



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

12 (74) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

12 (74)

2024

ноябрь

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616.71-001.5-021.3

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ОСТЕОПОРОЗА

Шодикулова Гуландом Зикрияевна <https://orcid.org/0000-0003-2679-1296>

Шамсиев Озод Фазлиддинович <https://orcid.org/0009-0002-9653-7074>

Таирова Зарангис Камоловна <https://orcid.org/0009-0007-8640-1874>

Самаркандский государственный медицинский университет Узбекистан, г. Самарканд,
ул. Амира Темура, Тел: +99818 66 2330841 E-mail: sammi@sammi.uz

✓ Резюме

Одним из основных системных заболеваний скелета является остеопороз, характеризующийся снижением прочности костной ткани, который приводит к повышенному риску переломов. Совокупность количественных и качественных характеристик, таких как минеральная плотность костной ткани (МПКТ), костный обмен, минерализации костной ткани и т.д. определяют прочность кости. Диагностируется остеопороз часто после перелома, из-за постепенного развития заболевания, в связи с чем его называют «скрытой эпидемией».

По клинической значимости согласно данным ВОЗ, остеопороз стоит на четвертом месте после инфекционной, сердечно-сосудистой, опухолевой и эндокринной патологии. Повзросление и старение населения является одной из основных причин его неуклонного роста. Также немаловажное значение принадлежит ухудшению среды обитания, низкой физической активности, избыточной массе тела, с которыми связаны иммунные, метаболические и иные нарушения. Остеопорозу подвержены более 80% женщин в возрасте 50 лет и старше, а также практически все женщины и мужчины старше 75 лет

Ключевые слова: костная ткань, первичный и вторичный остеопороз, перелом, патогенез остеопороза

OSTEOPOROS MUAMMOSIGA ZAMONAVIY QARASH

Shodiqulova Gulandom Zikriyayevna, Shamsiyev Ozod Fazliddinovich, Tairova Zarangis
Kamolovna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti O'zbekiston, Samarqand, st. Amir Temur,
Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammi@sammi.uz

✓ Rezyume

Skeletning asosiy tizimli kasalliklaridan biri bu osteoporoz bo'lib, suyak to'qimalari mustahkamligining pasayishi bilan tavsiflanadi, bu esa sinish xavfining oshishiga olib keladi. Suyakning mineral zichligi (SMZ), suyak almashinuvi, suyak mineralizatsiyasi va boshqalar kabi miqdoriy va sifat ko'rsatkichlari to'plami suyak mustahkamligini aniqlaydi. Osteoporoz ko'pincha kasallikning asta-sekin rivojlanishi tufayli sinish bo'lgandan keyin tashxislanadi, shuning uchun u "yashirin epidemiya" deb ataladi.

JSST ma'lumotlariga ko'ra, klinik ahamiyatiga ko'ra, osteoporoz yuqumli, yurak-qon tomir, o'sma va endokrin patologiyalardan keyin to'rtinchi o'rinda turadi. Aholining o'sib borayotgani va qarishi uning barqaror ko'payishining asosiy sabablaridan biridir. Shuningdek, immunitet, metabolik va boshqa kasalliklar bilan bog'liq bo'lgan yashash muhitining yomonlashishi, kam jismoniy faollik va ortiqcha tana vaznining ahamiyati ham katta. Osteoporoz 50 va undan katta yoshdagi ayollarning 80% dan ortig'iga, shuningdek, 75 yoshdan oshgan deyarli barcha ayollar va erkaklarda ko'p uchraydi

Kalit so'zlar: suyak to'qimasi, birlamchi va ikkilamchi osteoporoz, sinish, osteoporoz patogenez

A MODERN VIEW AT THE PROBLEM OF OSTEOPOROSIS

Shodiqulova Gulandom Zikriyayevna, Shamsiyev Ozod Fazliddinovich, Tairova Zarangis Kamolovna

Samarkand State Medical University Uzbekistan, Samarkand, st. Amir Temur,
Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammi@sammi.uz

✓ Resume

One of the main systemic diseases of the skeleton is osteoporosis, characterized by a decrease in the strength of bone tissue, which leads to an increased risk of fractures. A set of quantitative and qualitative characteristics, such as bone mineral density (BMD), bone metabolism, bone mineralization, etc. determine bone strength. Osteoporosis is often diagnosed after a fracture, due to the gradual development of the disease, which is why it is called a "hidden epidemic".

According to the WHO, osteoporosis is the fourth most important disease after infectious, cardiovascular, tumor and endocrine pathology. The maturation and aging of the population is one of the main reasons for its steady growth. Also of no small importance is the deterioration of the living environment, low physical activity, excess body weight, which is associated with immune, metabolic and other disorders. Osteoporosis affects more than 80% of women aged 50 and older, as well as almost all women and men over 75 years old

Keywords: bone tissue, primary and secondary osteoporosis, fracture, pathogenesis of osteoporosis

Актуальность

По официальным данным остеопороз (ОП) диагностируется более чем у 200 млн человек и ежегодно является причиной более 8,9 млн переломов (Хусаинова и др., 2015). Считается, что причиной 90% случаев остеопоротических переломов являются простое падение или удары [5].

Цель исследования: подсчитано, что примерно 12,3 миллиона человек в возрасте 50 лет и старше имеют остеопороз [4]. Согласно данным исследований, в США остеопорозу подвержены около 6-11% взрослого населения в возрасте 50 лет и старше, что соответствует примерно 1 человеку на 9-17 взрослых [6]. В России ОП диагностируется у около 33% женщин и 24% мужчин [8]. Частота встречаемости ОП в 2019 году в зависимости от места проживания приведена в статье, где продемонстрирован график распространенности данного заболевания в ряде стран Европы, Азии, Австралии и Северной Америки (рис. 1) [20].

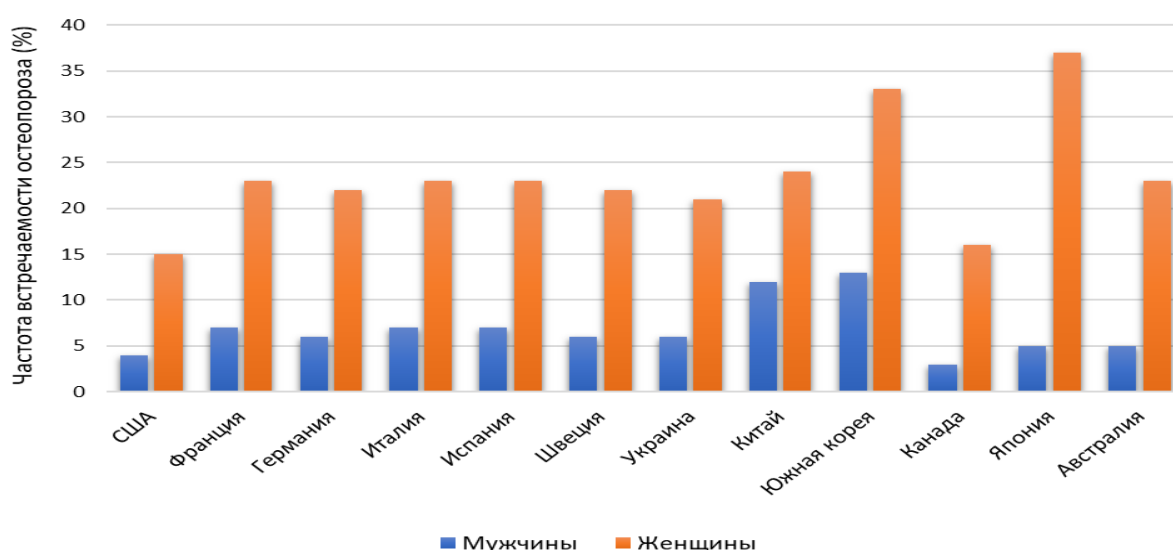


Рисунок 1

Распространенность остеопороза среди населения в зависимости от страны проживания (Yang et al., 2020)

Прочность костей определяется уровнем минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и состоянием микроархитектоники костной ткани (в том числе качеством трабекул и органического матрикса). Кроме того, уровень МПКТ находится в постоянном динамическом состоянии, балансируя между противоположными процессами формирования и резорбции костной ткани [2]. Известно, что ОП – это многофакториальная патология, формируемая под влиянием факторов окружающей среды на фоне неблагоприятной наследственности. Дополнительные факторы риска: эндокринный статус, физическая активность, возраст, рацион питания, пол, курение и ряд других факторов [9].

Материал и метод исследования

Первичный остеопороз – это заболевание, патогенез которого детерминирован наследственной компонентой в совокупности взаимодействия с внешней средой и является наиболее частой формой заболевания. Он включает постменопаузальный, сенильный (или старческий), ювенильный и идиопатический типы ОП. Вторичный остеопороз характеризуется четко определенным этиологическим признаком и связан с рядом сопутствующих заболеваний (эндокринной системы, пищеварения, крови и др.), либо с приемом медикаментов, которые могут иметь отрицательный эффект на ремоделирование костной ткани. Так, примерно у 30-50% пациентов, принимающих глюкокортикоиды или ингибиторы протонной помпы, увеличивается риск переломов [10].

При остеопорозе повышена чувствительность костей к внешним механическим воздействиям и низкоэнергетическим падениям. Падение с высоты собственного роста и неловкое движение могут привести к перелому [1]. Патологический процесс начинается с латентной фазы, включающей микротравмы позвоночника, затем переходят к переломам шейки бедра или лучевой кости [11].

Остеопорозу и сопутствующим осложнениям подвержены оба пола, но в разном возрасте и в разной степени [12]. У женщин ОП встречается в четыре раза чаще чем у мужчин, однако, некоторые данные указывают на то, что у мужчин чаще возникают осложнения на фоне данного заболевания. Согласно данным клинических наблюдений после перелома самые низкие показатели качества жизни и высокие показатели смертности наблюдаются у мужчин [14]. Как оказалось, половой диморфизм является одним из наиболее значимых факторов различия этиологии заболевания. Это обусловлено значительной спецификой гормональной регуляции костной ткани.

Таким образом, изучение межгендерных различий в патогенезе заболевания является отдельной темой в области генетики и эпигенетики остеопороза.

Патогенез развития остеопороза при суставном синдроме. Установлено, что многофакторная природа остеопороза обусловлена различными патогенетическими механизмами, которые значительно ассоциированы с генетическими и эпигенетическими факторами. Уникальные механические свойства костей, в том числе прочность, жесткость и эластичность определяются уровнем минерализации костной ткани, качеством трабекулярных и кортикальных костей, в которых количество и размер пор определяют их биомеханические свойства, а также влияют на способность выдерживать внешние механические нагрузки, которые, как показывают исследования, ассоциированы с индивидуальным генетическим профилем [2].

Период с 1990 по 2007 г. считается первым этапом глобальных исследований молекулярно-генетической архитектуры остеопороза, когда были проведены первые работы, направленные на поиск генов, обуславливающих риск развития данного заболевания [16]. Однако, идентификация полиморфных локусов, ассоциированных с количественными и качественными признаками костной ткани, риском переломов и уровнем МПКТ не позволила получить четких и воспроизводимых результатов. Изучая структурные и регуляторные кандидатные гены ОП, исследователям не всегда удавалось идентифицировать ассоциации полиморфных вариантов генов с признаками заболевания, они редко реплицировались в различных исследованиях либо выявлялись с низким уровнем статистической значимости [16]. Тем не менее, начиная с 2007 года ситуация получила новое развитие, когда инструментарии исследователей пополнил метод полногеномного анализа ассоциаций (GWAS). В течение последующих лет было опубликовано свыше 25 работ, которые позволили обнаружить, что с фенотипами остеопороза ассоциированы

сотни полиморфных локусов [16].

Большинство идентифицированных локусов оказались локализованы как в генах, непосредственно вовлеченных в метаболизм костной ткани, так и в генах, ключевых звеньях сигнальных путей – Wnt-сигналинга, дифференциации стволовых клеток, пролиферации остеобластов и остеокластов, регуляции активности гормонов и другие [18]. Было обнаружено, что переломы и снижение уровня МПКТ (в роли основных клинических признаков) могут быть обусловлены разными генетическими маркерами, что позволяет рассматривать их в качестве независимых эндофенотипов (рис. 2) [2].

В многоцентровом исследовании с участием 19000 человек Richards et al. изучили 36000 однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP) в 150 генах- кандидатах, отобранных на основе предыдущих исследований. Только для девяти генов (*ESR1*, *LRP4*, *ITGA1*, *LRP5*, *SOST*, *SPP1*, *TNFRSF11A*, *TNFRSF11B* и *TNFSF11*) была продемонстрирована надежная статистически значимая ассоциация с МПКТ шейки бедра или поясничного отдела позвоночника, и еще четыре гена (*SPP1*, *SOST*, *LRP5* и *TNFRSF11A*) были связаны с риском перелома, не зависящим от уровня МПКТ (по крайней мере частично) для генов *SPP1* и *SOST* [3]. Было неоднократно показано, что патогенез остеопороза ассоциирован с генами, регулирующими костное ремоделирование (*RANK*, *RANKL*, *OPG* и др.), генами рецепторов эстрогена (*ESR1*), витамина D (*VDR*) и кальция (*CALCR*) и структурными генами коллагена (*COL1A1*, *COL11A1*), а полногеномный поиск ассоциации (GWAS) позволил открыть более 60 однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP) в генах с неизвестной ролью в биологии костной ткани [18, 19].

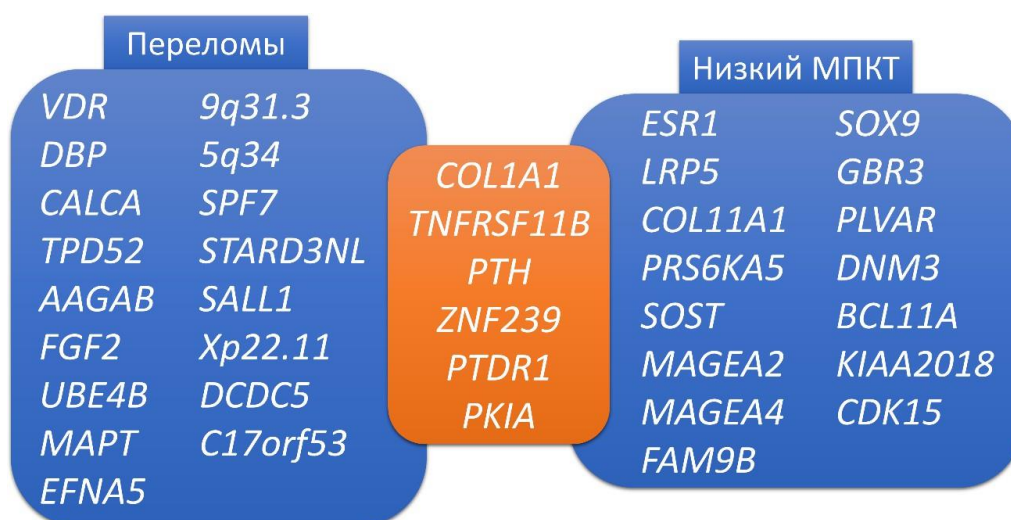


Рисунок 2

Гены, вовлеченные в риск развития остеопороза в целом, переломами и низким уровнем МПКТ у постменопаузальных женщин (Хусаинова и др., 2015)

Научные работы, построенные на модели «случай-контроль» успешно применяются для поиска значимых локусов, ассоциированных с переломами, однако, они имеют существенный недостаток – невозможно гарантировать отсутствие будущих переломов у тех, кто был отнесен к выборке здоровых людей. Таким образом, статистически значимая ассоциация не всегда указывает на связь между полиморфным локусом определенного гена и остеопоротическим переломом и может быть объяснена скорее неравновесием по сцеплению или стратификацией популяции. В значительной степени разрешить эту проблему помогло проведение нескольких GWAS-исследований. Благодаря работе консорциума GEFOS/GENOMOS была установлена значимая ассоциация 21 полиморфного варианта с риском переломов и 68 локусов – с уровнем МПКТ [7]. Основные топ-выводы GWAS-исследований говорят о том, что полиморфные варианты, статистически значимо ассоциированные с ОП как правило локализованы в генах регуляции активности разных биогенных компонентов костной ткани (*LRP4*, *GALNT3*, *DKK1*), минерализации костной ткани

(*MEPE* и *Wnt4*), созревания остеобластов (*CTNNB1*, *DKK1*, *SOST*, *Wnt4*, *LRP5*) и остеокластов (*CTNNB1*, *Jag1*). Кроме того, гены *WNT6*, *Wnt4*, *SOST*, *LRP5*, *DKK1* и *CTNNB1* вовлечены в Wnt/ β -катениновый сигнальный путь. Роль других генов, идентифицированных в GWAS, остается малоизученной и требует дальнейших исследований [16].

Полногеномные исследования ассоциации (GWAS) идентифицировали сотни локусов восприимчивости к остеопорозу. Однако, полиморфные варианты генов и функциональные механизмы эффекты на организм человека в значительной степени не изучены, большинство полиморфных локусов ассоциировано с остеопорозом низким отношением шансов (Odds Ratio) и, в совокупности, большая часть из них вносит небольшой вклад в риск развития данного заболевания. Эпигеномика, транскриптомика и метаболомика могут дать полезный взгляд на патофизиологию остеопороза.

Потеря костной ткани начинается в человеческом организме после тридцати лет. Хотя мужчины тоже могут быть подвержены остеопорозу, но преимущественно это заболевание возникает у женщин старшего возраста, особенно после менопаузы т.к. потеря костной ткани у женщин связана со снижением уровня эстрогена. При потере костной ткани кости становятся слабыми и хрупкими, что увеличивает риск переломов от травмы. У пожилых женщин переломы могут возникнуть даже без падений при совершении обычного подъема с кровати или наклоне туловища. В тяжелый случай это приводит к инвалидности пациентов. Остеопороз классифицируют как первичный и вторичный. Первичный остеопороз наиболее частый остеопороз, встречающийся, как правило, у женщин после менопаузы. Первичный остеопороз встречается в шесть раз чаще у женщин, чем у мужчин. Потеря костной ткани связана со снижением уровня эстрогена у женщин и тестостерона у мужчин [13].

Первичный остеопороз - быстро прогрессирующее заболевание т.к. приводит к быстрой потере внутренней губчатой части кости, называемой трабекулярной костью. В норме трабекулярная костная ткань в большом количестве есть в позвонках и в конечностях, таких как запястье, поэтому при потере трабекулярной кости больше риск переломов позвонков и запястья. Первичный остеопороз Тип 2. Остеопороз второго типа встречается у женщин два раза чаще чем у мужчин. Обычно встречается у людей старше семидесяти лет. Его появление связывают с нарушением всасывания кальция и витамина D или увеличением активности паращитовидных желез. При втором типе остеопороза потеря костной ткани происходит медленно и происходит она как с наружной части кости, так и с внутренней. Так как скорость вымывания костной ткани небольшая, то последствия не столь стремительны как при первом типе. Наиболее частыми переломами при таком виде остеопороза являются переломы бедра [11].

Вторичный остеопороз – это форма остеопороза развивается, когда в организме человека возникают процессы, меняющие обмен костной ткани в сторону уменьшения массы. Процесс костеобразования имеет два направления – образование новой кости и разрушение (резорбция) старой кости. Масса костной ткани зависит от баланса этих процессов (анаболизма и катаболизма). Если продукция кости меньше, чем утилизация костной ткани, то возникает риск остеопороза [21]. Причиной остеопороза может быть нарушение гормонального обмена:

- увеличенная активность паращитовидных желез (гиперпаратиреозидизм);
- увеличенная активность щитовидной железы;
- диабет;
- гиперкортицизм, как следствие хронических заболеваний или при длительном приеме кортикостероидов.

Другие причины вторичного остеопороза:

- талассемия;
- миеломная болезнь;
- лейкемия (лейкоз);
- метастатическое поражение костной ткани.

Результат и обсуждение

Наиболее частыми симптомами остеопороза являются компрессионные переломы позвонков и переломы бедра. Компрессионные переломы позвонков могут быть причиной болей в спине, но через некоторое время боли в спине самопроизвольно исчезают. Если же переломы позвонков повторяются, то боли могут носить постоянный характер. В тяжелых случаях остеопороза компрессионные переломы возникают даже при наклоне туловища вперед (в основном у пожилых женщин). Такие переломы вызывают выраженный наклон позвоночника вперед (кифоз). При появлении болевых

ощущений в спине, особенно пожилым женщинам, необходимо обязательно проконсультироваться для возможно раннего назначения лечения и профилактики остеопороза.

Генетические факторы остеопороза при суставном синдроме. Молекулярные эффекты генетических вариантов, расположенных в кодирующих областях генома человека, легко поддаются изучению, однако, большинство однонуклеотидных полиморфных локусов, ассоциированные с восприимчивостью к остеопорозу (ОП), локализованы в некодирующих или межгенных областях и их роль в патогенезе данного заболевания не изучена в полной мере. Использование биохимических маркеров в диагностике и мониторинге терапии остеопороза не позволяют разработать подходы к ранней диагностике заболевания до возникновения перелома. Возникают значительные проблемы интерпретации результатов исследований для применения в клинической медицине. Однако объединение многопрофильных данных, таких как полногеномное исследование ассоциаций (GWAS), изменение паттернов биогенных элементов костного ремоделирования, каталитической активности ряда ферментов и экспрессии белков позволило значительно расширить понимание ключевых звеньев патогенеза заболевания.

Костная ткань – это твердая форма соединительной ткани с гетерогенной динамической структурой. Ее состав образуют 2 основные компоненты: клетки (остеоциты, остеопрогениторы, остеобласты и остеокласты) и плотное межклеточное вещество, состоящее из минерализованного матрикса, включающего как органические (90-95%; коллаген и др.), так и неорганические компоненты (5-10%; кальций и др.). Fei-Yan D. совместно с коллегами в 2008 году предприняли попытку каталогизации белков, участвующих в патогенезе остеопороза – белковых маркеров, применяемых для диагностики переломов. Материалом исследования был выбран протеом циркулирующих моноцитов у китайских женщин в менопаузе, в котором было выявлено более 40 дифференциально экспрессируемых белков, значимо ассоциированных с уровнем МПКТ [15]. Из них 23 белка выполняют функцию аффинного связывания, а 20 – катализа. К примеру, два белка способны связываться с нуклеиновыми кислотами, это альфа-энолаза ENO1 и вспомогательный фактор малой ядерной РНК U2AF1 и могут потенциально участвовать в регуляции экспрессии генов. Кроме того, шесть белков оказались высокоафинны к нуклеотидам, среди них U2AF1, гидролазфермент RAB7B, играющий роль в биосинтезе и расщеплении белков, альфа-1В тубулин TUBA1B и альфа-6 тубулин TUBA6 (основные компоненты микротрубочек), субъединица альфа гуанин- нуклеотид-связывающего белка CTG1). Еще для девяти белков определена ионно-связывающая активность (для Ca^{2+} – PLEK (плейкстрин), GSN (актин- деполимеризующий фактор), GPD2 (глицерин-3-фосфатдегидрогеназа 2), аннексин A2 ANXA2, Mn^{2+} – супероксиддисмутаза 2 SOD2; для Zn^{2+} – U2AF1; для Mg^{2+} – пируваткиназа M2 PKM2, ENO1), несколько белков обладают активностью связывания с другими биологически активными белками (WD повтор белок, содержащий 1 WDR1, винкулин VCL, талин-1-белок TLN1, GSN, ANXA2, тропомиозин альфа-4 TPM4, циклаза-ассоциированный протеин CAP1, дегликаза DJ-1 PARK7, тиоредоксин-зависимая пероксидаза PRDX3, гамма-актин ACTG1, альфа-цепь фибриногена FGA, U2AF1 и PKM2), семь белков обладают оксидоредуктазной активностью (GPD2, изоцитратдегидрогеназа IDH2, тиоредоксин-зависимая пероксидаза PRDX3, белковая дисульфид- изомераза P4HB, SOD2, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа GAPDH и VCL) и один белок с активностью ингибитора ферментов (ANXA2) в независимых протеомных исследованиях для белков ANXA2 (аннексин 2) и GSN (актин- деполимеризующий фактор) была подтверждена роль в патогенезе остеопороза. [20]. Установлено, что повышенный уровень белка ANXA2 служит биомаркером риска ОП и предсказывает риск остеопоротических переломов у китайцев старше 65 лет. С использованием вестерн-блоттинга было идентифицировано пять белков: супрессорный белок 1 Ras (RSU1), гельсолин (актин-деполимеризующий фактор; GSN), марганец-содержащая супероксиддисмутаза (SOD2), глутатионпероксидаза 1 (GPX1) и β -субъединица пролил-4-гидроксилаза (P4HB). Как оказалось, эти белки могут влиять на трансэндотелиальную миграцию моноцитов, а также на дифференцировку и функции остеокластов, тем самым внося вклад в дифференциальный остеокластогенез и, в итоге, приводя к изменению уровня МПКТ. Одно из омиксных исследований на основе объединенных данных на уровне транскриптомы и протеомы подтвердило роль гена SOD2 (супероксиддисмутазы) в восприимчивости к остеопорозу в китайских популяциях [21]. Некоторые плазменные или сывороточные диагностические белки были идентифицированы в проспективных исследованиях. Так, повышенный уровень склеростина (кодируемый геном SOST) в сыворотке крови увеличивает риск перелома шейки бедра [22]. Антитела к склеростину – ромосозумаб (Evenity), одобрен FDA в качестве нового препарата для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов [17, 20].

Систематический анализ эпигенетических регуляторных элементов известных локусов риска остеопороза, идентифицированных в GWAS, позволяет идентифицировать общие регуляторные элементы и предсказывать новые гены, связанные с ОП [23]. Исследование трехмерных взаимодействий хроматина выявило новый регуляторный механизм, с помощью которого функциональные варианты одних генов могут регулировать экспрессию других отдаленных генов [24]. Например, анализ человеческих остеобластов и остеоцитов показал, что большая часть генов, которые взаимодействуют с GWAS-ассоциированными SNP, синтезируют сигнальные молекулы остеоцитов.

Высокотехнологичные омиксные исследования, основанные на полногеномном анализе ассоциаций (GWAS), изучении метаболитов, экспрессии генов и метилирования ДНК, открывают захватывающие возможности для будущих открытий в исследованиях остеопороза, особенно с появлением первых биоинформатических инструментов, таких как менделевская рандомизация. Целевой анализ маркеров с последующим анализом сети их взаимодействий, а также анализ функциональных аннотаций позволил выявить наиболее обогащенные сигнальные пути с рядом биогенных соединений, регуляторных микроРНК, однонуклеотидных полиморфных вариантов и транскрипционных факторов, которые наиболее значимо ассоциированы с остеопорозом. Основной проблемой все еще остается небольшая воспроизводимость результатов, особенно в разных странах, что отчасти объясняется отсутствием стандартизованных подходов обработки данных, разным уровнем статистической мощности исследований, а также особенностями генофонда различных популяций мира.

Заключение

Таким образом, несмотря на существование методов диагностики и профилактики остеопороза, данные ряда исследований и мониторингирования числа переломов по всему миру указывают на то, что этого недостаточно для снижения частоты случаев переломов. Все больше исследований посвящается изучению молекулярно-генетической архитектуры данного заболевания и разработке прогностических моделей, основанных на клинических, генетических и эпигенетических факторах, которые позволили бы прогнозировать риск переломов в целом и отдельных локализаций с учетом специфики генофонда популяции различных регионов мира.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Бадалов, Н. Г. Роль немедикаментозных методов в комплексе мероприятий по профилактике и лечению остеопороза (обзор литературы) / Н. Г. Бадалов, А. Л. Кончугова, Т. В. Марченкова, Л. А. Персиянова-Дуброва, Е. Ю. Мартынова // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10. – № 3. – С. 62-68.
2. Хусаинова, Р. И. Генетика остеопороза / Р. И. Хусаинова, Э. К. Хуснутдинова. – Уфа: Гилем, 2015. – 392 с.
3. Таирова Зарангис Камолидиновна, Шодикулова Гуландом Зикрияевна, Шоназарова Нодира Худойбердиевна Частота Сопутствующих Заболеваний У Больных Ревматоидным Артритом // JCRR. 2022. №4.
4. Wright, N. C. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine /N. C. Wright, A. C. Looker, K. G. Saag et al. // Journal of Bone and Mineral Research. – 2014. – V. 29. – № 11. – P. 2520-2526.
5. Osterhoff, G. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis/G. Osterhoff, E. F. Morgan, S. J. Shefelbine et al. // Injury. – 2016;4(7):S11- S20.
6. Looker, A. C. Trends in osteoporosis and low bone mass in older US adults, 2005- 2006 through 2013-2014 / A. C. Looker, N. Sarafrazi Isfahani, B. Fan et al. // Osteoporosis International. – 2017;28(6):1979-1988.
7. Zikriyaeвна S. G., Kamolidinovna T. Z. Stratification of Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis //Telematique. – 2023;22(1):1114-1119.
8. Sozen, T. An overview and management of osteoporosis / T. Sozen, L. Ozisik, N. C. Basaran // European Journal of Rheumatology. – 2017;4(1):46-56.
9. Ghayor, C. Epigenetic regulation of bone remodeling and its impacts in osteoporosis / C. Ghayor, F. E. Weber // International Journal of Molecular Sciences. – 2016;5(60): 1446.
10. Panday, K. Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies / K. Panday, A. Gona, M. B. Humphrey // Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. – 2014;5(6):185-202.

Поступила 20.10.2024