

МУЛЬТИФАКТОРНОСТЬ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ОСТЕОПОРОЗА И РОЛЬ ГЕНОВ КАНОНИЧЕСКОГО WNT-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

Э. А. МАЙЛЯН *

Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького
(зав. каф. д.м.н. проф. Прилуцкий Александр Сергеевич, ректор к.м.н. доц. Богданов Богдан Анатольевич).

В настоящее время мультифакторность остеопороза не вызывает сомнений. Наряду с этим следует отметить, что до 90% случаев заболевания генетически детерминировано. В 1990-х годах был установлен ряд генов-кандидатов, мутации в которых влияют на риск развития остеопороза. К ним были отнесены гены VDR, ESRI, ESR2, COL1A1, PTH, CT, CTR, BGP, AR, GCCR, TGFBI, IL-6, IGF1, IL-1ra, OPG и др. Новые технологии генетического анализа (GWAS и др.) позволили существенно расширить наши представления о генной составляющей остеопороза и выделить новую патогенетическую группу генов-кандидатов — гены канонического Wnt-сигнального пути (CTNNB1, SOST, FOXC2, FOXL1, LRP4, LRP5, WNT1, WNT3, WNT16, DKK1, AXIN1, JAG1 и др.). Чрезвычайная важность канонического Wnt-сигнального пути и вышеуказанных генов в формировании скелета и его прочности свидетельствует о необходимости проведения дальнейших научных изысканий и открывает перспективы для совершенствования прогноза, диагностики и лечения остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, гены, Wnt-сигнальный путь.



ВВЕДЕНИЕ

В последнее время генетика привнесла в медицинскую практику важные знания и открыла новые перспективы для диагностики, лечения и профилактики широкого спектра заболеваний и состояний [1, 7]. Достижения медицинской генетики, в том числе молекулярной, позволили сформулировать понятие генных заболеваний человека и определить их этиопатогенетические характеристики. В том числе было определено и понятие мультифакторных болезней, которые являются результатом сочетанного эффекта неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома. Они детерминируются комплексом генов — эти гены влияют друг на друга, пребывают в определённом взаимодействии между собой и факторами внешней среды. Данные гены определяют предрасположенность к заболеванию. Наличие определенных мутаций в них реализуется в виде заболевания только лишь вследствие воздействия причинных факторов [1]. Типичным мультифакторным заболеванием является и остеопороз (ОП).

Генетика ОП представляет собой одно из наиболее активно развивающихся направлений в области костной биологии. Ежегодно появляется большое количество оригинальных публикаций, и для осмысления полученных результатов, выработки стратегии дальнейших научных изысканий необходим периодический анализ имеющихся достижений. С целью отражения уже достигнутых успехов в области генетики ОП, в том числе генетики канонического Wnt-сигнального пути, и для обоснования дальнейшего научного поиска в этом направлении, разработки прикладных решений и подготовлен данный обзор литературы.

Взгляд на остеопороз как мультифакторное заболевание. ОП — широко распространенное хроническое прогрессирующее метаболическое системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, вследствие чего снижается ее прочность и повышается риск переломов [29]. В зависимости от причины ОП подразделяют на первичный и вторичный [9].

Первичный ОП включает постменопаузальный, сенильный, идиопатический. Развитие вторичного ОП обусловлено ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, системная красная волчанка и др.), заболеваниями системы крови и органов кроветворения (лейкоз, множественная миелома, лимфома и др.), органов пищеварения (резекция желудка, мальабсорбция, патология

печени), почек (хроническая почечная недостаточность) и др. Кроме того, данный вид ОП может быть инициирован длительным приемом ряда лекарственных средств (кортикостероиды, иммунодепрессанты, тиреоидные гормоны, антикоагулянты и др.).

В структуре заболеваемости наиболее распространенным является первичный ОП. Подавляющее большинство больных (до 80%), страдающих первичным ОП, составляют женщины в возрасте постменопаузы. Следует отметить, что около 40% женщин данного возраста страдают вышеуказанным заболеванием, и, как ожидается, этот показатель неуклонно будет расти [23].

Многочисленные исследования демонстрируют, что перечень факторов, способствующих развитию ОП, достаточно разнообразен [2]. Вероятность заболевания повышается с возрастом. К факторам риска также относят табакокурение, злоупотребление алкоголем и кофе, гиподинамию. Предикторами ОП являются недостаточность солнечной инсоляции, дефицит витамина D и кальция. Доказано участие в патогенезе заболевания эндокринных нарушений, наиболее важным из которых является дефицит эстрогенов [5].

В настоящее время вклад вышеуказанных факторов в развитие заболевания не вызывает сомнения. Однако, следует отметить, что до 90% случаев ОП генетически детерминировано и это доказано результатами многочисленных эпидемиологических исследований, семейных и близнецовых наблюдений [29]. Для реализации же генетической предрасположенности к ОП необходимо наличие определенных условий. На рис. 1 представлены основные защитные и неблагоприятные факторы (факторы риска), интенсивность воздействия которых определяет вероятность развития ОП.

История изучения генетики остеопороза. Еще в начале 90-х годов прошлого столетия, учитывая высокие показатели наследуемости ОП, были выполнены первые успешные попытки выявить гены, мутации в которых влияют на минеральную плотность костной ткани (МПК) и способствуют развитию заболевания. Одной из первых плодотворных работ по идентификации генов ОП было исследование Morrison N.A. и соавт. [21], в котором была обнаружена связь сывороточных уровней остеокальцина с полиморфизмами BsmI (P=0,0001), ApaI (P=0,0023) и EcoRV (P=0,0153) гена рецептора витамина D (VDR). Основываясь на полученных результатах, авторы показали, что аллельные вариации гена VDR вносят определенный вклад в физиологические коле-

* e-mail: mea095@yandex.ru

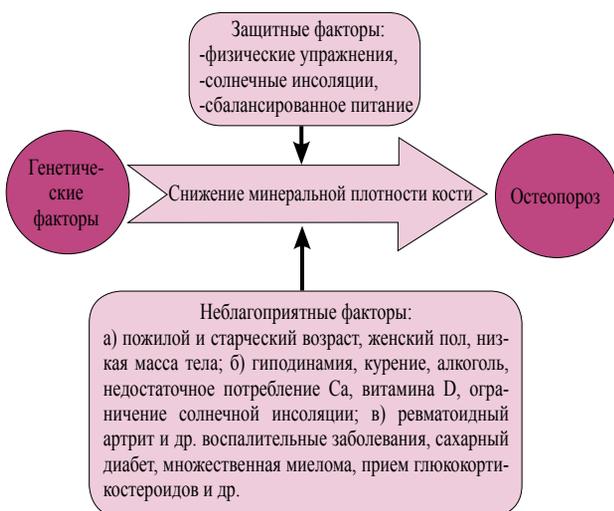


Рис. 1. Схематическое изображение этиопатогенеза остеопороза

бания уровня остеокальцина. Исходя из предварительного анализа в монозиготных и дизиготных парах близнецов, они объяснили генетическими особенностями гена *VDR* наличие большого разнообразия в уровнях МПК поясничной области позвоночника.

После данного сообщения одна за другой стали появляться публикации, посвященные изучению роли гена *VDR* в патогенезе ОП [13]. Результаты этих исследований подчеркнули важное влияние полиморфизмов вышеуказанного гена на абсорбцию кальция в кишечнике, показатели МПК различных отделов скелета, на вероятность развития ОП и остеопоротических переломов [3].

Следует отметить, что наряду с изучением гена *VDR* был отмечен бурный прогресс в поиске и других генов, имеющих значение в формировании ОП. Исходя из важной роли дефицита эстрогенов в развитии постменопаузального ОП [5], был проведен анализ генов, мутации в которых могут снижать эффективность регулирующего влияния данных гормонов на клетки-мишени. В результате в 1995 году были опубликованы первые результаты о значимости мутаций генов эстрогеновых рецепторов (*ESR1*, *ESR2*) как факторов риска ОП. Вторая половина 1990-х годов ознаменовалась появлением доказательств роли в патогенезе ОП широкого спектра других генов-кандидатов: *COL1A1* (коллаген I типа), *PTH* (паратгормон), *CT* (кальцитонин), *CTR* (рецептор кальцитонина), *BGP* (остеокальцин), *AR* (рецептор андрогенов), *GCCR* (рецептор глюкокортикоидов) и др. Открытие новых механизмов патогенеза ОП, в том числе существенной роли иммунных факторов [4], послужили патогенетической основой для идентификации генов-кандидатов, детерминирующих цитокины и их рецепторы: *TGFB1* (трансформирующий фактор роста бета 1), *IL-6* (интерлейкин-6), *IGF1* (инсулиноподобный фактор роста 1) и др.

Большая доказательная база, широкий перечень генов с установленной ролью в развитии ОП обусловили необходимость систематизировать их в несколько патогенетических групп. К 2003 году, исходя из глубокого анализа имеющихся данных, Yao-Zhong Liu и соавт. [17] выделили 32 основных гена-кандидата и распределили их в 4 группы: а) гены кальцитропных гормонов и их рецепторов: *VDR*, *ESR1*, *ESR2*, *PTH*, *PTHr1* (рецептор паратгормона 1), *CT*, *CTR*, *AR*, *GCCR*, *CYP19* (ароматаза), *CaSR* (кальций-чувствительный рецептор); б) гены цитокинов и их рецепторов: *TGFB1*, *IL-6*, *IGF1*, *IL-1ra* (рецептор антагониста *IL-1*), *OPG* (остеопротегерин), *TNF-α* (фактор некроза опухоли α), *TNFR2* (рецептор фактора некроза опухоли α); в) гены протеинов костного ма-

трикса: *COL1A1*, *COL1A2*, *BGP*, *MGP* (Gla протеин), *AHS* (α -2-HS-гликопротеин); г) остальные гены: *ApoE* (аполипопротеин E), *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктаза), *P57KIP2* (ингибитор циклин-зависимой киназы), *HLA-A* (главный комплекс гистосовместимости, класс I, A), *PPAR-γ* (рецепторы γ , активируемые пероксисомными пролифераторами), *FRA-1* (Fos-родственный антиген 1), *RUNX-2* (внутриядерный фактор транскрипции 2), *Klotho* (белок Klotho), *WRN* (ген синдрома Вернера).

Таким образом, выполненные в 1990-х годах исследования, направленные на изучение генетических факторов ОП, подтвердили мультигенность заболевания. Уже тогда было доказано и стало понятно, что МПК, как и развитие кости в целом, зависит от функции многих генов, т.е. генная сеть ОП, равно как и морфогенеза кости весьма сложна.

Дальнейший прогресс в изучении генетических основ ОП неразрывно связан с совершенствованием методов молекулярной генетики. Одним из величайших научных достижений в истории человечества и важной вехой в развитии генетики стал проект «Геном человека», благодаря реализации которого секвенирование большей части человеческого генома было закончено в конце 2003 года. Наличие карты последовательности человеческого генома, появление новых технологий в генетическом анализе позволили ученым разработать и эффективно использовать методы полногеномного анализа сцепления (GWLS, genome-wide linkage studies) и, конечно же, полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, genome-wide association studies).

Данные подходы, несомненно, существенно расширили наши представления о генетической составляющей ОП. С одной стороны, использование метода GWAS и изучение однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) позволило детализировать этиологически значимые изменения в генах, роль в развитии ОП которых была установлена во второй половине 1990-х и начале 2000-х годов. С другой стороны, при помощи полногеномного поиска ассоциаций были открыты новые гены-кандидаты [11, 20, 31].

Одна из первых публикаций, представивших результаты использования GWAS в изучении генетической составляющей ОП, датируется 2007 г. Спустя несколько лет стало очевидным, что благодаря вышеуказанной новой технологии произошла революция в нашем понимании генетической архитектуры такого сложного в плане этиопатогенеза заболевания, как ОП. К настоящему времени установлено уже около 200 генов, мутации в которых в большей или меньшей степени могут влиять на риск развития ОП [20]. Часть из них составила новую патогенетическую группу генов-кандидатов — гены канонического Wnt-сигнального пути [11].

Причем, важно заметить, что раньше поиск генов базировался на знаниях патогенеза заболевания. В настоящее же время методология GWAS не требует каких-либо предварительных знаний о функции тех или иных генов и предположений об их возможной роли в ремоделировании костной ткани. Более того, идентификация новых генов, в том числе канонического WNT-сигнального пути, даже способствовала существенному улучшению нашего понимания механизмов патологического процесса и открытию новых молекулярных и биологических путей, участвующих в регуляции костного метаболизма.

Канонический Wnt-сигнальный путь и его роль в остеогенезе. Канонический (β -катенин-зависимый) Wnt-сигнальный путь (κ Wnt-СП) — один из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует эмбриональное развитие и дифференцировку клеток. WNT-гены были первоначально идентифицированы как гены (*Int*), ответственные за развитие опухоли молочной железы у мышей. Впоследствии было установлено, что передача сигналов по κ Wnt-СП строго регулируется во времени и пространстве, а нарушения в этой системе сопряжены со злокачественным

ростом и в других тканях и органах, в том числе у человека. Кроме того, многочисленными исследованиями была обнаружена и подтверждена роль κ Wnt-СП в остеогенезе [12]. Увеличение Wnt-сигналикации сопровождается повышением интенсивности костеобразования, тогда как уменьшение — приводит к снижению костной массы и нарушениям скелета.

Активация κ Wnt-СП начинается с момента воздействия на клетку-мишень Wnt-белков, семейство которых представлено 19 высоко консервативными генами [30]. Wnt-белок образует комплекс с трансмембранным рецептором Frizzled (FRZ) и ко-рецептором LRP(5/6) — белком, связанным с рецептором липопротеинов низкой плотности 5 и 6 типов (рис.2). Следует отметить, что формированию комплекса Wnt-FRZ-LRP активно препятствует ряд антагонистов, которым противостоят агонисты. К антагонистам относятся Wnt-ингибирующий фактор (WIF) и sFRP (secreted Frizzled-related protein), которые непосредственно блокируют молекулы Wnt, а также белки Dickkopf-1 (DKK-1) и склеростин (SOST), обладающие способностью конкурентно связывать рецепторы LRP5/LRP6 и тем самым предотвращать формирование мембранного комплекса Wnt-FRZ-LRP. В противовес антагонистам белок R-spondin (RSPO) выступает в качестве стабилизатора рецепторов FRZ и LRP(5/6) и повышает Wnt-сигналикацию.

Образовавшийся комплекс Wnt-FRZ-LRP стабилизируется белками Dishevelled (Dsh) и аксина (Axin), вследствие чего на клеточной поверхности формируется «рецепторный комплекс» Wnt-FRZ-LRP-Dsh-Axin. Активация при этом белка Dsh вызывает ингибирование мультибелкового «деструктурирующего комплекса». Последний представлен молекулами цитоплазматического «поддерживающего» белка Axin, протеинкиназы GSK-3, казеинкиназы (CK1) и APC (adenomatous polyposis coli, белок-супрессор). Функция комплекса заключается в деградации β -катенина в протеосоме с помощью убиквитин-зависимого протеолиза.

Есть свидетельства, что в «демонтаже» axin/GSK-3/CK1/APC комплекса могут участвовать и тримерные G-протенины. Угнетение активности комплекса axin/GSK-3/CK1/APC белком Dsh приводит к снижению скорости деградации β -катенина. Это сопровождается его стабилизацией и накоплением в цитоплазме. В последующем β -катенин транслоцируется в ядро, где вступает во взаимодействие с транскрипционными факторами семейства TCF/LEF (T-cell factor/Lymphoid enhancing factor) и приводит к активации определенной программы экспрессии множества генов-мишеней [12, 22, 30].

В их число входят гены остеокальцина, остеоопонтина, коллагена I типа, костных морфогенетических белков 2 и 4 (BMP 2/4). Также мишенями κ Wnt-СП являются гены SP7 (кодирует фактор транскрипции Osterix, играющий ведущую роль в костеобразовании) и ALPL (детерминирует щелочную фосфатазу). Усиление экспрессии вышеуказанных генов сопровождается повышением функциональной активности остеобластов (ОБ). Имеются доказательства и того, что передача Wnt-сигналов с помощью β -катенина может положительно регулировать и экспрессию остеопротегерина (OPG) в ОБ [12]. Известно, что цитокиновой системе RANKL-RANK-OPG отводят ключевое значение во взаимодействиях ОБ и остеокластов (ОК) и в остеокластогенезе [4]. В этой системе OPG, основными клетками-продуцентами которого являются ОБ, угнетает активность ОК, являясь растворимым «рецептором-ловушкой» для RANKL. В итоге активация κ Wnt-СП в ОБ приводит к увеличению продукции OPG, вследствие чего ингибируются дифференцировка ОК и резорбция кости.

Таким образом, β -катенин посредством передачи сигналов Wnt-путем играет очень важную роль в регуляции ОБ (клеточного цикла, пролиферации, дифференцировки, активности) и имеет существенное значение в формировании скелета и его прочности.

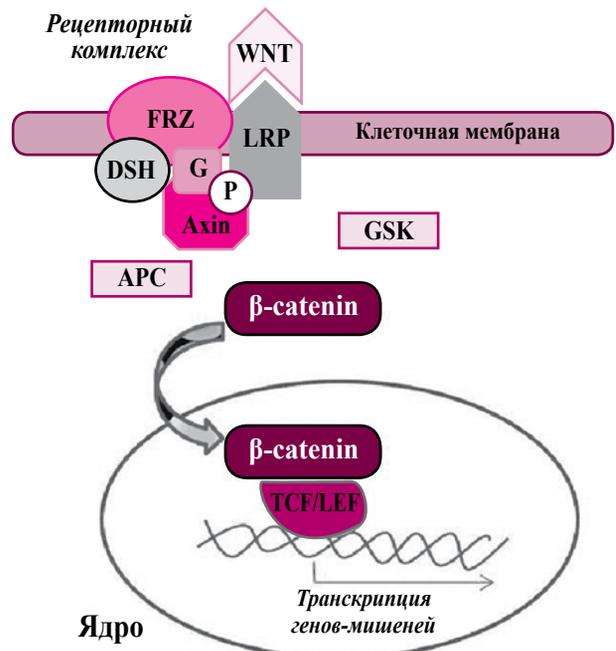


Рис. 2. Канонический Wnt-сигнальный путь (адаптировано по Tsang V. и соавт. [28]. Примечание: WNT — белок Wnt; FRZ — рецептор Frizzled; LRP — ко-рецептор LRP(5/6); DSH и Axin — белки Dishevelled и аксин; Wnt-FRZ-LRP-Dsh-Axin — комплекс, стабилизирующий β -катенин (β -catenin); GSK-3 — протеинкиназа-3; CK1 — казеинкиназа-1; APC (adenomatous polyposis coli) — белок-супрессор; TCF/LEF — транскрипционные факторы.

Гены Wnt-канонического сигнального пути и остеопороз. Последние достижения в области молекулярной генетики свидетельствуют о чрезвычайно важной роли в развитии ОП и остеопоротических переломах мутаций в генах κ Wnt-СП [11, 20, 29, 31]. К данным генам относятся гены *CTNNA1* (β -катенин), *SOST*, *FOXC2* и *FOXL1* (факторы транскрипции), *GPR177* (трансмембранный белок), *LRP4*, *LRP5*, *WNT1*, *WNT3*, *WNT4*, *WNT5B*, *WNT16*, *DKK1*, *sFRP4*, *AXIN1*, *JAG1* (лиганд для рецепторов группы Notch), *MEF2C* (фактор усилителя транскрипции) и др.

Причем ряд мутаций в вышеуказанных генах могут играть критическую роль в нарушении морфогенеза костной ткани. Так, Laine S.M. и соавт. [15] при проведении семейных исследований доказали связь мутаций в гене *WNT1* c.652T→G (p.Cys218Gly) и c.884C→A (p.Ser295) с несовершенным остеогенезом (osteogenesis imperfecta), ранним развитием ОП. В экспериментах in vitro они продемонстрировали, что aberrантные формы белка Wnt1 имеют сниженную способность индуцировать передачу сигналов по Wnt-пути, что в конечном итоге приводит к существенному нарушению минерализации кости. Обследование 8 детей [8], имеющих низкие рост и плотность костной ткани, тяжелые компрессионные переломы позвонков и длинных костей в первые годы жизни, также показало ассоциацию несовершенного остеогенеза с наличием мутаций гена *WNT1* (c.428G>T, p.Cys143Phe; c.287_300del, p.Gln96Profs; c.946_949insAACA, p.Ser317Lysfs; c.1063G>T, p.Val355Phe). Pyott S.M. и соавт. [22] выполнили обследование четырех семей со случаями несовершенного остеогенеза. Результаты генетического анализа показали, что причиной врожденной патологии явились мутации в гене *WNT1* c.884C>A [p.Ser295*], c.506dupG [p.Cys170Leufs*6], c.259C>T [p.Gln87*], c.893T>G [p.Phe298Cys].

Приведенные данные о важности изменений генов κ Wnt-СП как этиологически значимых в развитии наследственной патологии скелета нашли подтверждение и в дру-

гих исследованиях. Выполненный в 2014 г. анализ научной литературы [30] свидетельствует о широком спектре мутаций в генах WNT3, WNT5A, WNT7A, WNT10A, WNT10B, SOST, DKK1, LRP4, LRP5, Axin2, FRP3, которые являются причиной врожденной патологии костной системы, в том числе протекающих с признаками ОП (синдром тетрамелии, синдром Робина, синдром остеопороза и псевдоглиомы, болезнь Педжета и др.). Все это свидетельствует о том, что Wnt-сигналы являются одними из ключевых в регуляции активности ОБ, а изменения генов, обеспечивающих данный сигнальный путь, могут быть причинами моногенных форм патологии костной системы.

Помимо врожденных пороков развития скелета изменения генов κ Wnt-СП могут вносить определенный вклад и в патогенез мультигенной формы ОП. Важным фактором в реализации сигналов по Wnt-пути является LRP5, функциональная активность которого обнаруживает определенную зависимость от ряда мутаций в кодирующем его гене. Выполненный мета-анализ, включивший 6 исследований [16] показал, что лица с генотипом AA полиморфизма A1330V гена LRP5 имеют значительно более высокие показатели МПК шейки бедренной кости (на 0,165 г/см², P<0,001), чем обладатели AV и VV аллелей.

Аналогичные результаты о связи полиморфизма A1330V гена LRP5 с уменьшением МПК позвоночника были установлены (P<0,0001) и при обследовании греческих постменопаузальных женщин [18]. Сниженные показатели МПК позвоночника имели гречанки и с гаплотипами GA и AA полиморфизма V667M вышеуказанного гена по сравнению с обладателями гомозиготы GG (P<0,0001). Riancho J.A. и соавт. [24] провели обследование 1043 постменопаузальных женщин (возраст 51–90 лет) и 394 женщин с переломами шейки бедра (возраст 60–90 лет). Полученные результаты показали ассоциации (P<0,05) SNPs в генах LRP5 (rs4988321) и LRP6 (rs11054704, rs2302685, rs10845493) с низкими значениями МПК.

Santo-Cetina T. и соавт. [6] изучили влияние полиморфизма rs3736228 (p.A1330V) гена LRP5 на показатели МПК различных участков скелета постменопаузальных женщин (n=583) и обнаружили, что генотип AA ассоциирован с увеличением плотности всей бедренной кости, в том числе шейки бедренной кости, а также поясничного отдела позвоночника (P<0,05). Наряду с этим следует отметить, что среди туниских женщин в возрасте постменопаузы [26] полиморфизм p.A1330V в гене LRP5 не обнаруживал ассоциации со значениями МПК шейки бедра и наличием остеопении/ОП (P= 0,066).

Мета-анализ [32], объединивший результаты 19 исследований (n=25773), продемонстрировал, что лица с генотипом AA полиморфизма A1330V гена LRP5 по сравнению с остальными имеют более высокие (P=0,01) показатели МПК в поясничном отделе позвоночника (на 200 мг/см²) и шейки бедренной кости (на 100 мг/см²). Аналогичные ассоциации были также обнаружены и для VV генотипа полиморфизма V667M (P<0,001). Что касается Q89R полиморфизма гена LRP5, то наличие QQ его генотипа определяет достоверное увеличение МПК шейки бедренной кости на 300 мг/см² (P=0,005).

Sims A.M. и соавт. [27] провели исследование 96 SNPs в 13 генах κ Wnt-СП у 344 лиц и установили достоверное (P=0,05) снижение МПК при наличии мутаций в генах LRP5, SFRP1, LRP1, LRP6, SOST, WNT3a и DKK2. Мета-анализ Medina-Gomez C. и соавт. [19] показал на моделях у животных, при обследовании детей (n=2660) и пременопаузальных женщин (n=1014) существенное влияние SNPs в локусе гена WNT16 (rs917727 и др.) на формирование общей массы костной ткани. Исходя из этого, они предполагают, что более низкие показатели пика костной массы у лиц с мутациями гена WNT16 могут существенно повысить вероят-

ность развития ОП в более позднем возрасте, в том числе у постменопаузальных женщин. Действительно, Garcia-Ibarbia C. и соавт. [10] при обследовании 1083 лиц старше 49 лет показали достоверную связь двух полиморфизмов гена WNT16 (rs2908004 and rs2707466) со сниженной МПК шейки бедра (P=0,00037 и P=0,0015 соответственно). Подтверждением важности мутаций WNT16 как генетических факторов, повышающих риск переломов, является выполненный мета-анализ Zheng H.F. и соавт. [33]. Они продемонстрировали, что варианты WNT16 rs2908004 и rs2707466 существенно увеличивают риск переломов предплечья (OR=1,22, P=4,9×10⁻⁶ и OR=1,22, P=7,2×10⁻⁶ соответственно).

Недавнее исследование Xing-Bo Mo и соавт. [20] позволило выявить ассоциации показателей МПК шейки бедра с SNPs 2-х новых генов, а именно WNT3 (P=2,71×10⁻¹⁰) и WNT9B (P=1,48×10⁻⁰⁹). Следует отметить, что работа была основана на крупномасштабном мета-анализе, который включил обследование 32961 лиц и идентификацию более 1 млн 288 тыс. SNPs в 21695 генах.

Изменения в гене JAG1 (20p11.23-p12.1) также могут быть важными факторами, определяющими риск развития ОП. Мета-анализ [14], объединивший результаты обследования населения Китая и европейских стран (n=18898), показал существенное влияние полиморфизма rs2273061 на показатели МПК (P=5,27×10⁻⁸ для поясничного отдела позвоночника и P=4,15×10⁻⁵ для шейки бедренной кости). Лица с аллелем G по сравнению с носителями аллеля A имели более высокие уровни МПК и низкий риск переломов (OR=0,70; 95% ДИ=0,57-0,93; P=0,009). В подтверждение выявленных ассоциаций авторы продемонстрировали, что генотип GG полиморфизма rs2273061 сочетался со значимыми экспрессиями матричной РНК JAG1 в 30 раз более высокими, чем при генотипе AA (P=0,037). Следует отметить, среди мексиканских женщин в возрасте постменопаузы аналогичного влияния полиморфного варианта гена JAG1 (rs2273061) на уровни МПК установлено не было [25].

Таким образом, многочисленными исследованиями установлена существенная роль генов κ Wnt-СП в развитии ОП. Вместе с этим, отдельные работы демонстрируют противоречивые результаты. Тем не менее, по мнению ведущих ученых, это не является неожиданным даже в отношении истинных этиологически значимых генов. Причинами разногласий могут быть различия в дизайне исследований, генетическая гетерогенность населения планеты, экспериментальные ошибки, чрезвычайно сложный этиопатогенез ОП. Несомненно, большие надежды на расшифровку отсутствия в ряде случаев воспроизводимости результатов возлагают на дальнейшие исследования, в том числе направленные на изучение эпигенетических механизмов, закономерностей взаимодействия в системах «ген-ген», «ген-внешние факторы» и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существенные успехи последних лет в изучении генетической регуляции костного ремоделирования позволили выявить достаточно большое количество генов, влияющих на строение и морфологию костной ткани, физиологические и патофизиологические особенности костного метаболизма. Выполненные исследования с использованием методов молекулярной генетики, в том числе GWAS, позволили идентифицировать группу генов канонического Wnt-сигнального пути, мутации в которых ассоциированы с показателями МПК, развитием ОП и, в конечном итоге, с риском малоэнергетических переломов. Чрезвычайная важность данных генов в формировании скелета и его прочности свидетельствует о необходимости проведения дальнейших научных изысканий в этой области и открывают перспективы в практическом использовании научных достижений для прогнозирования, диагностики и лечения ОП.

SUMMARY

Nowadays, multifactorial nature of osteoporosis does not raise any doubts. Besides, it should be noted that about 90% disease cases are determined genetically. In 1990-s a number of candidate genes mutations were established which increase the risk of osteoporosis development. *VDR, ESR1, ESR2, COL1A1, PTH, CT, CTR, BGP, AR, GCCR, TGFBI, IL-6, IGF1, IL-1ra, OPG* were considered to be this kind of genes. New genetic analysis technologies (GWAS, etc.) gave the opportunity to expand our conception about multi genomic pathogenesis of osteoporosis and to point out a new group of genes candidate – a canonical Wnt-signaling pathway genes (*CTNNA1, SOST, FOXC2, FOXL1, LRP4, LRP5, WNT1, WNT3, WNT16, DKK1, AXIN1, JAG1, etc.*). Extreme importance of canonical Wnt-signaling pathway and genes given above in skeleton formation and its strength necessitate the need for further scientific research and opens perspective to improve osteoporosis diagnostics, treatment and prognosis.

Keywords: osteoporosis, genes, Wnt-signaling pathway.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб., 2009. 528 с.
2. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Флегонтова В.В. Инволюционный остеопороз и остеопороз. Донецк, 2011. 724 с.
3. Поворознюк В.В., Плудовски П., Балацкая Н.И., Муц В.Я., Климовицкий Ф.В., Резниченко Н.А., Синий О.В., Майлян Э.А., Паньків І.В. Дефіцит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. Киев, 2015. 262 с.
4. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза. Боль. Сушавы. Позвоночник. 2013; 3: 21-26.
5. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани. Репродуктивная эндокринология. 2014; 1: 14-18.
6. Canto-Cetina T., Polanco Reyes L., González Herrera L., Rojano-Mejía D., Coral-Vázquez R.M., Coronel A., Canto P. Polymorphism of LRP5, but not of TNFRSF11B, is associated with a decrease in bone mineral density in postmenopausal Maya-Mestizo women. *Am. J. Hum. Biol.* 2013; 25(6): 713-718.
7. Durmaz A.A., Karaca E., Demkow U., Toruner G., Schoumans J., Cogulu O. Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and Beyond. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 461524.
8. Fahiminiya S., Majewski J., Mort J., Moffatt P., Glorieux F.H., Rauch F. Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. *J. Med. Genet.* 2013; 50(5): 345-348.
9. Feng X., McDonald J.M. Disorders of Bone Remodeling. *Annu. Rev. Pathol.* 2011; 6: 121-145.
10. García-Ibarbia C., Pérez-Núñez M.I., Olmos J.M., Valero C., Pérez-Aguilar M.D., Hernández J.L., Zarrabeitia M.T., González-Macias J., Riancho J.A. Missense polymorphisms of the WNT16 gene are associated with bone mass, hip geometry and fractures. *Osteoporos. Int.* 2013; 24(9): 2449-2454.
11. Hsu Y.H., Kiel D.P. Clinical review: Genome-wide association studies of skeletal phenotypes: what we have learned and where we are headed. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(10): 1958-1977.
12. Issack P.S., Helfet D.L., Lane J.M. Role of Wnt Signaling in Bone Remodeling and Repair. *HSS J.* 2008; 4(1): 66-70.
13. Johnson M.L., Lara N., Kamel M.A. How genomics has informed our understanding of the pathogenesis of osteoporosis. *Genome Med.* 2009; 1(9): 84.
14. Kung A.W., Xiao S.M., Cherny S., Li G.H., Gao Y., Tso G., Lau K.S., Luk K.D., Liu J.M., Cui B., Zhang M.J., Zhang Z.L., He J.W., Yue H., Xia W.B., Luo L.M., He S.L., Kiel D.P., Karasik D., Hsu Y.H., Cupples L.A., Demissie S., Stykarsdottir U., Halldorsson B.V., Sigurdsson G., Thorsteinsdottir U., Stefansson K., Richards J.B., Zhai G., Soranzo N., Valdes A., Spector T.D., Sham P.C. Association of JAG1 with bone mineral density and osteoporotic fractures: a genome-wide association study and follow-up replication studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 86(2): 229-239.
15. Laine C.M., Joeng K.S., Campeau P.M., Kiviranta R., Tarkkonen K., Grover M., Lu J.T., Pekkinen M., Wessman M., Heino T.J., Nieminen-Pihala V., Aronen M., Laine T., Kröger H., Cole W.G., Lehesjoki A.E., Nevarez L., Krakow D., Curry C.J., Cohn D.H., Gibbs R.A., Lee B.H., Makitie O. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(19): 1809-1816.
16. Lee Y.H., Woo J.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Association between the A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein

receptor-related protein 5 gene and bone mineral density: a meta-analysis. *Rheumatol. Int.* 2009; 29(5): 539-544.

17. Liu Y.Z., Liu Y.J., Recker R.R., Deng H.W. Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update. *J. Endocrinol.* 2003; 177(2): 147-196.
18. Markatseli A.E., Hatzi E., Bouba I., Georgiou I., Challa A., Tigas S., Tsatsoulis A. Association of the A1330V and V667M polymorphisms of LRP5 with bone mineral density in Greek peri- and postmenopausal women. *Maturitas.* 2011; 70(2): 188-193.
19. Medina-Gomez C., Kemp J.P., Estrada K., Eriksson J., Liu J., Reppe S., Evans D.M., Heppel D.H., Vandenput L., Herrera L., Ring S.M., Kruihof C.J., Timpson N.J., Zillikens M.C., Olstad O.K., Zheng H.F., Richards J.B., St Pourcain B., Hofman A., Jaddoe V.W., Smith G.D., Lorentzon M., Gautvik K.M., Uitterlinden A.G., Brommage R., Ohlsson C., Tobias J.H., Rivadeneira F. Meta-analysis of genome-wide scans for total body BMD in children and adults reveals allelic heterogeneity and age-specific effects at the WNT16 locus. *PLoS Genet.* 2012; 8(7): e1002718.
20. Mo X.B., Lu X., Zhang Y.H., Zhang Z.L., Deng F.Y., Lei S.F. Gene-based association analysis identified novel genes associated with bone mineral density. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0121811.
21. Morrison N.A., Yeoman R., Kelly P.J., Eisman J.A. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89(15): 6665-6669.
22. Pyott S.M., Tran T.T., Leistritz D.F., Pepin M.G., Mendelsohn N.J., Temme R.T., Fernandez B.A., Elsayed S.M., Elsobky E., Verma I., Nair S., Turner E.H., Smith J.D., Jarvik G.P., Byers P.H. WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 92(4): 590-597.
23. Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011; 377(9773): 1276-1287.
24. Riancho J.A., Olmos J.M., Pineda B., García-Ibarbia C., Pérez-Núñez M.I., Nan D.N., Velasco J., Cano A., García-Pérez M.A., Zarrabeitia M.T., González-Macias J. Wnt receptors, bone mass, and fractures: gene-wide association analysis of LRP5 and LRP6 polymorphisms with replication. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164(1): 123-131.
25. Rojano-Mejía D., Coral-Vázquez R.M., Espinosa L.C., López-Medina G., Aguirre-García M.C., Coronel A., Canto P. JAG1 and COL1A1 polymorphisms and haplotypes in relation to bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo Women. *Age (Dordr.)* 2013; 35(2): 471-478.
26. Sassi R., Sahli H., Souissi C., El Mahmoudi H., Zouari B., Ben Ammar E.L., Gaaied A., Sellami S., Ferrari S.L. Association of LRP5 genotypes with osteoporosis in Tunisian post-menopausal women. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2014; 15(1): 144.
27. Sims A.M., Shephard N., Carter K., Doan T., Dowling A., Duncan E.L., Eisman J., Jones G., Nicholson G., Prince R., Seeman E., Thomas G., Wass J.A., Brown M.A. Genetic analyses in a sample of individuals with high or low BMD shows association with multiple Wnt pathway genes. *J. Bone Miner. Res.* 2008; 23(4): 499-506.
28. Tsang V., Fry R.C., Niculescu M.D., Rager J.E., Saunders J., Paul D.S., Zeisel S.H., Waalkes M.P., Stýblo M., Drobná Z. The epigenetic effects of a high prenatal folate intake in male mouse fetuses exposed in utero to arsenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 264(3): 439-450.
29. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 452(2): 287-293.
30. Wang Y., Li Y.P., Paulson C., Shao J.Z., Zhang X., Wu M., Chen W. Wnt and the Wnt signaling pathway in bone development and disease. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)* 2014; 19: 379-407.
31. Wu S., Liu Y., Zhang L., Han Y., Lin Y., Deng H.W. Genome-wide approaches for identifying genetic risk factors for osteoporosis. *Genome Med.* 2013; 5(5): 44.
32. Yi J., Cai Y., Yao Z., Lin J. Genetic analysis of the relationship between bone mineral density and low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene polymorphisms. *PLoS One.* 2013; 8(12): e85052.
33. Zheng H.F., Tobias J.H., Duncan E., Evans D.M., Eriksson J., Paternoster L., Yerges-Armstrong L.M., Lehtimäki T., Bergström U., Kähönen M., Leo P.J., Raitakari O., Laaksonen M., Nicholson G.C., Viikari J., Ladouceur M., Lyytikäinen L.P., Medina-Gomez C., Rivadeneira F., Prince R.L., Sievanen H., Leslie W.D., Mellström D., Eisman J.A., Movérare-Skrtic S., Goltzman D., Hanley D.A., Jones G., St Pourcain B., Xiao Y., Timpson N.J., Smith G.D., Reid I.R., Ring S.M., Sambrook P.N., Karlsson M., Dennison E.M., Kemp J.P., Danoy P., Sayers A., Wilson S.G., Nethander M., McCloskey E., Vandenput L., Eastell R., Liu J., Spector T., Mitchell B.D., Streeten E.A., Brommage R., Pettersson-Kymmer U., Brown M.A., Ohlsson C., Richards J.B., Lorentzon M. WNT16 influences bone mineral density, cortical bone thickness, bone strength, and osteoporotic fracture risk. *PLoS Genet.* 2012; 8(7): e1002745.