

ремоделирования за счет повышения частоты активации базисных многоклеточных единиц, что приводит к увеличению скорости метаболизма костной ткани, и в результате блокирования апоптоза остеокластов, удлиняется фаза резорбции. Объем костных лакун резорбции изменяется настолько, что остеобласты не успевают ее заполнить. Вследствие чего, дефицит эстрогенов в постменопаузе сопровождается ускорением потери минеральной плотности костной ткани (МПК) и увеличением риска низкотравматичных переломов.

Начало практики использования эстрогенов с целью профилактики и терапии постменопаузального остеопороза датируется 40-ми годами XX века. В результате многочисленных исследований было подтверждено положительное влияние эстрогенов на микроархитектуру костной ткани. Стимуляция синтеза коллагена и поддержание механизма накопления минералов в костном матриксе лежит в основе репарации микроповреждений и в увеличении минеральной плотности костной ткани. Показана эффективность менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в профилактике постменопаузального остеопороза и переломов у женщин в пери- и постменопаузе. Эстрогены в составе МГТ оказывают дозозависимый эффект на костную ткань. Доказана эффективность стандартных и низких доз эстрогенов, независимо от пути введения эстрогена. Вопрос о назначении и длительности МГТ решается индивидуально для каждой пациентки, с учетом оценки соотношения пользы/возможного риска осложнений. Наиболее значимыми побочными эффектами МГТ являются венозная тромбоэмболия (ВТЭ) и рак молочной железы (РМЖ). Абсолютный риск ВТЭ у женщин < 60 лет, в целом, низкий. Фактический риск рака молочной железы на фоне МГТ низок и составляет < 0,1% в год или < 1 случая на 1000 женщин-лет. Однако указанные риски варьируют в зависимости от режима, дозы, путей введения гормонального препарата, продолжительности ГТ, эндогенных факторов (ожирение, особенности образа жизни, наследственность). Протективное влияние эстрогенов на костную ткань прекращается после отмены МГТ. В настоящее время накоплен значительный опыт применения МГТ у пациенток с дефицитом эстрогенов в различных возрастных группах женщин. Полученные результаты легли в основу разработки отдельных позиций международных и Российских клинических рекомендаций по введению пациенток в период климактерия.

Выводы: современные терапевтические стратегии ведения пациенток группы высокого риска по остеопорозу и низкотравматичным переломам предусматривают использование эстрогенов с целью профилактики. Наиболее подходящим периодом протекции потери МПК с помощью менопаузальной гормональной терапии (МГТ) является возраст до 60 лет и длительность менопаузы менее 10 лет. При отсутствии противопоказаний у молодых женщин с ранней менопаузой и преждевременной недостаточностью яичников МГТ относится к оптимальным методам профилактики остеопороза и его осложнений. Дозы и длительность МГТ также имеет важное значение. Грамотная оценка соотношения пользы/рисков МГТ при назначении и в процессе мониторинга терапии позволяет обеспечить максимальную безопасность МГТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. Якушевская О.В.-к.м.н., врач акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии)
ORCID: 0002-7430-1207
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4 Телефон: 8-905-534-72-08 Электронная почта: aluckyone777@gmail.com
2. Юренева С.В. д.м.н., врач акушер-гинеколог, онколог, заместитель директора по науке института онкогинекологу и маммологии
ФГБУ Научный Исследовательский Медицинский Институт Акушерства, Гинекологии и Перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава РФ.
Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Телефон: 8 (916) 179-74-00. E-mail: syurenova@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОСТЕОПОРОЗА И ПОЛИГЕННАЯ ОЦЕНКА РИСКА ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИН ИЗ ВОЛГО-УРАЛЬСКОГО РЕГИОНА РОССИИ

Ялаев Б.И.¹, Хусаинова Р.И.^{1,2}

¹ФГБНУ Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа

²ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет, г. Уфа

Цель исследования. Цель работы: оценка профиля метилирования промоторных регионов генов *RANKL*, *COPZ2*, *RUNX2* и *SOST*, анализ ассоциаций полиморфных вариантов rs2297480 гена фарнезил-дифосфат синтетазы (*FDPS*), rs2282679 гена витамин-Д-связывающего белка (*DBP*), rs1544410 гена рецептора витамина Д (*VDR*) и rs1801197 гена рецептора кальцитонина (*CALCR*) с динамикой уровня минеральной плотности костной ткани и витамина Д на фоне антирезорбтивной терапии и полигенная оценка риска развития переломов и низкого уровня минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на основе анализа 140 полиморфных вариантов у женщин с первичным постменопаузальным остеопорозом (ОП).

Материалы и методы. Использована коллекция образцов ДНК 987 женщин постменопаузального возраста (сред. возр. 61,9±7,9). В исследование включены пациенты с первичным остеопорозом и исключены пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани и вторичным остеопорозом. Формирование выборки осуществлялось на базе

Городских клинических больниц г. Уфы и Областной клинической больницы г. Екатеринбурга. Этнический состав женщин: 67% русских и 33% татар. Группа женщин с переломами состояла из 417 человек, без переломов – 570. В группе с переломами 343 женщины русской и 74 – татарской этнической принадлежности, без переломов 427 женщин русского происхождения и 143 женщины татарского происхождения. У 781 женщины проведено измерение уровня МПКТ, среди них показатели шейки бедра исследованы у 539 женщин, поясничного отдела позвоночника – у 555 женщин. Реакцию амплификации фармакогенетических локусов проводили ПЦР в реальном времени набором KASP™. Анализ профиля метилирования осуществляли с помощью бисульфитной конверсии и пиросеквенирования на платформе PyroMark Q24, статистический анализ – на основе сравнения средних значений процента метилирования по каждому CpG-сайту промотора гена у контроля (N=50) и пациентов с ОП (N=50). Анализ шкалы полигенного риска провели с использованием программного обеспечения PLINK и Rstudio, где в качестве выборки служили данные анализа генов-кандидатов (21 локус) и репликации GWAS (119 локусов). Применен ROC-анализ для оценки качества моделей.

Результаты и обсуждение. В данной работе мы исследовали варианты полиморфные варианты гена остеопро-тегерина, рецептора витамина Д, целевых сайтов микроРНК в целевых генах и генов микроРНК, изученных в данной работе, а также полиморфные варианты структурных генов, факторов транскрипции, рецепторов стероидных гормонов, сигнальных путей, ферментов, межгенных сайтов и других функциональных регионов генома, которые были значимо ассоциированы с низким МПКТ и переломами по данным репликации GWAS.

В результате анализа профиля метилирования ДНК в промоторных регионах генов регуляции формирования и резорбции костной ткани, а также других ее метаболических процессов *RANKL*, *COPZ2*, *RUNX2* и *SOST*, установлено, что пониженный уровень метилирования гена *RUNX2* статистически значимо ассоциирован с тяжелой формой остеопороза у женщин постменопаузального возраста ($p=0,0435$). По результатам анализа фармакогенетических маркеров не выявлено статистически значимого прироста уровня МПКТ шейки бедра и поясничного отдела на фоне антирезорбтивной терапии. Примечательно, что гетерозиготное носительство локуса rs2297480 в гене *FDPS* было связано с увеличенным уровнем МПКТ. При изучении динамики уровня витамина Д у пациентов с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни также не обнаружено статистически значимых сдвигов, однако, отмечается динамика увеличения концентрации витамина Д у лиц с носительством аллеля А полиморфного варианта rs2297480 гена фарнезил-дифосфат синтазы, различия носят характер тенденции к ассоциации ($U=5$, $p=0,052$).

Полигенная оценка риска – современный биоинформатический метод статистического анализа большого количества локусов. На основе данных изученных генов-кандидатов и данных репликаций GWAS мы смогли разработать высокочувствительные и специфичные модели прогнозирования как переломов, так и низкого уровня МПКТ, а также их сочетанных состояний в выборке женщин. Разработана прогностическая модель полигенного риска сочетанного фенотипа – переломов и низкого уровня МПКТ в коморбидном состоянии. Предикторами этого состояния оказались варианты генов коллагена 11 типа, рецептора липопротеинов 5 типа, члена семейства со сходством последовательности 210 и антисмысловой РНК. Медиана шкалы полигенного риска у группы с остеопорозом составила 0,511, у контроля -0,686, повышая риск в 6,6 раз ($p=2e^{-16}$). У модели высокий уровень AUC (0,850) (95% ДИ: 0,809–0,892), чувствительности (0,826) и специфичности (0,695).

Заключение. Таким образом, обнаружены эпигенетические маркеры, ассоциированные с риском переломов в сочетании с низким уровнем минеральной плотности костной ткани, и потенциальный фармакогенетический маркер динамики уровня сывороточной концентрации витамина Д на фоне антирезорбтивной терапии у женщин из Волго-Уральского региона России. Кроме того, впервые применен метод полигенной оценки риска, позволяющий значительно повысить способность моделей прогнозировать риск переломов и низкого уровня МПКТ. Данные расширяют фундаментальные знания о факторах, влияющих на риск развития первичного остеопороза у женщин, и могут служить основой для разработки новых способов ДНК-диагностики данного заболевания и ее персонализированной терапии.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№ АААА-А21-121011990119-1) и мегагранта Правительства РФ №075-15-2021-595. Образцы ДНК взяты из ЦКП «Коллекция биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанного Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение №007-030-164/2).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. Ялаев Булат Илдусович

Младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики человека, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН
yalaev.bulat@yandex.ru
+79870388190