

## Генетические основы остеопороза

Миргалиева Р.Я.<sup>1,2</sup>, Хуснутдинова Э.К.<sup>1</sup>, Хусаинова Р.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

<sup>2</sup> ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр  
reginchik55@rambler.ru

Остеопороз (ОП) является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета и одной из ведущих причин инвалидности и сокращения продолжительности жизни людей пожилого возраста, что делает его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. ОП — многофакторное заболевание, в развитии которого играют роль как генетические, так и средовые факторы риска. В настоящее время наблюдается значительный прогресс в изучении молекулярного патогенеза заболевания, однако исследования генетических основ ОП далеки от завершения. Знание эпидемиологии и понимание патогенеза ОП необходимы для разработки эффективных методов пресимптоматической диагностики, лечения и профилактики заболевания. Обзор посвящен систематизации результатов исследований генетических аспектов ОП и современным тенденциям дальнейшего изучения проблемы.

**Ключевые слова:** остеопороз, остеопоротические переломы, МПКТ, GWAS, RANK-RANKL-OPG, ПТГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Genetic basis of osteoporosis

Mirgaliyeva R.Ya.<sup>1,2</sup>, Khusnutdinova E.K.<sup>1</sup>, Khusainova R.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences

<sup>2</sup> Republican Medical Genetic Center  
reginchik55@rambler.ru

Osteoporosis (OP) is one of the most common metabolic diseases of the skeleton, the frequency of which rises with age. OP is one of the leading causes of disability and a reduction in life expectancy in the elderly, thereby dealing with one of the most important public health problems around the world. A major role in the development of OP play both gender and genetic factors, there are gender and regional differences in the prevalence of the disease. Currently, there has been significant progress in detecting the molecular pathogenesis of the disease, but studies of the genetic basis of OP are far from completion and there are many issues, which need further study. Understanding the epidemiology and pathogenesis of osteoporosis is necessary for the development of effective methods of presymptomatic diagnostics, treatment and prevention of diseases. The review is devoted to the systematization of the results of studies on the genetic aspects of OP and current trends in further study of the problem.

**Keywords:** osteoporosis, osteoporotic fractures, BMD, GWAS, RANK-RANKL-OPG.

### Введение

Остеопороз (ОП) — системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности костной ткани и ухудшением микроархитектуры кости, что приводит к повышенному риску переломов [1]. Характерными для ОП осложнениями являются переломы, возникающие при незначительной травме или даже без видимых причин. Классическими переломами при ОП являются переломы позвонков, вызывающие сильную боль, деформацию позвоночника и длительную нетрудоспособность. Перелом шейки бедра является одним из самых серьезных последствий ОП, требующим обязательной госпитализации, при этом только половина пациентов может обходиться без посторонней помощи после перелома, а каждый пятый из них умирает в течение шести месяцев от различных осложнений [2]. Смертность в течение первого года после перелома шей-

ки бедра выше у мужчин, чем у женщин, и составляет от 20 до 40% [3].

Распространенность ОП широко варьирует, достигая 10-кратных различий между географическими регионами. Причина такой вариабельности до конца не ясна и может частично объясняться различным вкладом генетических факторов в формирование скелета в разных популяциях, региональными особенностями рациона питания и физической активности, а также различиями в генетической структуре популяций. Изначально считалось, что ОП чаще болеют женщины, и у 40—50% из них в течение жизни случаются остеопоротические переломы [4]. Однако риск переломов у мужчин старше 50 лет достигает 30%, и до 40% всех переломов, связанных с ОП, наблюдается у мужчин [5]. Несмотря на это, проблеме ОП у мужчин уделяется недостаточно внимания.

В последние несколько лет благодаря прогрессу генетических технологий, удалось достичь значительных успехов в выявлении генетических основ ОП, однако определение конкретных генов, ассоциированных с риском заболевания, не является простой задачей. Трудность заключается не только в определении фенотипа, но и в аналитической стратегии. Остеопоретический перелом является следствием снижения прочности костей и нарушения структуры костной ткани, оба признака находятся под сильным генетическим влиянием. Наследственный компонент риска переломов в значительной степени обусловлен генетическими факторами, вовлеченными в формирование уровня минеральной плотности костной ткани (МПКТ), однако ряд исследователей предполагает, что многие гены оказывают влияние на предрасположенность к переломам независимо от показателей МПКТ [6]. Эта точка зрения имеет практическое значение, так как все меры, направленные на предотвращение переломов, в настоящее время оцениваются по их влиянию на МПКТ. Новые методы лечения, которые нацелены на механизмы переломов, независимые от уровня МПКТ, могут быть полезны сами по себе или в комбинации с существующими.

Несмотря на значительные достижения в понимании механизмов костного метаболизма, проблема генетической предрасположенности к ОП чрезвычайно актуальна и еще далека от разрешения.

*Целью данного обзора* является систематизация результатов исследований по эпидемиологии и генетическим основам ОП.

### Эпидемиология ОП

Оценка частоты ОП зависит от методов и критериев диагностики этого заболевания. До широкого применения денситометрии ОП диагностировался редко, чаще у женщин и только после возникновения перелома [7]. Когда Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в качестве диагностического критерия ОП установила снижение уровня МПКТ на 2,5 (и более) стандартных отклонения от пиковой костной массы, показатели распространенности заболевания значительно выросли [8]. Появление крупных международных эпидемиологических исследований остеопоретических переломов у женщин и мужчин, таких, как SOF (The Study of Osteoporotic Fractures) и MROS (Osteoporotic Fractures in Men Study), позволили дать более точные оценки частоты ОП [9].

Каждая третья женщина в климактерическом периоде и более половины лиц в возрасте 75–80 лет страдают ОП. У женщин в возрасте 50 лет риск перелома костей тазобедренного сустава, связанного с ОП, составляет 17,5%, переломов позвонков и лучевой кости — по 16%. У мужчин риск переломов этих локализаций не превышает 6%, 5% и 2,5% соответственно [6].

Проведенное в США широкомасштабное эпидемиологическое обследование показало, что 10% населения имеют ту или иную стадию ОП, а 20% индивидов старше 65 лет страдают от переломов. В Великобритании ежегодно регистрируется 180 тыс. остеопоретических переломов, из них 25 тыс. приходится на переломы позвоночника, 70 тыс. — переломы шейки бедра, 41 тыс. — переломы костей запястья [2].

В результате Европейского проспективного исследования ОП (EPOS) была оценена частота переломов позвонков в выборке из более 14 тыс. мужчин и женщин в возрасте от 50 лет и старше из 29 европейских центров. Частота переломов позвонков, стандартизированная по возрасту, оказалась в два раза выше у женщин, чем у мужчин. Так, частота морфометрических переломов позвонков у мужчин была 5,7 на 1000 человек в год, а у женщин — 10,7 на 1000 чел. в год [10]. Соотношение женщин и мужчин (с поправкой на возраст) с переломами тазобедренных костей составляет около 3–4:1 (для европеоидной расы). Наиболее часто переломы шейки бедра встречаются в странах Северной Европы, в частности, в Норвегии, Швеции, Финляндии, значительно реже они регистрируются в странах Южной Европы [6]. По оценкам, в 2000 году ОП привел к примерно 9 миллионам переломов во всем мире, в том числе 2,5 миллиона переломов было зарегистрировано у жителей регионов западной части Тихого океана (включая Австралию, Китай, Японию, Новую Зеландию и Республику Корея) и 1,6 миллиона — в Юго-Восточной Азии [11].

Исследования эпидемиологии ОП в России показали, что он встречается у 30–33% женщин и 22–24% мужчин в возрасте 50 лет и старше [12]. В результате проведенного многоцентрового эпидемиологического исследования в 16 городах, расположенных в разных частях России, было показано, что частота переломов проксимального отдела бедренной кости в выборке индивидов в возрасте 50 лет и старше составляет в среднем 105,9 на 100 000 населения того же возраста (78,8 у мужчин и 122,5 у женщин), частота переломов дистального отдела предплечья — 426,2 (201,1 у мужчин и 563,8 у женщин). Частота переломов шейки бедра у женщин старше 65 лет достигает 46,5% [13].

ОП часто рассматривается как заболевание женщин, однако по современным данным он достаточно часто встречается и у мужчин, представляя более серьезную угрозу для их здоровья. Частота переломов у мужчин, как правило, начинает расти в геометрической прогрессии после 70 лет. Показатели смертности, заболеваемости и инвалидности, связанные с переломами, больше у мужчин по сравнению с женщинами из-за большего числа сопутствующих заболеваний в момент перелома, которые способствуют большей частоте осложнений у мужчин с переломами по сравнению с женщинами.

### Факторы, влияющие на развитие ОП и остеопоретических переломов

Установлены факторы риска, которые приводят к остеопоретическим переломам. К ним относят: возраст старше 65 лет, перелом позвоночника или шейки бедра в анамнезе, семейную отягощенность, состояние нервно-мышечной системы, потерю веса после 50-летнего возраста и низкий индекс массы тела (ИМТ) [14]. Также к резкому увеличению числа лиц с очень низкой МПКТ и/или остеопоретическими переломами приводит частое использование глюкокортикоидов как мужчинами, так и женщинами. Ожирение связано с повышенным риском переломов у пожилых мужчин [15]. К другим факторам риска ОП у мужчин относятся алкоголизм и гиперкальциурия.

Сочетание недостаточного потребления кальция с дефицитом витамина Д повышает вероятность быстрой потери костной ткани. У пожилых людей с дефицитом кальция снижение уровня витамина Д ниже 20 нг/мл может усугубить потерю костной массы. Сообщается, что у более 50% пожилых людей с переломом шейки бедра наблюдался дефицит витамина Д [16].

Уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) имеет важное значение для развития ОП. ПТГ стимулирует остеобласты и выработку ряда цитокинов, которые ускоряют резорбцию костной ткани. Имеется все больше доказательств, что низкие сывороточные уровни витамина Д через нарушение всасывания кальция могут стимулировать высвобождение ПТГ и увеличивать ремоделирование костной ткани. Кроме того, увеличение ПТГ повышает уровень 1,25-ОН витамина Д, а это, в свою очередь, подавляет образование костной ткани и её минерализацию [17].

Высокие уровни циркулирующих глюкокортикоидов также оказывают существенное влияние на формирование и поддержание костной массы. В 1932 году Харви Кушинг дал определение синдрому избытка эндогенных стероидов, который включал остеопению и переломы [18]. Длительное терапевтическое воздействие глюкокортикоидов приводит к значительной потере костной массы и повышенному адипогенезу в костном мозге в результате дифференциации стромальных клеток костного мозга в направлении жировых клеток [17].

Механические травмы, часто при падении, могут быть причиной повреждения костей [19]. Но у многих пациентов с ОП переломы возникают при минимальной травме, и это является патогномичным признаком заболевания. Наиболее распространенным фактором риска переломов позвоночника, шейки бедра и лучевой кости остается низкая МПКТ. Для повышения точности прогнозирования риска переломов в 2008 году ВОЗ был разработан алгоритм FRAX ([www.shef.ac.uk/frax](http://www.shef.ac.uk/frax)), который включает в себя данные о МПКТ и клинических факторах риска, таких, как семейный анамнез, ИМТ, курение и использование глюкокортикоидов [20]. Обратная зависимость между величиной МПКТ во всех

точках измерений и частотой переломов может свидетельствовать об отсутствии порогового эффекта [20].

Появление новой технологии измерения костной массы ДEXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) позволило проводить скрининг групп риска по ОП, а также оценивать снижение риска переломов при проведении терапии. Несмотря на выраженную ассоциацию МПКТ с рисками переломов, важно отметить, что наличие перелома в анамнезе является значимым фактором риска, при этом риск последующего перелома не зависит от уровня МПКТ [17].

Плотность костной ткани, измеренная методом ДEXA, является сильным прогностическим фактором прочности костей. Но есть и качественные показатели прочности кости (скорость костного обмена, степень связанности трабекулярного, коркового слоя и надкостницы, размер костного скелета и данные морфометрии), которые используются при расчете риска переломов [17].

Несмотря на значительный прогресс в определении количественных и качественных показателей костной ткани с использованием таких инструментов, как периферическая количественная компьютерная томография (QCT) позвоночника/бедра, компьютерная томография лучевой кости или голени, оценка трабекулярного индекса кости (TBS), гистоморфометрия и магнитно-резонансная томография лучевой кости [19], необходимы дальнейшие исследования их значения для клинической медицины. В настоящее время МПКТ представляет собой наиболее точный, экономически эффективный и простой параметр для оценки риска переломов [20].

### Факторы, влияющие на формирование пика костной массы

Рост костной ткани в детском возрасте происходит постепенно, резко ускоряется в период полового созревания, достигая пикового значения к 20 годам [21] и представляет собой сумму нескольких процессов, включая заметное увеличение размера костей. Мальчики, как правило, достигают пика костной массы на 2 года позже, чем девочки, и их МПКТ выше, чем у женщин, во всех участках скелета. Отчасти это связано с большей площадью поперечного сечения костей у мужчин, чем у женщин [22]. Пик костной массы достигается линейным ростом и консолидацией корковых и трабекулярных компонентов, особенно быстрыми в последних стадиях полового созревания, и совпадает с максимальной секрецией гормона роста, высоким уровнем IGF-I в сыворотке крови, повышением уровней эстрадиола и тестостерона. В этот период усвояемость кальция максимальна. Все эти процессы развиваются в течение относительно короткого периода времени; при достижении пика костной массы процессы выходят на плато, а в последующем происходит снижение уровня МПКТ в течение жизни. Считается, что более 60% костной массы у взрослого может быть связано с формированием пика.

Отсюда важно понимание механизмов формирования пика костной массы в норме и их нарушений [17].

Резкое повышение уровня половых стероидов в период полового созревания имеет решающее значение для приобретения костной массы. Длительность этого периода может быть меньше трех лет, и он короче у девочек, чем у мальчиков. Ретроспективный анализ тридцатилетних мужчин с поздним половым созреванием (в возрасте 17—18 лет), показал, что у них наблюдалась значительно более низкая МПКТ, чем у мужчин соответствующего возраста, прошедших половое созревание в обычное время. Эти данные позволяют предположить, что сроки полового созревания, а также уровень половых стероидов имеют решающее значение для приобретения пика костной массы [17].

Гормональные нарушения могут не только повысить резорбцию кости у пожилых людей, но и уменьшить потенциал клеток при образовании костной ткани в подростковом возрасте. У мальчиков и девочек с гипогонадизмом нарушено формирование пика костной массы, что приводит к низкой МПКТ у них в старшем возрасте [23]. Даже средства контрацепции могут снизить концентрацию эстрогенов у девушки-подростка настолько, что это повлияет на способность приобретения пика костной массы [24]. Вполне вероятно, хотя и не доказано, что курение в подростковом возрасте может ухудшать деятельность остеобластов и сгладить прогнозируемые траектории приобретения пика костной массы.

### Генетические факторы ОП

Генетический вклад является наиболее важным фактором, определяющим пик костной массы, и для понимания патогенеза ОП необходим всеобъемлющий анализ его составных черт. Было показано, что изменчивость МПКТ на 70—80% обусловлена генетическими факторами, а риск возникновения остеопоретических переломов — на 50—60% [6].

С середины 1990-х годов были сделаны многочисленные попытки идентифицировать отдельные гены, обуславливающие наследственный компонент ОП [6]. Проводились анализ сцепления в семьях, экспериментальные скрещивания модельных лабораторных животных и исследования ассоциаций кандидатных генов. В результате были выявлены более 30 генов-кандидатов, участвующих в костном метаболизме, развитии ОП и переломов. Однако воспроизводимость ассоциаций генов-кандидатов была низкой, и удалось подтвердить значимость лишь небольшого числа генов-кандидатов ОП [6].

Ситуация начала меняться с момента публикации первого полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) с МПКТ и костной морфологией в исследовании «Framingham Osteoporosis Study» в 2007 г. [25]. При GWAS сотни тысяч однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP, ОНП) генотируются у десятков тысяч лю-

дей и проверяется их ассоциация с количественными фенотипами, такими как МПКТ, или определяются различия в частотах аллелей между больными и контролем [26]. После этой публикации было проведено более 25 GWAS для фенотипов, связанных с ОП, которые выявили почти 100 независимых ассоциаций [27].

Применение метода GWAS для изучения ОП началось позже, чем для других многофакторных болезней. Однако к настоящему времени с использованием этой технологии проведен поиск ассоциаций ОНП с уровнем МПКТ в разных участках скелета (в поясничном отделе позвоночника [25; 27; 28; 29; 30; 31], в шейке бедра [25; 27; 28; 30; 31], в бедренной кости [28; 31], во всем скелете, в запястье [32], в лучевой кости, в голени [33], в корковом объеме большеберцовой кости, измеренном методом периферической QCT [34]), а также анализ ассоциаций со структурой бедренной кости (HSA) [25; 30; 35], переломами шейки бедра [36] и болезнью Педжета [37].

В большинстве GWAS использованы смешанные выборки женщин до менопаузы, женщин в постменопаузе и мужчин в широком возрастном диапазоне (18—99 лет), хотя средний возраст обследованных, как правило, составлял 50 лет или более. Существует общее убеждение, что это должно способствовать выявлению специфических генетических вариантов предрасположенности к ОП у мужчин и женщин, для которых генетическая составляющая роста костей в более молодом возрасте и потеря костной массы после достижения пика может быть разной. Несколько GWAS были проведены только на выборках детей, подростков [34; 38], женщин репродуктивного возраста, женщин в постменопаузе и пожилых женщин [29; 31]. Однако относительно небольшие размеры выборок ограничили статистическую мощность этих исследований. В большинстве GWAS в популяциях Восточной Азии были использованы образцы ДНК людей европейского происхождения с целью увеличения размеров выборок и, таким образом, усиления статистической мощности исследований.

В одном из GWAS в выборку включили пациентов обоего пола из различных регионов мира: Северной Америки, Европы, Восточной Азии и Австралии. В результате исследований было выявлено 82 локуса, из которых 38 были ассоциированы с низкой МПКТ шейки бедра, 25 — с низкой МПКТ позвонков, и 19 локусов были ассоциированы с низкой МПКТ и шейки бедра, и позвонков. В частности, был выявлен локус rs5934507 на хромосоме X (Xp22.31), ассоциированный с низкой МПКТ позвоночника только у мужчин. Ранее в других исследованиях данный локус был ассоциирован с уровнем тестостерона у мужчин. Таким образом, вполне вероятно, что локус rs5934507 влияет на уровень сыровоточного тестостерона, который, в свою очередь, регулирует уровень МПКТ [27].

Самое крупное исследование методом GWAS, опубликованное на сегодняшний день, — исследование кон-

сорциума по поиску генетических факторов ОП (GEFOS), которое включало более 32 000 образцов из 17 различных популяций и независимую выборку из более 50 000 человек для репликации результатов исследований [27]. В этом исследовании выявлено 56 локусов, ассоциированных с МПКТ на уровне полногеномной значимости, 14 из которых также были ассоциированы с переломами. С тех пор было идентифицировано несколько дополнительных локусов, в том числе в неевропейских популяциях. В результате общее количество локусов, ассоциированных с уровнем МПКТ, достигло 66, среди них были только семь генов (*LRP5*, *SOST*, *ESR1*, *TNFRSF11B*, *TNFRSF11A*, *TNFSF11* и *PTH*) из почти 100 ранее выявленных при анализе ассоциаций кандидатных генов ОП [39]. Таким образом, большинство генов, ассоциированных с МПКТ в исследованиях генов-кандидатов, не были подтверждены GWAS-исследованиями. Это не является чем-то необычным и характерно и для других сложных признаков или фенотипов, таких, как сахарный диабет 2 типа и уровень артериального давления. Существует несколько возможных объяснений этого феномена, например, ложноотрицательные результаты GWAS из-за очень строгих требований к уровню значимости, недостаточная статистическая мощность для выявления ранее идентифицированных ассоциаций с небольшими генетическими эффектами, генетическая гетерогенность выборок, включенных в GWAS (например, различные географические точки и/или различные основные характеристики выборок), генетические эффекты с сильными ген-генными и ген-средовыми взаимодействиями, ложноположительные результаты предыдущих ассоциаций кандидатных генов из-за небольшого размера выборки и без соответствующей репликации.

Другими словами, GWAS обнаружили новые ассоциированные с ОП генетические варианты, которые ранее не были выявлены. При этом большинство локусов протяженностью 10–50 т.п.н., идентифицированных при GWAS, содержат большое количество генов, поэтому существует неопределенность в отношении конкретных генов в качестве причины ОП. Более того, большинство вариантов, выявленных GWAS, находятся в некодирующих областях генома, и их функциональное значение до сих пор не определено.

С целью распознавания новых генетических вариантов, ассоциированных с МПКТ, и подтверждения ранее выявленных был проведен трехступенчатый метаанализ полногеномных ассоциаций. В результате определены два новых локуса, которые ранее не были ассоциированы с МПКТ: 14q24.2 (rs227425, *SMOC1*) в объединенной выборке мужчин и женщин и 21q22.13 (rs170183, *CLDN14*) у женщин. Анализ экспрессии генов в остеогенных клетках показал потенциальную функциональную значимость генов-кандидатов (*SMOC1* и *CLDN14*) для костного метаболизма [40].

Большинство опубликованных GWAS были сосредоточены в основном на МПКТ, которая является одним из основных факторов, ассоциированных с остеопоротическими переломами. Ранние исследования выявили высокую генетическую составляющую риска переломов, но также показали, что МПКТ и переломы могут иметь различные генетические компоненты, что указывает на необходимость проведения генетических исследований остеопоротических переломов [41].

Из 66 локусов, ассоциированных с МПКТ по результатам GWAS, 21 локус был также ассоциирован с риском переломов (*ZBTB40-Wnt4*, *GALNT3*, *FONG*, *CTNNA1*, *MEPE*, *MHC*, *STARDD3NL*, *SLC25A13*, *WNT16*, *FUBP3*, *DKK1*, *LRP4*, *ДСДС5*, *LRP5*, *SPTBN1*, *RPS6KA5*, *SOST*, *C17orf53*, *C18orf19*, *FAM210A*, *Jag1*, *MECOM*) [42]. Локусы генов *Jag1* [30], *FONG* [32], и *ALDH7A1* [37] были ассоциированы с переломами только в популяциях Восточной Азии.

Было обнаружено, что значительное число из 66 локусов, ассоциированных с МПКТ, расположено в генах, которые участвуют в путях, связанных с костной биологией, таких, как сигнальные пути Wnt/ $\beta$ -катенина, RANK/RANKL/остеопротегерина (OPG), дифференциации мезенхимальных стволовых клеток и эндохондральной оссификации [43]. Хотя участие этих путей в патофизиологии ОП в целом было известно до появления метода GWAS, одним из примечательных выводов GWAS является то, что генетические варианты пути OPG-RANK-RANKL, участвующего в остеокластогенезе (гены *TNFRSF11B*, *TNFRSF11A* и *TNFSF11*), не ассоциированы с остеопоротическими переломами, несмотря на то, что оказались ассоциированными с уровнем МПКТ в различных популяциях. В исследовании Medina-Gomes с соавт. сообщается, что при GWAS 66 тыс. людей идентифицировано 80 локусов, о 36 из которых ранее не сообщались, которые влияют на качество трабекулярной кости. Эти результаты показывают, что качество трабекулярной кости является важным параметром в оценке генетического риска ОП [38].

В большинстве GWAS, представленных к настоящему времени, доля дисперсии, объясняющейся всеми ассоциированными локусами, не велика. Как сообщили в крупнейшем метаанализе GWAS, 56 локусов, ассоциированных с МПКТ, вместе объяснили только 5,8% вариабельности МПКТ шейки бедра [27].

Будущее геномных исследований при ОП, как и при многих других многофакторных заболеваниях, будет включать тщательное исследование роли редких вариантов, открытых путем глубокого секвенирования генов-кандидатов, а также вариантов, обнаруженных другими методами, в том числе методом экзомного секвенирования, и обнаруженных при выполнении проекта «1000 геномов». Исследование ассоциаций, направленное на поиск редких вариантов, будет потенциально полезно по двум причинам. Во-первых, потому что при GWAS не анализируются варианты с низкими частота-

ми аллелей (менее 5%), и прямое генотипирование этих полиморфных вариантов является единственным способом оценить спектр их аллельной вариации. Во-вторых, редкие варианты, находящиеся в экзонах генов, могут приводить к нарушению функции гена, и, таким образом, потенциально оказывать большое влияние на проявление фенотипа. Даже если эти мутации встречаются редко, их идентификация может предоставить важную информацию о роли этого конкретного гена (и, возможно, молекулярного пути) в биологии костей.

В дополнение к ОНП, вариации числа копий повторов (CNVs) составляют значительную часть геномной изменчивости и влияют на 20% вариации в экспрессии генов [44]. CNVs, как правило, имеют размер больше, чем 1 т.п.н., являются структурными изменениями геномной последовательности, которые приводят к аномальному количеству копий сегмента ДНК в клетке. В ряде исследований была проведена оценка CNVs в ДНК-чипах, которые использовались для генотипирования ОНП, и анализ ассоциаций CNVs генома с переломом шейки бедра, геометрией тазобедренного сустава и уровнем МПКТ [45]. CNV в виде частых делеций (76,8% случаев гомозигот по делеции), захватывающих ген *UGT2B17*, были ассоциированы с переломом шейки бедра у китайцев в исследовании «случай-контроль». По сравнению с индивидами с делецией обеих копий гена *UGT2B17*, люди, несущие, по крайней мере, одну копию гена *UGT2B17*, имели повышенный риск перелома шейки бедра (OR = 1,58; 95% ДИ, 1,12–2,22). Тем не менее, эта ассоциация не была воспроизведена в последующем исследовании 1347 пожилых европейских женщин (34,1% из них с гомозиготными делециями) [46].

Таким образом, все вышеперечисленные факты свидетельствуют о том, что результаты GWAS до настоящего времени не объяснили большинства генетических различий в вариабельности МПКТ, несмотря на достаточную мощность исследований для определения небольших генетических эффектов. Этот феномен «недостающей» или «пропавшей» наследуемости обычно выявляют и при исследовании многих других многофакторных признаков и фенотипов.

Другие подходы к идентификации генетических вариантов, ассоциированных с МПКТ и/или риском переломов, находятся в зачаточном состоянии. Эпигенетические факторы, которые не изменяют саму последовательность ДНК, а скорее влияют на экспрессию гена, могут играть важную роль [47]. Наиболее известными эпигенетическими механизмами являются метилирование ДНК и модификации гистонов, которые действуют на уровне транскрипции генов, и микроРНК, которые действуют на посттранскрипционном уровне [48]. Эпигенетические маркеры могут изменить программу дифференциации клеток, в том числе дифференциацию линии остеобластов и/или могут быть важными регуляторами костного ремоделирования в остеокластогенезе [49]. Последние данные свидетельствуют о том, что ме-

ханизмы метилирования могут повлиять на транскрипцию гена *RANKL* и экспрессию гена *OPG* [50]. Предполагается, что эпигенетические маркеры могут быть модифицированы факторами питания, эмбриональными (внутриматочными) факторами роста и/или другими факторами окружающей среды, хотя в настоящее время не ясно, какие модифицирующие факторы и ключевые эпигенетические маркеры наиболее актуальны для ОП. Решение этих вопросов затруднено по ряду причин, в том числе из-за определения клеточной и/или тканевой специфичности эпигенетических маркеров. Несмотря на эти проблемы, исследование эпигенетического контроля костного метаболизма может иметь практическое применение, например, некоторые деметилирующие агенты уже используются для лечения опухолевых заболеваний [51].

Таким образом, ОП является многофакторным и многокомпонентным заболеванием, в формировании которого играют важную роль количество и качество костной ткани. Взаимодействие различных физиологических процессов, которые приводят к пиковой костной массе, а также сохранение костной массы у взрослых являются ключевыми для понимания патогенеза этого заболевания. Изменения в гормональном статусе, в частности, в уровне эстрадиола, являются важными факторами формирования и резорбции костной ткани у мужчин и женщин. Нарушения активности гормона роста, функции опорно-двигательного аппарата, потребления и усвоения кальция и витамина Д, генетические детерминанты также являются важными патогенетическими факторами. Определение роли генетических факторов и их взаимодействия с факторами окружающей среды — трудная задача для исследователей. Усилия, направленные на определение конкретных генов, участвующих в патогенезе заболевания, должны обеспечить дальнейшее понимание молекулярных основ ОП и, в конечном итоге, привести к разработке новых терапевтических мишеней и стратегий его профилактики и лечения.

### Список литературы

1. NIH. Osteoporosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference Consensus Statement. 1984;5(3):1-6.
2. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res.* 1997;12(1):24-35.
3. Dhanwal DK, Dennison EM., Harvey NC, et.al. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation. *Indian J Orthop.* 2011;45(1):15-22.
4. Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch intern Med.* 1991 Oct;151(10):2026-2032.
5. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1802-1822.

6. Ralston SH, UitterlinDen AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2010 Oct;31(5):629-662.
7. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures. *Ann Intern Med.* 1991 Dec 1;115(11):837-842.
8. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The Diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Res.* 1994 Aug;9(8):1137-1141.
9. Wright NC, Hooker ER, Nielson CM, et al.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. The epidemiology of wrist fractures in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int.* 2018 Jan;17.doi: 10.1007/s00198-017-4349-9
10. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002;17:716-24.
11. Chang Y, Huang C, Hwang J, et al. Fracture liaison services for osteoporosis in the Asia-Pacific region: current unmet needs and systematic literature review. *Osteoporos Int.* 2017 Dec;28.doi: 10.1007/s00198-017-4347-y.
12. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Российская ассоциация по остеопорозу. М:Геотар-Медиа, 2005:171.
13. Беневоленская, Л.И. Руководство по остеопорозу. М5.: Бином, 2003:524.
14. Stewart A, Walker LG, Porter RW, et al. Prediction of a second hip fracture. *J Clin Densitometry.* 1999;2(4):363-70.
15. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Min Res.* 1996 Jul;11(7):1010-1018.
16. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA.* 1999 Apr 28;282(16):1505-1511.
17. Rosen CJ. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000-2017 Feb 21:47.
18. Cushing H. The basophile adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary Basophilism). *Obes Res.* 1994 Sep;2(5):486-508.
19. Tinetti ME, Speechley M, Guntter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1988 Dec 29;319(26):1701-1707.
20. Miller PD. Guidelines for the clinical utilization of bone mass measurements in the adult population. *Calcif Tiss Int.* 1995 Oct;57(4):252.
21. Luigi Gennari, John P. Bilezikian. Idiopathic Osteoporosis in Men, *Curr Osteoporos Rep* (2013) 11:286-298), достигая пикового значения к 20 годам (Gilsanz V. Accumulation of bone mass during childhood and adolescence. In: Orwoll ES, ed. Osteoporosis in men. San Diego, Calif.: Academic, 1999:65-85
22. Gilsanz V, Loro ML, Roe TF, et al. Gender differences in vertebral size in adults: biomechanical implications. *J clin Invest.* 1995 May;95(5):2332-2337.
23. Teegarden D, Proulx WR, Martin BR. Peak bone mass in young women. *J Bone Miner Res.* 1995 May;10(5):711-715.
24. Prior JC, Vigna Y, Schechter MT, Burgess AE. Spinal bone loss and ovulatory Disturbances. *N Engl J Med.* 1990 Nov 1;323(18):1221-1227.
25. Kiel DP, Demissie S, Dupuis J. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet.* 2007 Sep 19;8Suppl1:S14.
26. Altshuler D, Daly M., Landler ES. Genetic mapping in human disease. *Science.* 2008 Nov 7;322(5903):881-888.
27. Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet.* 2012 Apr 15;44(5):491-501.
28. Xiong DH, Liu XG, Guo YF, et al. Genome-wide association and follow-up replication studies identified ADAMTS18 and TGFB3 as bone mass candidate genes in different ethnic groups. *Am J Hum Genet.* 2009 Mar;84(3):388-398.
29. Kung AWC, Xiao S-M, Cherny S, et al. Association of JAG1 with bone mineral density and osteoporotic fractures: a genome-wide association study and follow-up replication studies. *American Journal of Human Genetics.* 2010;86:229-239.
30. Hsu Y, Beck TJ, Brown SJ, et al. Meta-analysis of genome-wide association study (GWAS) identifies several genes for hip bone geometry in Caucasians: the Genetic Factors for Osteoporosis (GEFOS) Consortium. *J Bone Miner Res.* 2010a;25(Suppl 1):448.
31. Duncan EL, Danoy P, Kemp JP, et al. Genome-wide association study using extreme truncate selection identifies novel genes affecting bone mineral density and fracture risk. *PLoS Genet.* 2011 Apr;7(4):e1001372.
32. Tan LA, Liu R, Lei S, et al. A genome-wide association analysis implicates SOX6 as a candidate gene for wrist bone mass. *Sci China Life Sci.* 2010 Sep;53(8):1065-1072.
33. Cho YS, Go MJ, Kim YJ, et al. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nat Genet.* 2009 May;41(5):527-534.
34. Paternoster L, Lorentzon M, Vandenput L, et al. Genome-wide association meta-analysis of cortical bone mineral density unravels allelic heterogeneity at the RANKL locus and potential pleiotropic effects on bone. *PLoS Genet.* 2010 Nov 18;6(11):e1001217.
35. Zhao LJ, Liu XG, Liu YZ, et al. Genome-wide association study for femoral neck bone geometry. *J Bone Miner Res.* 2010 Feb;25(2):320-329.
36. Guo Y, Zhang LS, Yang TL, et al. IL21R and PTTG may underlie variation of femoral neck bone mineral density as revealed by a genome-wide association study. *J Bone Miner Res.* 2010 May;25(5):1042-1048.
37. Albagha OM, Wani SE, Visconti MR, et al. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. *Nat Genet.* 2011 May 29;43(7):685-689.
38. Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K. Life-Course Genome-wide Association Study Meta-analysis of Total Body BMD and Assessment of Age-Specific Effects. *Am J Hum Genet.* 2018 Jan 4;102(1):88-102.
39. Xu XH, Dong SS, Guo Y, et al. Molecular genetic studies of gene identification for osteoporosis: the 2009 update. *Endocr Rev.* 2010 Aug;31(4):447-505.
40. Zhang, L, Choi HJ, Estrada K, et al. Multistage genome-wide association meta-analyses identified two new loci for bone mineral density. *Hum Mol Genet.* 2014 Apr 1;23(7):1923-33.
41. Liu, Y.J., Zhang, L., Papanian, C.J., Deng, H.W. Genome-wide association studies for osteoporosis: a 2013 update. *J. Bone Metab.* 2014 May;21(2): 99-116.
42. Hwang JY, Lee SH, Go MJ, et al. Meta-analysis identifies a MECOM gene as a novel predisposing factor of osteoporotic fracture. *J Med Genet* 2013;50:212-219.
43. Wang Y, Li YP, Paulson C. et al. Wnt and the Wnt signaling pathway in bone development and disease. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014 Jan 1;19:379-407.
44. Mileyko Y, Joh RI, Weitz JS. Small-scale copy number variation and large-scale changes in gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Oct 28;105(43):16659-64.

45. Deng FY, Zhao LJ, Pei YF, et al. Genome-wide copy number variation association study suggested VPS13B gene for osteoporosis in Caucasians. *Osteoporos Int.* 2010 Apr;21(4):579-87.
46. Chew S, Mullin BH, Lewis JR., et al. Homozygous deletion of the UGT2B17 gene is not associated with osteoporosis risk in elderly Caucasian women. *Osteoporos Int.* 2011 Jun;22(6):1981-6.
47. Michou L. Epigenetics of bone diseases. *Joint Bone Spine.* 2017 Dec 12. pii: S1297-319X(17)30208-7.doi:10.1016/j.jbspin.2017.12.003.
48. Valenti MT, Dalle Carbonare L, Mottes M. Role of microRNAs in progenitor cell commitment and osteogenic differentiation in health and disease (Review). *Int J Mol Med.* 2018 Feb 1.doi:10.3892/ijmm.2018.3452.
49. Delgado-Calle J, Garmilla P, Riancho JA. Do epigenetic marks govern bone mass and homeostasis?. *Curr Genomics.* 2012 May;13(3):252-63.
50. Delgado-Calle J, Sanudo C, Fernandez AF, et al. Role of DNA methylation in the regulation of the RANKL-OPG system in human bone. *Epigenetics.* 2012 Jan 1;7(1):83-91.
51. Santos FP, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Expert Rev Anti-cancer Ther.* 2010 Jan;10(1):9-22.