клинически незначимыми (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/193131/>).

Нами также у двух неродственных пациентов идентифицирован вариант с.128G>A (p.Ser43Asn) в экзоне 1 гена *IFITM5*, ранее не описанный в литературе. Анализ данного изменения в предсказательных программах не выявил значимость варианта с.128G>A для нарушения функционирования гена *IFITM5*.

Таким образом, нами идентифицирована мутация с.-14C>T, 3 ранее известных полиморфизма: rs57285449; с.80G>C (p.Gly27Ala) и rs2293745; с.187-45C>T и rs755971385 с.279G>A (p.Thr93=) и 1 ранее не описанный вариант с.128G>A (p.Ser43Asn).

По данным литературы наблюдается клиническая внутрисемейная гетерогенность в семьях с НО типа V [17; 18].

Недавно выявлена еще одна мутация в кодирующей области гена *IFITM5* (с.119C>T; p.S40L), которая возникла *de novo* и привела к НО с внутриутробным началом и крайне низким ростом пациента. При этом в возрасте 19 месяцев типичные клинические признаки НО типа V отсутствовали [28]. Это единственный описанный случай у одного пациента, других мутаций в гене *IFITM5* у пациентов с НО не обнаружено. В нашей работе также обнаружена только одна ранее описан-

ная многими исследователями мутация с.-14C>T у пациента с НО типа V, что согласуется с литературными данными о том, что данное изменение является причиной большинства случаев НО типа V во всем мире.

Учитывая особенности клинической картины НО типа V, целесообразно проводить идентификацию мутации с.-14C>T в гене *IFITM5* при подозрении на эту форму заболевания. В нашем случае только по результатам ДНК анализа была установлена клиническая форма НО.

НО типа V (несовершенный остеогенез с гиперпластическими костными мозолями) обладает характерной клинической картиной и специфическими фенотипическими проявлениями, такими как:

- аутосомно-доминантное наследование (наблюдаются и спорадические случаи);
- образование гиперпластических костных мозолей, которые чаще всего поражают длинные трубчатые, в частности, бедренные кости (подобные образования необходимо дифференцировать от остеосаркомы, юкста-кортикальных миозитных оссификаций и остеохондромы);
- оссификация межкостной (лучелоктевой) мембраны предплечья;
- дислокация головки лучевой кости;
- голубые склеры не являются специфическим признаком НО типа V;
- во всех случаях наблюдается пирамидальная форма грудной клетки, ребра необычной формы с наклоном вниз. Причина этого изменения положения и формы ребра неизвестна, и эта особенность не была описана при других типах НО.

- переломы позвонков (в 87–100% случаев);
- сколиоз (в 50–76% случаев).

- изменения в минерализации кости, возникающие в результате увеличения эктопической оссификации, приводят к характерному фенотипу остеопороза у всех этих пациентов.

При наличии у пациента данных фенотипических проявлений целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования гена *IFITM5* с целью определения мутации с.-14C>T в гене *IFITM5*. Это значительно удешевит ДНК-диагностику заболевания и ускорит выявление его молекулярной причины.

Список литературы

1. Van Dijk F.S., Pals G., van Rijn R.R., Nikkels P.G., Cobben J.M. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet.* 2010;53:1–5. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.10.007.
2. Van Dijk F.S., Silience D.O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:1470–1481. doi: 10.1002/ajmg.a.36545

3. Forlino A., Cabral W.A., Barnes A.M., Marini J.C. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Jun 14;7(9):540–57. doi: 10.1038/nrendo.2011.81.
4. Sillence D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16:101–116. doi: 10.1136/jmg.16.2.101
5. Valadares E.R., Carneiro T.B., Santos P.M., Oliveira A.C., Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(6):536–541. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.05.003
6. Brizola E., Mattos E.P., Ferrari J. et al. Clinical and Molecular Characterization of Osteogenesis Imperfecta Type V. *Mol Syndromol.* 2015; 6(4): 164–172 doi: 10.1159/000439506.
7. Hoyer-Kuhn H., Semler O., Garbes L., Zimmermann K., Becker J., et al. A nonclassical IFITM5 mutation located in the coding region causes severe osteogenesis imperfecta with prenatal onset. *J Bone Miner Res.* 2014;29:1387–1391. doi: 10.1002/jbmr.2156.
8. Яхьяева Г.Т., Маргиева Т.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. V тип несовершенного остеогенеза. Наблюдение редкого случая. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (1): 79–84. doi:10.15690/pf.v12i1.1251
9. Хусаинова Р. И. Молекулярно-генетические основы метаболических остеопатий: автореф. дисс. на соискание учёной степени д.б.н. - Уфа, 2015. - 48 с.
10. Orita M., Iwahana H., Kanazawa H., Hayashi K., Sekiya T. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Apr;86(8):2766–70. doi: 10.1073/pnas.86.8.2766
11. Cho T.J., Lee K.E., Lee S.K., Song S.J., Kim K.J., et al. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet.* 2012; 91:343–348. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005.
12. Semler O., Garbes L., Keupp K., Swan D., Zimmermann K. et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet.* 2012; 91:349–357. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.011.
13. Takagi M., Sato S., Hara K., Tani C., Miyazaki O. et al. A recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:1980–1982.
14. Balasubramanian M., Parker M.J., Dalton A., Giunta C., Lindert U. et al. Genotype-phenotype study in type V osteogenesis imperfecta. *Clin Dysmorphol.* 2013;22:93–101. doi: 10.1097/MCD.0b013e32836032f0.
15. Grover M., Campeau P.M., Lietman C.D. et al. Osteogenesis imperfecta without features of type V caused by a mutation in the IFITM5 gene. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2013;28(11):2333–2337. doi: 10.1002/jbmr.1983.
16. Kim O.H., Jin D.K., Kosaki K., Kim J.W., Cho S.Y. et al. Osteogenesis imperfecta type V: clinical and radiographic manifestations in mutation confirmed patients. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:1972–1979. doi: 10.1002/ajmg.a.36024.
17. Rauch F., Moffatt P., Cheung M., Roughley P., Lalic L. et al. Osteogenesis imperfecta type V: marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5 c.-14C>T mutation in all patients. *J Med Genet.* 2013;50:21–24. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101307.
18. Shapiro J.R., Lietman C., Grover M., Lu J.T., Nagamani S.C. et al. Phenotypic variability of osteogenesis imperfecta type V caused by an IFITM5 mutation. *J Bone Miner Res.* 2013;28:1519–1522. doi: 10.1002/jbmr.1891.
19. Zhang Z., Li M., He J.W., Fu W.Z., Zhang C.Q., Zhang Z.L. Phenotype and genotype analysis of Chinese patients with osteogenesis imperfecta type V. *PLoS One.* 2013;8:e72337. doi: 10.1371/journal.pone.0072337.
20. Guillén-Navarro E., Ballesta-Martínez M.J., Valencia M., Bueno A.M., Martínez-Glez V. et al. Two mutations in IFITM5 causing distinct forms of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:1136–1142. doi: 10.1002/ajmg.a.36409.
21. Lazarus S., McInerney-Leo A.M., McKenzie F.A., Baynam G., Broley S. et al. The IFITM5 mutation c.-14C>T results in an elongated transcript expressed in human bone; and causes varying phenotypic severity of osteogenesis imperfecta type V. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:107. doi: 10.1186/1471-2474-15-107.
22. Reich A., Bae A.S., Barnes A.M., Cabral W.A., Hinek A. et al. Type V OI primary osteoblasts display increased mineralization despite decreased COL1A1 expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E325–E332. doi: 10.1210/jc.2014-3082.
23. Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H., Ward L., Travers R. et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1650–1658. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.9.1650
24. Bauze R.V., Smith R., Francis M.J.O. A new look at osteogenesis imperfecta. A clinical, radiological and biochemical study of forty-two patients. *J Bone Joint Surg Br.* 1975;57:2–12.
25. Moffatt P., Gaumond M.H., Salois P., Sellin K., Bessette M.C. et al. Bril: a novel bone-specific modulator of mineralization. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1497–1508. doi: 10.1359/jbmr.080412.
26. Hanagata N., Li X., Morita H., Takemura T., Li J., Minowa T. Characterization of the osteoblast-specific transmembrane protein IFITM5 and analysis of IFITM5-deficient mice. *J Bone Miner Metab.* 2011;29:279–290. doi: 10.1007/s00774-010-0221-0.
27. Lietman C.D., Marom R., Munivez E., Bertin T.K., Jiang M.M. et al. A transgenic mouse model of OI type V supports a neomorphic mechanism of the IFITM5 mutation. *J Bone Miner Res.* 2015;30:489–498. doi: 10.1002/jbmr.2363.
28. Hoyer-Kuhn H., Semler O., Garbes L., Zimmermann K., Becker J., Wollnik B., Schoenau E., Netzer C. A nonclassical IFITM5 mutation located in the coding region causes severe osteogenesis imperfecta with prenatal onset. *J Bone Miner Res.* 2014;29(6):1387–1391. doi: 10.1002/jbmr.2156.

References

1. Van Dijk F.S., Pals G., van Rijn R.R., Nikkels P.G., Cobben J.M. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet.* 2010;53:1–5. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.10.007.
2. Van Dijk F.S., Sillence D.O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:1470–1481. doi: 10.1002/ajmg.a.36545
3. Forlino A., Cabral W.A., Barnes A.M., Marini J.C. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Jun 14;7(9):540–57. doi: 10.1038/nrendo.2011.81.
4. Sillence D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16:101–116. doi: 10.1136/jmg.16.2.101
5. Valadares E.R., Carneiro T.B., Santos P.M., Oliveira A.C., Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(6):536–541. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.05.003
6. Brizola E., Mattos E.P., Ferrari J. et al. Clinical and Molecular Characterization of Osteogenesis Imperfecta Type V. *Mol Syndromol.* 2015; 6(4): 164–172 doi: 10.1159/000439506.
7. Hoyer-Kuhn H., Semler O., Garbes L., Zimmermann K., Becker J., et al. A nonclassical IFITM5 mutation located in the coding region causes severe osteogenesis imperfecta with prenatal onset. *J Bone Miner Res.* 2014;29:1387–1391. doi: 10.1002/jbmr.2156.
8. Yakhyayeva G.T., Margieva T.V., Namazova-Baranova L.S. et al. V тип несовершенного остеогенеза. Наблюдение редкого случая. [Clinical case of rare type V osteogenesis imperfecta].

- Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric pharmacology]. 2015; 12 (1): 79–84. doi:10.15690/pf.v12i1.1251 (In Russ.)
9. Khusainova R.I. *Molekularno-geneticheskie osnovi metabolicheskikh osteopatii: avtoref. diss. na soiskanie uchenoi stepeni d.b.n. [Molecular genetic basis of metabolic osteopathy: diss. for the degree of Doctor of Biological Sciences]*. Ufa, 2015. — 48 p. (In Russ.)
 10. Orita M., Iwahana H., Kanazawa H., Hayashi K., Sekiya T. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Apr;86(8):2766–70. doi: 10.1073/pnas.86.8.2766
 11. Cho T.J., Lee K.E., Lee S.K., Song S.J., Kim K.J., et al. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet*. 2012; 91:343–348. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005.
 12. Semler O., Garbes L., Keupp K., Swan D., Zimmermann K. et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet*. 2012; 91:349–357. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.011.
 13. Takagi M., Sato S., Hara K., Tani C., Miyazaki O. et al. A recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:1980–1982.
 14. Balasubramanian M., Parker M.J., Dalton A., Giunta C., Lindert U. et al. Genotype-phenotype study in type V osteogenesis imperfecta. *Clin Dysmorphol*. 2013;22:93–101. doi: 10.1097/MCD.0b013e328336032f0.
 15. Grover M., Campeau P.M., Lietman C.D. et al. Osteogenesis imperfecta without features of type V caused by a mutation in the IFITM5 gene. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2013;28(11):2333–2337. doi: 10.1002/jbmr.1983.
 16. Kim O.H., Jin D.K., Kosaki K., Kim J.W., Cho S.Y. et al. Osteogenesis imperfecta type V: clinical and radiographic manifestations in mutation confirmed patients. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:1972–1979. doi: 10.1002/ajmg.a.36024.
 17. Rauch F., Moffatt P., Cheung M., Roughley P., Lalic L. et al. Osteogenesis imperfecta type V: marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5 c.-14C>T mutation in all patients. *J Med Genet*. 2013;50:21–24. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101307.
 18. Shapiro J.R., Lietman C., Grover M., Lu J.T., Nagamani S.C. et al. Phenotypic variability of osteogenesis imperfecta type V caused by an IFITM5 mutation. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1519–1522. doi: 10.1002/jbmr.1891.
 19. Zhang Z., Li M., He J.W., Fu W.Z., Zhang C.Q., Zhang Z.L. Phenotype and genotype analysis of Chinese patients with osteogenesis imperfecta type V. *PLoS One*. 2013;8:e72337. doi: 10.1371/journal.pone.0072337.
 20. Guillén-Navarro E., Ballesta-Martínez M.J., Valencia M., Bueno A.M., Martínez-Glez V. et al. Two mutations in IFITM5 causing distinct forms of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:1136–1142. doi: 10.1002/ajmg.a.36409.
 21. Lazarus S., McInerney-Leo A.M., McKenzie F.A., Baynam G., Broley S. et al. The IFITM5 mutation c.-14C>T results in an elongated transcript expressed in human bone; and causes varying phenotypic severity of osteogenesis imperfecta type V. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:107. doi: 10.1186/1471-2474-15-107.
 22. Reich A., Bae A.S., Barnes A.M., Cabral W.A., Hinek A. et al. Type V OI primary osteoblasts display increased mineralization despite decreased COL1A1 expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:E325–E332. doi: 10.1210/jc.2014-3082.
 23. Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H., Ward L., Travers R. et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1650–1658. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.9.1650
 24. Bauze R.V., Smith R., Francis M.J.O. A new look at osteogenesis imperfecta. A clinical, radiological and biochemical study of forty-two patients. *J Bone Joint Surg Br*. 1975;57:2–12.
 25. Moffatt P., Gaumont M.H., Salois P., Sellin K., Bessette M.C. et al. Bril: a novel bone-specific modulator of mineralization. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1497–1508. doi: 10.1359/jbmr.080412.
 26. Hanagata N., Li X., Morita H., Takemura T., Li J., Minowa T. Characterization of the osteoblast-specific transmembrane protein IFITM5 and analysis of IFITM5-deficient mice. *J Bone Miner Metab*. 2011;29:279–290. doi: 10.1007/s00774-010-0221-0.
 27. Lietman C.D., Marom R., Munivez E., Bertin T.K., Jiang M.M. et al. A transgenic mouse model of OI type V supports a neomorphic mechanism of the IFITM5 mutation. *J Bone Miner Res*. 2015;30:489–498. doi: 10.1002/jbmr.2363.
 28. Hoyer-Kuhn H., Semler O., Garbes L., Zimmermann K., Becker J., Wollnik B., Schoenau E., Netzer C. A nonclassical IFITM5 mutation located in the coding region causes severe osteogenesis imperfecta with prenatal onset. *J Bone Miner Res*. 2014;29(6):1387–1391. doi: 10.1002/jbmr.2156.