

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-57-63>

## Анализ молекулярно-генетических маркеров остеопороза у жителей Российской Федерации

Р. В. Полибин<sup>1</sup>, А. В. Ломоносова\*<sup>1</sup>, Е. В. Глушкова<sup>1</sup>, А. Г. Чигирь<sup>1</sup>, М. И. Пугачев<sup>2</sup>, Г. Н. Хохлов<sup>1</sup>, И. С. Бакутин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup>ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Москва

### Резюме

**Актуальность.** Остеопороз – многофакторное заболевание с высоким уровнем инвалидизации, которое является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Широкая распространенность и инвалидизация связаны не только с особенностями течения данной патологии, но также с несвоевременностью постановки диагноза и начала терапии. Поэтому в настоящее время актуальным становится поиск специфичных и доступных маркеров остеопороза, позволяющих обнаружить предпосылки развития заболевания до проявления его клинических симптомов при обследовании пациентов, для формирования групп риска и определения тактики ведения больного. **Цель.** Определение молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к остеопорозу у жителей Российской Федерации. **Материалы и методы.** Проведено продольное ретроспективное «случай-контроль» эпидемиологическое исследование с целью поиска ассоциации с остеопорозом однонуклеотидных полиморфизмов генов: COL1A1, CYP2R1, ESR1, LCT, LRP5, VDR среди жителей Российской Федерации (n = 669). Полиморфные маркеры генов-кандидатов были отобраны для исследования на основании наличия ассоциаций с остеопорозом по данным ранее проведенных исследований, опубликованных в базах данных РИНЦ, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus, а также по результатам мониторинга полиморфизмов, включенных в панели генетической предрасположенности к остеопорозу компаний, занимающиеся генетическим тестированием в Российской Федерации. Для исследования были сформированы две группы: основная (случай) – 234 пациента с установленным диагнозом «Остеопороз», контрольная – 435 пациентов, отобранных с помощью генератора случайных чисел из условно здоровых лиц из базы Basis Genomic Group (ООО «Базис Геномик»). Группы были сопоставимы по возрасту и полу (p > 0,05). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6. (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Характер распределения количественных данных проверяли критериями Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, статистическую значимость различий в 2 независимых группах оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки ассоциаций аллелей выбранных генов с риском развития остеопороза использован критерий  $\chi^2$  Пирсона. **Результаты и обсуждение.** Сравнительный анализ частот аллелей изучаемых полиморфных маркеров генов-кандидатов в выборке из 669 пациентов показал, что для жителей Российской Федерации в качестве генетического маркера остеопороза можно использовать полиморфизм rs3736228 гена LRP5, поскольку были выявлены достоверные различия в группе пациентов с остеопорозом и в контрольной группе по частоте встречаемости вариантов аллелей СТ и ТТ. Результаты исследований однонуклеотидных полиморфизмов COL1A1\_rs1800012\_G/T, CYP2R1\_rs10741657\_A/G, ESR1\_rs2234693\_C/T, ESR1\_rs9340799\_A/G, LCT\_rs4988235\_C/T, VDR\_rs1544410\_A/G, VDR\_rs2228570\_C/T среди жителей Российской Федерации не показали достоверных различий между группами, поэтому в дальнейшем результаты исследований этих полиморфизмов для оценки риска остеопороза у пациентов нужно оценивать с осторожностью. **Выводы.** По результатам проведенного исследования с участием жителей Российской Федерации только один из восьми аллелей в генах-кандидатах по риску развития остеопороза показал значимую связь с этой патологией. Показано, что варианты ТТ и СТ полиморфизма rs3736228 гена LRP5 являются генотипом повышенного риска развития остеопороза.

**Ключевые слова:** остеопороз, генетика, факторы риска, полиморфизм, эпидемиология, молекулярно-генетические факторы  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Полибин Р. В., Ломоносова А. В., Глушкова Е. В. и др. Анализ молекулярно-генетических маркеров остеопороза у жителей Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):57-63. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-57-63>

\*Для переписки: Ломоносова Алёна Вячеславовна, к. м. н., старший преподаватель, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 143435, Москва, Большая Пироговская ул., 2 стр. 2. +7 (916) 645-39-92, [lomonosova\\_a\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:lomonosova_a_v@staff.sechenov.ru). ©Полибин Р. В. и др.

**Analysis of Molecular Genetic Markers of Osteoporosis in Residents of the Russian Federation**RV Polibin<sup>1</sup>, AV Lomonosova\*<sup>1</sup>, EV Glushkova<sup>1</sup>, AG Chigir<sup>1</sup>, MI Pugachev<sup>2</sup>, GN Hohlov<sup>2</sup>, IS Bakutin<sup>1</sup><sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Russia<sup>2</sup>Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Russia**Abstract**

**Relevance.** Osteoporosis is a multifactorial disease with a high level of disability, which is a serious health problem worldwide. High prevalence and disability rates are associated not only with the peculiarities of the course of this pathology, but also with the untimely diagnosis and initiation of therapy. Therefore, it is extremely relevant to search for specific and accessible markers of osteoporosis, such as molecular genetic markers or single-nucleotide polymorphisms, analysis of which will help identify risk factors for disease development before clinical symptoms manifest during patient examinations. **Aims.** This study is aimed at finding risk factors for the development of HCG in patients with gastritis and the relationship of polymorphisms of various genes with the development of this pathology. **Materials and methods.** A search was made for the association with osteoporosis of single-nucleotide polymorphisms of the genes: COL1A1, CYP2R1, ESR1, LCT, LRP5, VDR in residents of the Russian Federation (n = 669). Polymorphic markers of candidate genes were selected for research based on the presence of associations with osteoporosis according to previously conducted studies published in the RSCI, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus databases, as well as on the results of monitoring polymorphisms included in the panels of genetic predisposition to osteoporosis of companies engaged in genetic testing in the Russian Federation. Two groups were formed for the study: the main (case) – 234 patients with an established diagnosis of Osteoporosis, the control – 435 patients selected using a random number generator from conditionally healthy individuals from the Basis Genomic Group database (Basis Genomics LLC). The groups were comparable in age and gender ( $p > 0.05$ ). Statistical analysis was carried out using the StatTech v. 3.1.6. program (developed by Stattech LLC, Russia). The nature of the distribution of quantitative data was checked by the Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov criteria, the statistical significance of differences in 2 independent groups was assessed using the Mann-Whitney U-test. The  $\chi^2$  Pearson criterion was used to evaluate the associations of alleles of selected genes with the risk of osteoporosis. **Results and discussions.** Analysis of the maps of 669 patients showed that for residents of the Russian Federation, the polymorphism rs3736228 of the LRP5 gene can be used as a genetic marker of osteoporosis, since there were significant differences in the frequency of occurrence of CT and TT allele variants in the group of patients with osteoporosis and in the control group. Results of studies of single-nucleotide polymorphisms COL1A1\_rs1800012\_G/T, CYP2R1\_rs10741657\_A/G, ESR1\_rs2234693\_C/T, ESR1\_rs9340799\_A/G, LCT\_rs4988235\_C/T, VDR\_rs1544410\_A/G, VDR\_rs2228570\_C/T in residents of the Russian Federation did not show significant differences between the groups, therefore, in the future, the results of studies of these polymorphisms to assess the risk of osteoporosis in patients should be evaluated with caution. **Conclusions.** According to the results of the study conducted on residents of the Russian Federation, only one of the eight alleles in candidate genes for the risk of osteoporosis showed a significant relationship in patients in the Russian Federation. It has been shown that variants of TT and CT polymorphism rs3736228 of the LRP5 gene are the risk genotype for osteoporosis.

**Keywords:** osteoporosis, genetics, risk factors, polymorphism, epidemiology, molecular genetic factors

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Polibin RV, Lomonosova AV, Glushkova EV et al. Analysis of molecular genetic markers of osteoporosis in residents of the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):57-63 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-57-63>

**Введение**

Остеопороз – многофакторное инвалидизирующее заболевание, которое является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире: на 2021 г. распространенность остеопороза в мире среди пожилых людей составила 21,7% [1]. Широкая распространенность и инвалидизация связаны не только с особенностями течения данной патологии, но и с несвоевременной постановкой диагноза и началом терапии. Диагностированные с помощью современных измерительных приборов ранние остеопорозные изменения в минеральной

плотности кости являются результатом уже произошедшему к этому времени изменению костной ткани. Например, среди женщин в постменопаузе и мужчин после 50 лет для оценки риска патологических переломов рекомендуется использовать специально разработанную шкалу FRAX (fracture risk assessment tool – инструмент оценки риска переломов), которая не применима для лиц молодого возраста [2]. Инструментальные методы, такие как рентгенологическое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, а также оценка МПК (минеральной плотности кости)

\* For correspondence: Lomonosova Alyona V., Cand. Sci. (Med.), senior lecturer, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 2/2, Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 143435, Russia. +7 (916) 645-39-92, [lomonosova\\_a\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:lomonosova_a_v@staff.sechenov.ru). ©Polibin RV, et al.

с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA), как правило, выявляют уже признаки активного заболевания. Поэтому в настоящее время актуален поиск специфичных и доступных маркеров остеопороза для выявления патологии до появления ее клинических симптомов при обследовании пациентов с подозрением на остеопороз для определения тактики лечения и формирования групп риска.

На сегодняшний день принцип персонализированной медицины является одним из актуальных развивающихся направлений в доклинической диагностике. Внедрение в клиническую практику молекулярно-генетических методов исследования предрасположенности к остеопорозу с помощью определения нуклеотидной последовательности в генах, связанных с риском его развития, в дополнение к определенному фенотипу индивидуума, являющемуся результатом взаимодействия генетической реализации информации и внешних воздействий, позволит не только формировать группы риска, но и выстраивать правильный образ жизни пациента, определять направление профилактических мер и, при необходимости, тактику лечения для конкретного человека.

**Цель исследования** – определить молекулярно-генетические маркеры предрасположенности к остеопорозу среди жителей Российской Федерации.

**Материалы и методы**

Проведено продольное ретроспективное «случай-контроль» эпидемиологическое исследование с целью поиска ассоциации с остеопорозом однонуклеотидных полиморфизмов генов: COL1A1, CYP2R1, ESR1, LCT, LRP5, VDR среди жителей Российской Федерации (n = 669). На первом этапе нашего исследования был проведен поиск молекулярно-генетических маркеров оценки повышенного риска развития остеопороза по данным научной литературы. С целью выбора генов-кандидатов для проведения проверки ассоциации с остеопорозом

однонуклеотидных полиморфизмов у жителей Российской Федерации нами был проведен поиск наиболее часто встречающиеся генетических маркеров остеопороза по результатам анализа публикаций в таких базах данных как РИНЦ, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus, а также данных мониторинга коммерческих предложений лабораторных исследований на определение генетических маркеров остеопороза.

На втором этапе исследования рассматривались отобранные на первом этапе гены-кандидаты, возможно ассоциированные с остеопорозом, выявленные у 669 пациентов (база данных ООО «Базис Геномик»). В исследовании участвовали только лица старше 18 лет. Были выделены две группы; опытная (случай) – 234 пациента с установленным диагнозом «Остеопороз» (35% от общего числа участников исследования) и контрольная – 435 пациентов, сформированная с помощью генератора случайных чисел из условно здоровых лиц (не имеющих установленной хронической патологии на момент осмотра и генетического тестирования) из базы ООО «Базис Геномик». Группы были сопоставимы по возрасту и полу,  $p > 0,05$  (табл. 1 и 2).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6. (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Сравнение процентных долей

**Таблица 1. Количество и процентное соотношение участников исследования по возрасту в основной и контрольной группах**  
**Table 1. The number and percentage of study participants by age in the main and control groups**

Показатель Indicator	Категории по возрасту Age categories	Наличие диагноза остеопороз, (n, %) Diagnosis of osteoporosis, (n, %)		p
		нет no	есть yes	
Возраст, годы Age, years old	18–22	11 (2,5)	5 (2,1)	0,053
	23–35	45 (10,3)	15 (6,4)	
	36–45	102 (23,4)	49 (20,9)	
	46–55	153 (35,2)	73 (31,2)	
	>56	124 (28,6)	92 (39,3)	
Всего Total	–	435 (100,0)	234 (100,0)	

**Таблица 2. Количество и процентное соотношение участников исследования по полу в основной и контрольной группах**

**Table 2. The number and percentage of study participants by gender in the main and control groups**

Показатель Indicator	Категории Categories	Наличие диагноза остеопороз, (n, %) Diagnosis of osteoporosis, (n, %)		p
		нет no	есть yes	
Пол Gender	женский female	374 (85,98)	211 (90,9)	0,063
	мужской male	61 (14,02)	21 (9,1)	

при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$ .

### Результаты

По результатам первого этапа было выделено восемь полиморфизмов (отличий последовательности ДНК размером в один нуклеотид, или SNP) в шести генах-кандидатах (COL1A1, VDR, CYP2R1, LCT, LRP5, ESR1), полиморфные варианты которых, по данным различных исследований, ассоциируются с развитием остеопороза. Эти гены кодируют белки, участвующие в формировании коллагена I типа, рецепторов витамина D, лактазы, ЛПНП и эстрогена. Выводы рассмотренных исследований имеют разнонаправленные результаты и зачастую не дают ответа на вопрос, действительно ли эти гены влияют на склонность к остеопорозу, поскольку многие работы были выполнены на небольших или нерепрезентативных выборках, не обеспечивающих нужного уровня достоверности или имевших нарушения в методологии проведения. Также следует отметить, что на результаты существенно влияют расовый и этнический состав изучаемой популяции. Комплексных исследований в Российской Федерации по выявлению полиморфизма генов, предопределяющих развитие остеопороза, нами не найдено.

Одну из ключевых ролей в поддержании нормальной минерализации и прочности костей играет витамин D и ассоциированные с ним метаболические процессы. Активная форма витамина D (кальцитриол) регулирует процессы трансформации костей, а также играет существенную роль в остеосинтезе, взаимодействуя с рецептором витамина D (PBD). По данным исследований, одноименный ген, кодирующий PBD, связан с риском развития остеопороза. Так, в одном из исследований было показано, что полиморфизм гена PBD rs1544410, также известный как полиморфизм BsmI, представляющий собой SNP в рецепторе витамина D – аллель с заменой G > A (гуанин на аденин), ассоциирован с повышенным риском переломов костей у женщин в период постменопаузы [3]. Другие результаты представлены в исследовании с участием иранских женщин, в котором преобладающим генотипом в изучаемой группе являлся гетерозиготный, при этом авторами подчеркивается,

что GG вариант превалировал в контрольной группе [4]. С учетом последнего можно утверждать, что у людей с нормальной МПК (минеральной плотностью костей) в генотипе присутствует аллель G. При этом в другом исследовании у участвующих в нём китайских женщин в постменопаузе была обнаружена слабая связь между наличием данного полиморфизма и снижением МПК, причём особенно выраженное среди респонденток с генотипом G/A [5]. Метаанализ 26 исследований также показал, что наличие в генотипе аллели G служит защитным фактором и полиморфизм не является фактором риска развития патологии [6].

Другой полиморфизм гена PBD – rs2228570 (FokI), представляющий SNP, в котором имеется аллель с заменой C > T (цитозин на тимин). В исследовании, проведенном с участием жителей Ямало-Ненецкого автономного округа РФ, была установлена статистически значимая связь между наличием варианта аллеля C полиморфизма FokI и дефицитом витамина D (у респондентов с генотипом CC частота выявления дефицита витамина D была существенно выше, чем у имеющих C/T и T/T) [7].

Вторым геном PBD является CYP2R1, кодирующий фермент, который катализирует стадию 25-гидроксилирования витамина D в печени, приводящую к синтезу 25-(OH)-D (кальциферола). Связь полиморфизма PBD rs10741657 с уровнем витамина D в сыворотке крови была подтверждена в двух исследованиях (одно – среди европейцев, другое – азиатов) [8,9]. В исследовании, проведенном в Республике Бангладеш, показано, что носители двух аллелей G (G/G) имеют более низкий уровень витамина D, чем носители одного аллеля (A/G), которые, в свою очередь, в среднем имеют более низкий уровень витамина D, чем индивидуумы с генотипом A/A [10].

Ещё одним геном, связанным со снижением плотности костной ткани и повышенным риском переломов, является ESR1, кодирующий рецептор эстрогена альфа (ER $\alpha$ ). На фоне дефицита эстрогенов, приводящего к смещению процессов костного ремоделирования в сторону костной резорбции, развивается постменопаузальный остеопороз. Наиболее изученными полиморфизмами ESR1 являются rs2234693 (PvuII): T > C (замена

тимина на цитозин) и rs9340799 (XbaI): A > G (замена аденина на гуанин). Результаты словацкого исследования показали отсутствие связи между присутствием в генотипе полиморфизма XbaI и уровнем МПК у словацких женщин, при этом в отношении PvuII для генотипа A/A по сравнению с A/G и G/G отмечается большая плотность костной ткани (что не дает возможности утверждать, что аллель A является аллелью риска) [11]. Данные, полученные при обследовании группы кавказских женщин, свидетельствуют о высоких шансах встретить в семейном анамнезе у носительниц PvuII остеопороз, а также переломы шейки бедренной кости [12]. К таким же выводам пришли в результате исследования, проведенного в Польше [13].

К числу генов-кандидатов относят ген COL1A1, который кодирует 1-альфа цепь коллагена I типа. Однонуклеотидные замены в данном гене могут влиять на структурно-функциональные характеристики самого распространенного протеина костного матрикса и способствовать развитию остеопороза [14]. Полиморфизм COL1A1 rs1800012 (Sp1) представляет собой замену гуанина на тимин (G > T) в сайте связывания с транскрипционным фактором Sp1 в первом интроне гена COL1A1 и напрямую влияет на синтез одной из нитей коллагена, а следовательно, и МПК. В исследованиях, проведенных в различных этнических группах, подчеркивается связь аллели T с повышенным риском переломов, а также снижением МПК [15–17].

Ген LCT кодирует лактазу – фермент, который осуществляет гидролиз лактозы до глюкозы и галактозы в тонком кишечнике. Полиморфизм LCT rs4988235, представляющий собой замену цитозин на тимин (C > T), связан с развитием непереносимости лактозы в европейских популяциях, а также со снижением, вследствие ухудшения усвоения, концентрации кальция в крови, а следовательно, и сниженной МПК [18]. По данным зарубежных исследований, генотип C/C предрасполагает к повышенной частоте переломов костей и снижению концентрации кальция в крови женщин в постменопаузе [19,20].

Ген LRP5 кодирует трансмембранный рецептор липопротеинов низкой плотности (мембранный белок, специфически распознающий липопротеины низкой плотности). Его мутации приводят к дефициту белка LRP5, что связано с нарушением процессов функционирования остеокластов и резорбции костной ткани [21]. В исследовании, посвященном установлению причин снижения МПК среди работающих японцев, была подтверждена связь не только с наличием в генотипе замены A1330V, но также отмечено влияние на минеральную плотность и микроархитектуру костной ткани силы физической нагрузки [22]. По данным других исследователей, наличие аллеля T сопряжено не только со снижением МПК, но также с высокой частотой переломов костей различной локализации [23].

На втором этапе исследования была проведена комплексная оценка связи с остеопорозом указанных выше нуклеотидных полиморфизмов отобранных генов-кандидатов повышенного риска остеопороза у жителей Российской Федерации. Для оценки наследственной предрасположенности в данной работе были исследованы частоты встречаемости восьми полиморфизмов в шести генах: COL1A1\_rs1800012\_G/T, CYP2R1\_rs10741657\_A/G, ESR1\_rs2234693\_C/T, ESR1\_rs9340799\_A/G, LCT\_rs4988235\_C/T, LRP5\_rs3736228\_C/T, VDR\_rs1544410\_A/G, VDR\_rs2228570\_C/T. Результаты статистического сравнительного анализа частоты встречаемости полиморфизмов генов в опытной и контрольной группах с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона представлены в таблице 3.

По результатам нашего исследования, в качестве генетического маркера остеопороза можно использовать полиморфизм rs3736228 гена LRP5, поскольку были выявлены достоверные различия в группе пациентов с остеопорозом и в контрольной группе по частоте встречаемости вариантов аллелей CT и TT. Итоги анализа однонуклеотидных полиморфизмов COL1A1\_rs1800012\_G/T, CYP2R1\_rs10741657\_A/G, ESR1\_rs2234693\_C/T, ESR1\_rs9340799\_A/G, LCT\_rs4988235\_C/T, VDR\_rs1544410\_A/G, VDR\_rs2228570\_C/T у жителей Российской Федерации не показали достоверных различий между группами, поэтому в дальнейшем результаты исследований этих полиморфизмов для оценки риска остеопороза у пациентов нужно оценивать с осторожностью. К сожалению, как показало наше изучение, ряд коммерческих лабораторий предлагает услугу по генетической диагностике предрасположенности к остеопорозу с включением выше представленных генов в исследование. Отрицательные результаты такой диагностики могут давать пациентам ощущение мнимого благополучия и снизить настороженность в отношении наличия прогрессирования остеопороза.

### Обсуждение

Результаты нашей работы согласуются с результатами крупнейшего из существующих в настоящий момент исследований, протестированных в проекте GENOMOS. Оно направлено на изучение генов-кандидатов, связанных с развитием остеопороза [24]. Однако, несмотря на то, что полученные нами результаты совпадают с зарубежными, а также с некоторыми отечественными работами, необходимо принимать во внимание различия в проведении исследований, касающиеся популяционных особенностей (расовых, этнических, образа жизни, питания, физической активности и пр.); климатических условий, состояния окружающей среды и т. д. Все это с течением времени, а также со сменой поколений, способствует закреплению определенных генетических изменений в генотипе коренных жителей. Распространение таких изменений происходит благодаря переселению в новые районы, объединению генетического материала и возникновению

**Таблица 3. Сравнение частоты встречаемости полиморфизмов генов в опытной и контрольной группах**  
**Table 3. Comparison of the frequency of gene polymorphisms in the study and control groups**

Ген-кандидат Candidate gene	Категории	Наличие диагноза остеопороз, (n, %) Diagnosis of osteoporosis, (n, %)		p
		нет no	есть yes	
COL1A1_rs1800012_G/T	G/G	213 (73,2)	86 (71,1)	0,888
	G/T	68 (23,4)	31 (25,6)	
	T/T	10 (3,4)	4 (3,3)	
CYP2R1_rs10741657_A/G	A/A	70 (18,3)	25 (18,7)	0,457
	A/G	188 (49,1)	58 (43,3)	
	G/G	125 (32,6)	51 (38,1)	
ESR1_rs2234693_C/T	C/C	54 (20,3)	24 (23,8)	0,375
	C/T	135 (50,8)	43 (42,6)	
	T/T	77 (28,9)	34 (33,7)	
ESR1_rs9340799_A/G	A/A	68 (52,3)	30 (68,2)	0,154
	A/G	43 (33,1)	11 (25,0)	
	G/G	19 (14,6)	3 (6,8)	
LCT_rs4988235_C/T	C/C	126 (33,9)	36 (27,1)	0,352
	C/T	161 (43,3)	63 (47,4)	
	T/T	85 (22,8)	34 (25,6)	
LRP5_rs3736228_C/T	C/C	188 (80,3)	60 (69,0)	0,047*
	C/T	44 (18,8)	24 (27,6)	
	T/T	2 (0,9)	3 (3,4)	
VDR_rs1544410_A/G	A/A	64 (15,3)	29 (15,6)	0,833
	A/G	190 (45,6)	89 (47,8)	
	G/G	163 (39,1)	68 (36,6)	
VDR_rs2228570_C/T	C/C	83 (35,5)	29 (32,2)	0,523
	C/T	107 (45,7)	39 (43,3)	
	T/T	44 (18,8)	22 (24,4)	

Примечание: \*различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).  
 Note: \*differences in indicators are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

новых вариантов генотипа. Стоит также отметить, что далеко не во всех опубликованных исследованиях выборка участников была однородной по полу и возрасту, в отличие от нашего.

**Заключение**

В нашем исследовании, оценивающем влияние наиболее часто встречающихся в научной литературе генетических вариантов (полиморфизмов) в ранее описанных генах-кандидатах по риску развития остеопороза, мы обнаружили, что большинство SNP в генах, ранее идентифицированных, как связанные с остеопорозом, не имели достоверной связи с заболеванием у жителей Российской Федерации. Так, только один из восьми аллелей в генах-кандидатах по риску развития остеопороза

показал значимую связь с этой патологией у российских пациентов. Нами показано, что варианты TT и CT полиморфизма rs3736228 гена LRP5 являются генотипом риска развития остеопороза. Важно отметить, что результаты работы консорциума GENOMOS также пришли к такому заключению.

Нами не было выявлено ассоциации с остеопорозом однонуклеотидных полиморфизмов COL1A1\_rs1800012\_G/T, CYP2R1\_rs10741657\_A/G, ESR1\_rs2234693\_C/T, ESR1\_rs9340799\_A/G, LCT\_rs4988235\_C/T, VDR\_rs1544410\_A/G, VDR\_rs2228570\_C/T у жителей Российской Федерации. Следует отметить, что парадигма генетики, заключающаяся в том, что один ген определяет один фенотипический признак, справедлива только для признаков, имеющих очень простые (с

генетической точки зрения) механизмы контроля. В настоящее время исследователи считают, что подавляющее большинство фенотипических признаков живых организмов, в том числе человека, контролируются очень сложным образом, и что в основе их формирования лежат генные сети, т.е. группы координированно функционирующих генов, взаимодействующих друг с другом как через свои первичные продукты (РНК и белки), так и через

разнообразные метаболиты и другие вторичные продукты [25]. В связи с вышеизложенным нами планируются дальнейшие поиски возможных взаимодействий полиморфных локусов генов, представленных в данном исследовании, и других генов-кандидатов с целью понимания патогенеза остеопороза и совершенствования диагностики предрасположенности к остеопорозу и ранней профилактики заболевания.

## Литература\References

1. Salari N., Darvishi N., Bartina Y., et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):669.
2. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., et al. Development and use of FRAX<sup>®</sup> in osteoporosis. *Osteoporosis International.* 2010;21(Suppl 2):407–13.
3. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2014;452(2):287–293.
4. Poursmaeili F., Jamshidi J., Azargashb E., et al. Association between Vitamin D Receptor Gene BsmI Polymorphism and Bone Mineral Density in A Population of 146 Iranian Women. *Cell journal.* 2013;15(1):75–82.
5. Li Y., Xi B., Li K., et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women. *Molecular Biology Reports.* 2012;39(5):5709–5717.
6. Jia F., Sun R.F., Li Q.H., et al. Vitamin D Receptor Bsm I Polymorphism and Osteoporosis Risk: A Meta-Analysis from 26 Studies. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers.* 2013;17(1):30–34.
7. Батурич А. К., Сорокина Е. Ю., Вржесинская О. А. Изучение связи генетического полиморфизма rs2228570 гена VDR с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики. *Вопросы питания.* 2017;86(4):77–84. Батурич А. К., Сорокина Е. Ю., Вржесинская О. А. The study of the association between rs2228570 polymorphism of VDR gene and vitamin D blood serum concentration in the inhabitants of the Russian Arctic. *Voprosy Pitaniia.* 2017;86(4):77–84 (In Russ). doi: 10.24411/0042-8833-2017-00062.
8. Wang T.J., Zhang F., Richards J.B., et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *The Lancet.* 2010; 376(N9736):180–188.
9. Robien K., Butler L.M., Wang R., et al. Genetic and environmental predictors of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among middle-aged and elderly Chinese in Singapore. *British Journal of Nutrition.* 2013;114(N109):493–502.
10. Rahman K.L., Akhter Q.S., Rahman M.S., et al. Genetic variations of CYP2R1 (rs10741657) in Bangladeshi adults with low serum 25(OH)D level—A pilot study. *PLoS One.* 2021;16(N11):e0260298.
11. Mondockova V., Adamkovicova M., Lukacova M., et al. The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women. *BMC Medical Genetics.* 2018;19(1): 174.
12. Massart F., Marini F., Bianchi G., et al. Age-specific effects of estrogen receptors' polymorphisms on the bone traits in healthy fertile women: the BONTURNO study. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2009;7:32.
13. Wang C.L., Tang X.Y., Chen W.Q., et al. Association of estrogen receptor a gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women: a meta-analysis. *Osteoporosis International.* 2007. Vol. 18, N3. P. 295–305.
14. Dytfield J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., et al. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis. *Archives of Medical Science.* 2016;12(2):288–294.
15. Gerdhem P., Brändström H., Stiger F., et al. Association of the Collagen Type 1 (COL1A1) Sp1 Binding Site Polymorphism to Femoral Neck Bone Mineral Density and Wrist Fracture in 1044 Elderly Swedish Women. *Calcified Tissue International.* 2004;74(3):264–269.
16. Jin H., Evangelou E., Ioannidis J.P., et al. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporosis International.* 2011;22(3):911–921.
17. Stewart T.L., Jin H., McGuigan F.E., et al. Haplotypes Defined by Promoter and Intron 1 Polymorphisms of the COL1A1 Gene Regulate Bone Mineral Density in Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(9):3575–3583.
18. Bersaglieri T., Sabeti P.C., Patterson N., et al. Genetic Signatures of Strong Recent Positive Selection at the Lactase Gene. *The American Journal of Human Genetics.* 2004;74(6):1111–1120.
19. Bácsi K., Kósa J.P., Lazáry A., et al. LCT 13910 CT polymorphism, serum calcium, and bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporosis International.* 2009;20(4):639–645.
20. Marozik P., Mosse I., Alekna V., et al. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT Genes and Bone Mineral Density in Belarusian Women With Severe Postmenopausal Osteoporosis. *Medicina.* 2013;49(4):177–84.
21. Kitjarontham A., Hananantachai H., Phonrat B., et al. Low density lipoprotein receptor-related protein 5 gene polymorphisms and osteoporosis in Thai menopausal women. *Journal of Negative Results in BioMedicine.* 2016;15(5):16.
22. Funakoshi Y., Omori H., Yada H., et al. A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and bone mineral density in Japanese male workers. *Environmental Health and Preventive Medicine.* 2011; 16(2):106–112.
23. Funakoshi Y., Omori H., Yada H., et al. A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and bone mineral density in Japanese male workers. *Environmental Health and Preventive Medicine.* 2011;16(2):106–112.
24. Uitterlinden, A.G. The latest news from the GENOMOS study. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2009;6(1):35–43.
25. Колчанов Н.А., Игнатьева Е.В. Генные сети. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2013;17(4):833–850. Kolchanov N.A., Ignatyeva E.V. Gennie seti. *Vavilov journal of genetics and breeding.* 2013;17(4):833–850 (In Russ).

## Об авторах

- **Роман Владимирович Полибин** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ; заместитель директора ИОЗ им. Ф.Ф. Эрисмана по научной работе, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (926) 349-52-43, polibin\_r\_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0003-4146-4787.
- **Алёна Вячеславовна Ломоносова** – к. м. н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (916) 645-39-92, lomonosova\_a\_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-6280-4325
- **Екатерина Владимировна Глушкова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (985) 649-13-24, glushkova\_e\_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0001-6997-7598.
- **Александра Геннадьевна Чигирь** – ординатор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (916) 145-38-56, chigir.alexandra.2012@mail.ru.
- **Максим Игоревич Пугачев** – лаборант ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (915) 403-29-07, 99vvvv99@mail.ru.
- **Илья Сергеевич Бакутин** – студент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (964) 559-92-24, aver-9999@mail.ru.
- **Глеб Николаевич Хохлов** – студент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (985) 247-85-27, kaygero@mail.ru.

Поступила: 17.05.2023. Принята к печати: 27.05.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Roman V. Polibin** – Cand. Sci. (Med.), associate Professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); deputy director for scientific work. +7 (926) 349-52-43, polibin\_r\_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0003-4146-4787.
- **Alyona V. Lomonosova** – Cand. Sci. (Med.), senior lecturer, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (916) 645-39-92, lomonosova\_a\_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-6280-4325.
- **Ekaterina V. Glushkova** – Cand. Sci. (Med.), associate Professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (985) 649-13-24, glushkova\_e\_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0001-6997-7598.
- **Alexandra G. Chigir** – resident, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (916) 145-38-56, chigir.alexandra.2012@mail.ru.
- **Maxim I. Pugachev** – laboratory assistant, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. +7 (915) 403-29-07, 99vvvv99@mail.ru.
- **Ilya S. Bakutin** – student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (964) 559-92-24, aver-9999@mail.ru.
- **Gleb N. Khokhlov** – student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (985) 247-85-27, kaygero@mail.ru.

Received: 17.05.2023. Accepted: 27.05.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.