

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Связь редких вариантов генов, ассоциированных с низкой костной массой и дислипидемиями, с сочетанием атеросклероза и остеопенического синдрома у женщин

Скрипникова И. А., Мягкова М. А.*¹, Колчина М. А., Косматова О. В., Выгодин В. А.,
Киселева А. В., Покровская М. С., Мешков А. Н., Драпкина О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Изучить ассоциации редких вариантов генов моногенных заболеваний, сопровождающихся низкой минеральной плотностью кости (МПК) и дислипидемиями, с сочетанными изменениями сосудистой стенки и костной ткани у женщин.

Материал и методы. Включены 308 женщин в пери- и постменопаузе в возрасте от 45 до 82 лет, обследованных амбулаторно в рамках одномоментного (2018-2020 гг.) и проспективного (базовый визит — 2012-2014 гг., повторный — через 10 лет) исследований. Проводились оценка сердечно-сосудистого риска (SCORE) и 10-летнего риска переломов (FRAX), дуплексное сканирование сонных артерий для регистрации атеросклеротических бляшек (АСБ), мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий для оценки кальциевого индекса (КИ) Агатстона, измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, молекулярно-генетическое исследование с помощью таргетного секвенирования. Отобраны редкие варианты генов, связанных с моногенными заболеваниями с низкой МПК (*BMP1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *ALPL*, *ENPP1*, *SLC34A1*, *LRP5*, *WNT1*, *FBN1*, *TGFB2*, *LMNA*, *NOTCH2*, *PLS3*) и с моногенными дислипидемиями и атеросклерозом (AC) (*LDLR*, *APOE*), которые объединены и суммированы по принципу входления в генные сети (E-ECM, E-MIN, E-WNT, E-TGFB, E-OTHER, E-ALL, E-ATHER).

Результаты. Низкая костная масса выявлена у 70,4% женщин, ее сочетания с признаками доклинического АС — наличие АСБ и/или КИ Агатстона ≥ 1 ед. — отмечены у 60,8% пациенток. Среди изучаемых генетических факторов чаще встречались варианты генов *SLC34A1* (6,5%), *LDR* (3,3%), *COL1A2* (2,3%), *LRP5* (2,3%) и сумма вариантов из групп генов E-ALL (23,7%) и E-MIN (8,4%). В группе женщин с сочетанием признаков субклинического АС и остеопенического синдрома (наличие АСБ и/или КИ Агатстона ≥ 1 ед. и низкой МПК) значительно чаще регистрировались варианты гена *SLC34A1* (0% vs 7,2%, $p=0,008$) и варианты из трех групп генов E-ALL (9,7% vs 24,8%, $p=0,047$), E-MIN (0% vs 9,2%, $p=0,003$), E-TGFB (0% vs 4,6%, $p=0,033$) в сравнении с группой без этой комбинации признаков. Суммарное бремя редких вариантов во всех генах, связанных с моногенными заболеваниями с низкой МПК (E-ALL), увеличивало шанс выявления сочетанной патологии в 3,2 раза (95% доверительный интервал [1,04-9,07], $p=0,047$). В многофакторном регрессионном анализе (с поправкой на возраст ≥ 55 лет, индекс массы тела < 20 кг/м², толщину комплекса интима-медиа $\geq 0,9$ мм, общий холестерин $\geq 5,0$ ммоль/л, маркер костной резорбции CTx $> 1,008$ нг/мл, SCORE $\geq 1\%$, FRAX $\geq 7\%$ для основных переломов и FRAX $\geq 0,3\%$ для перелома бедра) не была подтверждена самостоятельная роль ни одного из изучаемых генетических интегральных факторов в развитии сочетанной патологии.

Заключение. Выявлена отчетливая тенденция к повышению частоты интегральных генетических факторов, представляющих сумму редких вариантов генов, связанных с моногенными заболеваниями с низкой МПК, у пациентов с сочетанием АС и остеопенического синдрома, которая не достигала статистической значимости, вероятно, из-за недостаточной численности участников или преобладания клинических факторов риска.

Ключевые слова: атеросклероз, атеросклеротические бляшки, кальциевый индекс Агатстона, остеопороз, остеопенический синдром, минеральная плотность костной ткани, варианты генов, моногенные заболевания.



Для цитирования: Скрипникова И. А., Мягкова М. А., Колчина М. А., Косматова О. В., Выгодин В. А., Киселева А. В., Покровская М. С., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Связь редких вариантов генов, ассоциированных с низкой костной массой и дислипидемиями, с сочетанием атеросклероза и остеопенического синдрома у женщин. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(6):521-528. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3272. EDN: NBXSXM

Association of rare gene variants associated with low bone mass and dyslipidemia with the combination of atherosclerosis and osteopenic syndrome in women

Skripnikova I. A., Myagkova M. A.*¹, Kolchina M. A., Kosmatova O. V., Vygodin V. A., Kiseleva A. V., Pokrovskaya, M. S., Meshkov A. N., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study the associations of rare gene variants involved in monogenic diseases presenting with low bone mineral density (BMD) and dyslipidemia, with combined vascular wall and bone tissue changes in women.

Material and methods. The study included 308 peri- and postmenopausal women aged 45 to 82 years, examined on an outpatient basis as part of cross-sectional (2018-2020) and prospective (baseline visit — 2012-2014, repeat — after 10 years) studies. Cardiovascular risk (SCORE) and fracture risk (FRAX) assessment, carotid ultrasound with atherosclerotic plaques (ASP) registration, multispiral computed tomography of the coronary arteries to assess the Agatston calcium index (ACI), measurement of BMD by dual-energy X-ray absorptiometry, molecular genetic examination using targeted sequencing were performed. Rare gene variants associated with monogenic diseases with low BMD (*BMP1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *ALPL*, *ENPP1*, *SLC34A1*, *LRP5*, *WNT1*, *FBN1*, *TGFB2*, *LMNA*, *NOTCH2*, *PLS3*) and with monogenic dyslipidemia and atherosclerosis (AS) (*LDLR*, *APOE*), were selected, which are combined and summarized according to the principle of entry into the gene's networks (E-ECM, E-MIN, E-WNT, E-TGFB, E-OTHER, E-ALL, E-ATHER).

Results. Low bone mass was detected in 70.4% of women, and its combinations with signs of subclinical AS — the presence of ASP and/or ACI ≥ 1 unit — were noted in 60.8% of patients. Among the studied genetic factors, variants of the genes *SLC34A1* (6.5%), *LDLR* (3.3%), *COL1A2* (2.3%), *LRP5* (2.3%) and the sum of variants from the groups of genes E-ALL (23.7%) and E-MIN (8.4%) were more common. In the group of women with a combination of signs of subclinical AS and osteopenic syndrome (presence of ASP and/or ACI ≥ 1 unit and low BMD) variants of the *SLC34A1* gene (0% vs 7.2%, $p=0.008$) and variants from three groups of genes E-ALL (9.7% vs 24.8%, $p=0.047$), E-MIN (0% vs 9.2%, $p=0.003$), E-TGFB (0% vs 4.6%, $p=0.033$) were significantly more frequent compared to the group without this combination of signs. The total burden of rare variants in all genes associated with monogenic diseases with low BMD (E-ALL) increased the chance of detecting a combined pathology by 3.2 times (95%CI [1.04-9.07], $p=0.047$). In multivariate regression analysis (adjusted for age ≥ 55 years, body mass index $<20 \text{ kg/m}^2$, intima-media complex thickness $\geq 0.9 \text{ mm}$, total cholesterol $\geq 5.0 \text{ mmol/L}$, bone resorption marker CTx $>1,008 \text{ ng/ml}$, SCORE $\geq 1\%$, FRAX $\geq 7\%$ for the main fractures and FRAX $\geq 0.3\%$ for hip fracture), the independent role of none of the studied genetic integral factors in the development of combined pathology has not been confirmed.

Conclusion. A clear trend towards an increased frequency of integral genetic factors, representing the sum of rare gene variants associated with monogenic diseases with low BMD was observed in patients with a combination of AS and osteopenic syndrome. This trend did not reach statistical significance, likely due to insufficient sample size or the predominance of clinical risk factors.

Keywords: atherosclerosis, atherosclerotic plaques, Agatston calcium score, osteoporosis, osteopenic syndrome, bone mineral density, gene variants, monogenic diseases.

For citation: Skripnikova I. A., Myagkova M. A., Kolchina M. A., Kosmatova O. V., Vygodin V. A., Kiseleva A. V., Pokrovskaya, M. S., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Association of rare gene variants associated with low bone mass and dyslipidemia with the combination of atherosclerosis and osteopenic syndrome in women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):521-528. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3272. EDN: NBXSXM

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): margarita100690@mail.ru

Received/Поступила: 11.11.2025

Review received/Рецензия получена: 24.11.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Широко распространенные остеопороз (ОП) и атеросклероз (АС) являются хроническими неинфекционными заболеваниями и признаны важными проблемами общественного здравоохранения в мировом масштабе [1]. На сегодняшний день накоплен довольно большой объем научных данных, касающихся общих патогенетических механизмов этих заболеваний. Существует немало доказательств, что в сосудистой стенке и костной ткани происходят связанные метаболические процессы, которые, с одной стороны, приводят к остеопеническому синдрому, а с другой, к атеросклеротическому поражению и кальцификации сосудистой стенки. Для изучения этой связи была сформулирована концепция «костно-сосудистой оси», согласно которой между сосудистой стенкой и костью существует двунаправленный поток клеточных, эндокринных и метаболических сигналов, а нарушение этого взаимодействия при дисметаболических состояниях может приводить к одновременному развитию как сосудистой, так и скелетной патологии [2, 3]. В последние годы ведется активный поиск биологических маркеров, которые бы позволили идентифицировать процессы АС и резорбции костной ткани на ранних стадиях их возникновения, и стратифицировать группы высокого риска осложнений. К общим факторам регуляции атеросклеротического процесса и костного ремоделирования относятся: лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANKL), остеопротегерин, остеокальцин, остеопонтин, склеростин, некоторые цитокины (в частности, интерлейкин 1, 6, 17), фактор некроза опухоли- α , остеонектин, эстрогены, паратгормон, общая щелочная фосфатаза, витамин К, матриксный Gla-протеин и катепсин К [4, 5]. Проспективные

исследования, подтверждающие устойчивую связь между минеральной плотностью кости (МПК) и параметрами сосудистой стенки [6-8], укрепляют предположение об общих молекулярных путях и едином генетическом контроле развития ОП и АС.

Известно, что АС и ОП являются классическими многофакторными, полигенными заболеваниями и развиваются в результате взаимодействия факторов окружающей среды и генов. В последнее десятилетие были выполнены различные исследования генов-кандидатов, контролирующих сочетанную патологию и обсуждались следующие полиморфизмы: рецептора витамина D (VDR), остеопротегерина (OPG), интерлейкина 6 (IL-6), WNT-сигнального пути (WNT16), трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), рецептора липопротеидов низкой плотности (LRP6), аполипопротеина Е (APOE), коллагена 1 типа (COL1A), кальций-чувствительного рецептора (CASR) и рецепторов, вовлеченных в гомеостаз кальция, ароматазы (CYP19A1), трансмембранных белка Клото (klotho) [9]. При проведении полногеномного поиска GWAS (Genome-Wide Association Study) были выделены общие генные локусы, ассоциированные как с ОП, так и АС [10, 11].

Генетическая структура ОП наряду с широко распространенными полиморфизмами, определяющими предрасположенность к первичному ОП, включает и редкие моногенные формы [12]. Современные методы идентификации генетических детерминант комплексных заболеваний демонстрируют максимальную эффективность при анализе крупных, тщательно фенотипированных выборок методом полногеномного поиска ассоциаций GWAS. Однако, для большинства комплексных признаков совокупный вклад идентифицированных генетических локусов

объясняет лишь незначительную часть их наследуемости из-за их низкой статистической мощности для анализа редких аллелей. В соответствии с гипотезой «распространенное заболевание — редкий вариант», именно редкие варианты вносят существенный вклад в наследственную предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям [13]. Хотя исследования, направленные на выявление ассоциаций редких вариантов с комплексными признаками, до настоящего времени остаются менее многочисленными по сравнению с GWAS, для большинства изученных фенотипов в них была продемонстрирована обратная корреляция между частотой аллеля в популяции и величиной его эффекта на признак: чем реже встречается вариант, тем выше его пенетрантность или вклад в фенотипическую изменчивость [13].

Таким образом, цель настоящего исследования — изучить связь редких вариантов генов моногенных заболеваний, сопровождающихся низкой МПК, дислипидемиями и АС, с сочетанной патологией костной и сердечно-сосудистой систем у женщин.

Материал и методы

Настоящее исследование базируется на двух клинических исследованиях: одномоментном и проспективном, выполненных в НМИЦ ТПМ с целью изучения связей между показателями субклинического АС, сосудистой жесткости и МПК. Одномоментное исследование по изучению ассоциаций субклинического АС сонных артерий, кальцификации коронарных артерий с МПК проводилось в 2018-2020 гг. [14]. В нем приняли участие 250 женщин в возрасте от 45 до 69 лет (средний возраст 58 [53; 62] лет) в периодperi- и постменопаузы. Проспективное исследование было инициировано в 2012-1014 гг. (на базовом визите обследовано 107 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте от 45 до 82 лет, средний возраст 54 [51; 60] года), повторный визит состоялся через 10 лет в 2022-2024 гг. (n=93, отклик 87%) [8, 15, 16]. В исследования не включали пациенток с любыми клиническими проявлениями АС, с заболеваниями, вызывающими вторичный ОП, получающих терапию, влияющую на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости, перенесших оперативные вмешательства на позвоночнике и тазобедренных суставах, сопровождающиеся установкой металлоконструкций. Было проведено биобанкирование образцов крови участников обоих клинических исследований.

Оба исследования выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протоколы исследований одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Информированное согласие, в том числе на генетическое тестирование, подписывали в каждом исследовании. Дизайн, протоколы, общеклинические, лабораторно-инстру-

ментальные методы исследования и выполняемые процедуры были подробно описаны в предыдущих публикациях [8, 14-16].

На основании двух клинических исследований сформирована новая электронная база данных, объектом настоящего исследования явились 308 женщин в возрасте от 45 до 82 лет.

Для анализа использовались индивидуальные тематические и амбулаторные карты пациентов, в которых была отражена информация о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ОП, кардиоваскулярном риске и риске переломов, рассчитанных с помощью электронных версий шкал SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким риском ССЗ [17] и FRAX (Fracture risk assessment tool; Российская модель)¹, сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах.

Для изучения ассоциаций генетических факторов с сочетанными изменениями в сосудистой стенке и костной ткани, были оценены следующие показатели: толщина комплекса интима-медиа и атеросклеротические бляшки (АСБ) сонных артерий, кальциевый индекс (КИ) коронарных артерий и МПК. За критерии субклинического АС принимали: наличие хотя бы одной АСБ в сонных артериях, КИ Агатстона ≥ 1 ед. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от наличия или отсутствия перечисленных показателей.

Генетическое исследование выполнено у всех женщин и включало выделение ДНК из образцов цельной крови, хранящихся в биобанке ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Таргетное секвенирование выполнено на секвенаторе Nextseq550 (Illumina, США). Биоинформационический анализ данных проводился с применением специализированных программ: FastQC, Trimmomatic, Bwamem, Samtools, GATK и VEP. При анализе результатов в качестве референсной использовалась последовательность генома человека: Genome Reference Consortium Human Build 38. Для проведения анализа и реализации поставленных задач, из общего списка всех вариантов для каждого пациента проводился отбор редких и низкочастотных вариантов (частота минорного аллеля (MAF) $< 0,001$), приводящих к изменению белок-кодирующей последовательности генов, связанных с моногенными заболеваниями, характеризующимися низкой МПК: BMP1, COL1A1, COL1A2, ALPL, ENPP1, SLC34A1, LRP5, WNT1, FBN1, TGFBR2, LMNA, NOTCH2, PLS3 и редких вариантов генов, связанных с моногенными дислипидемиями и АС: LDLR, APOE. В данную группу вариантов включались миссенс-замены, белок-укорачивающие варианты (преждевременный стоп-кодон, варианты со сдвигом рамки считывания, варианты, влияющие на сайты сплайсинга) и инсерции/делеции без сдвига рамки считывания в экзонах генов.

На основании литературных данных вышеуказанные гены были объединены в несколько генных сетей [18] и определялась сумма редких вариантов генов

¹ FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool). Available at: Frax Calculator | FRAXplus®.

данных генных сетей (интегральный генетический фактор) в каждой подгруппе пациентов:

E-ECM — сумма редких вариантов генов (*BMP1*, *COL1A1*, *COL1A2*) из генной сети, кодирующей внеклеточный матрикс (ECM — extracellular matrix);

E-MIN — сумма редких вариантов генов (*ALPL*, *ENPP1*, *SLC34A1*) из генной сети, связанной с минерализацией костей (MIN — mineralization);

E-WNT — сумма редких вариантов генов (*LRP5*, *WNT1*) из генной сети, связанной с сигнальным путем WNT;

E-TGFB — сумма редких вариантов генов (*FBN1*, *TGFBR2*) из генной сети, связанной с сигнальным путем TGF- β ;

E-OTHER — сумма редких вариантов других генов (*LMNA*, *NOTCH2*, *PLS3*), связанных с низкой МПК;

E-ALL — сумма редких вариантов во всех генах, связанных с моногенными заболеваниями с низкой МПК (*BMP1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *ALPL*, *ENPP1*, *SLC34A1*, *LRP5*, *WNT1*, *FBN1*, *TGFBR2*, *LMNA*, *NOTCH2*, *PLS3*);

E-ATHER — сумма редких вариантов в генах (*LDLR*, *APOE*), связанных с моногенными дислипидемиями и АС.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Для каждой из непрерывных величин, в связи с неправильным распределением признаков, представлены медианы и интерквартильный размах Me [Q25; Q75]. При оценке значимости межгрупповых различий у показателей, измеренных по интервальным шкалам, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента и точного F-критерия Фишера. При оценке вклада генетических факторов в фенотипы было использовано логистическое регрессионное моделирование с расчетом многомерных пошаговых регрессий. При этом вычислялись отношения шансов (odds ratio) и отношение рисков (risk ratio) для показателей, которые отсутствовали в одной из сравниваемых групп, с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток составил 58 [51; 62] лет. Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристики пациенток представлены в табл. 1.

В общей группе снижение костной массы (остеопения/ОП) было выявлено у 220 (71,4%), хотя бы одна АСБ была обнаружена у 181 (58,8%), депозиты кальция в коронарных артериях (КИ Агатсона ≥ 1 ед.) были выявлены у 124 (49,6%) женщин. Среди изучаемых генетических показателей чаще встречались варианты генов *SLC34A1* (6,5%), *LDLR* (3,3%), *COL1A2* (2,3%), *LRP5* (2,3%), *COL1A1* (1,6%), *APOE* (1,6%), *FBN1* (1,3%), суммарная частота вариантов для других генов была <1%. Суммарное бремя вари-

Таблица 1. Общая характеристика группы

Параметр (n=308)	Me [Q25; Q75]
Индекс массы тела, кг/м ²	26,5 [23,5; 29,6]
Наибольшая ТКИМ, мм	0,84 [0,73; 0,89]
Наличие АСБ, %	58
КИ Агатсона, ед. (n=250)	0 [0; 120,5]
Т-критерий L1-L4 (SD)	-1,5 [-2,5; -0,5]
МПК L1-L4, г/см ²	0,90 [0,79; 1,01]
Т-критерий шейки бедра (SD)	-1,2 [-1,7; -0,6]
МПК шейки бедра, г/см ²	0,74 [0,66; 0,81]
Т-критерий ПОБ (SD)	-0,71 [-1,4; 0]
МПК ПОБ, г/см ²	0,85 [0,78; 0,94]
Общий холестерин, ммоль/л	6,1 [5,2; 6,18]
СТх, нг/мл	0,38 [0,19; 0,45]
FRAX основных остеопоротических переломов, %	7,8 [6,6; 10]
FRAX перелома бедра, %	0,5 [0,2; 1,1]
SCORE, %	1,12 [0,6; 2]
АСБ — атеросклеротическая бляшка, КИ — кальциевый индекс, МПК — минеральная плотность кости, ПОБ — проксимальный отдел бедра, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, СТх — C-терминалный телопептид проколлагена 1 типа, FRAX — Fracture Risk Assessment Tool (10-летний абсолютный риск перелома), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation (оценка сердечно-сосудистого риска), Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах]	

антов группы генов E-ALL составило 23,7% и E-MIN — 8,4%, других изучаемых интегральных генетических факторов — <5%.

Для проведения сравнительного анализа изучаемых генетических вариантов в зависимости от состояния костной массы и признаков субклинического АС пациенты были разделены на 4 группы: I — нет АСБ и нет остеопении/ОП, II — есть АСБ и есть остеопения/ОП, III — есть АСБ и нет остеопении/ОП, IV — нет АСБ и есть остеопения/ОП. Аналогично сформированы 4 группы для другого изучаемого показателя доклинического АС — КИ Агатсона ≥ 1 ед.

Сочетания АСБ и КИ Агатсона ≥ 1 ед. со снижением костной массы отмечалось почти у половины пациентов (у 42,8% и 45,8%, соответственно). Не выявлено сочетания низкой МПК и признаков доклинического АС — наличия АСБ или КИ Агатсона ≥ 1 ед. — у 15% и 18,8% женщин, соответственно. У остальных участников суррогатные маркеры заболеваний регистрировались изолированно: наличие только низкой МПК или только признаков доклинического АС (АСБ или КИ ≥ 1 ед.).

В табл. 2 представлены результаты распределения генетических факторов в двух группах в зависимости от наличия и отсутствия сочетания субклинических признаков АС и ОП, достигшие статистической значимости.

В группе пациентов с сочетанием АСБ с низкой костной массой значимо чаще встречались генетические варианты гена *SLC34A1* и суммарное бремя

Таблица 2. Бремя редких вариантов генов и частота клинических факторов в зависимости от наличия и отсутствия сочетания АС и остеопенического синдрома (%)

Генетические варианты	Нет АСБ и нет остеопении/ОП (n=48)	Есть АСБ и есть остеопения/ОП (n=141)	p	Нет КИ ≥1 ед. и нет остеопении/ОП (n=47)	Есть КИ ≥1 ед. и есть остеопения/ОП (n=107)	p
SLC34A1	2,1	8,8	0,04	4,2	8,4	0,32
E-ALL	12,5	26,2	0,03	13,1	25,9	0,06
E-TGFB	0	5,7	0,004	0	1,9	0,12
APOE	4,2	2,1	0,48	0	3,8	0,04
Возраст ≥ 55 лет	37,5	78	0,000	34,1	78,5	0,000
ИМТ < 20 кг/м ²	0	3,6	0,02	3,2	0	0,14
ТКИМ ≥ 0,9 мм	27,1	70,9	0,000	27,6	79,4	0,000
ОХС ≥ 5,0 ммол/л	66,6	91,4	0,000	72,3	88,8	0,01
СТх > 1,008 нг/мл	2,2	13,4	0,03	2,0	9,7	0,04

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИМТ — индекс массы тела, КИ — кальциевый индекс, ОП — остеопороз, ОХС — общий холестерин, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, СТх — С-терминальный телопептид проколлагена 1 типа, p — статистическая значимость различий

вариантов из групп генов E-ALL, E-TGFB в сравнении с группой без этой комбинации признаков. При сочетании КИ Агатстона ≥ 1 ед. и низкой МПК чаще регистрировались варианты гена APOE и суммарное бремя вариантов группы генов E-ALL в сравнении с группой без сочетания указанных признаков, однако для показателя E-ALL значимость различий определялась на уровне тенденций (p=0,06).

Для всех остальных вариантов отдельных генов и групп генов не было статистически значимых различий в группах с наличием и без АС и остеопенического синдрома (как для АСБ, так и для КИ Агатстона ≥ 1 ед.).

В сравнительном межгрупповом анализе, в котором в качестве доклинического АС принята комби-

нация — наличие АСБ и/или КИ Агатстона ≥ 1 ед., показано, что в группе с этой комбинацией признаков АС и низкой МПК (частота выявления сочетаний 60,8%) только ген SLC34A1 (0% vs 7,2%, p=0,008) и варианты из трех групп генов E-ALL (9,7% vs 24,8%, p=0,047), E-MIN (0% vs 9,2%, p=0,003), E-TGFB (0% vs 4,6%, p=0,033) регистрировались значимо чаще в сравнении с группой без сочетанной патологии. Суммарное бремя вариантов группы генов E-ALL в зависимости от наличия субклинических признаков АС и ОП представлено на рис.

В рамках однофакторного анализа интегральный генетический фактор E-ALL ассоциировался с наличием сочетанной патологии костной ткани и сосудистой стенки и отношение шансов (OR) ее выявления соста-

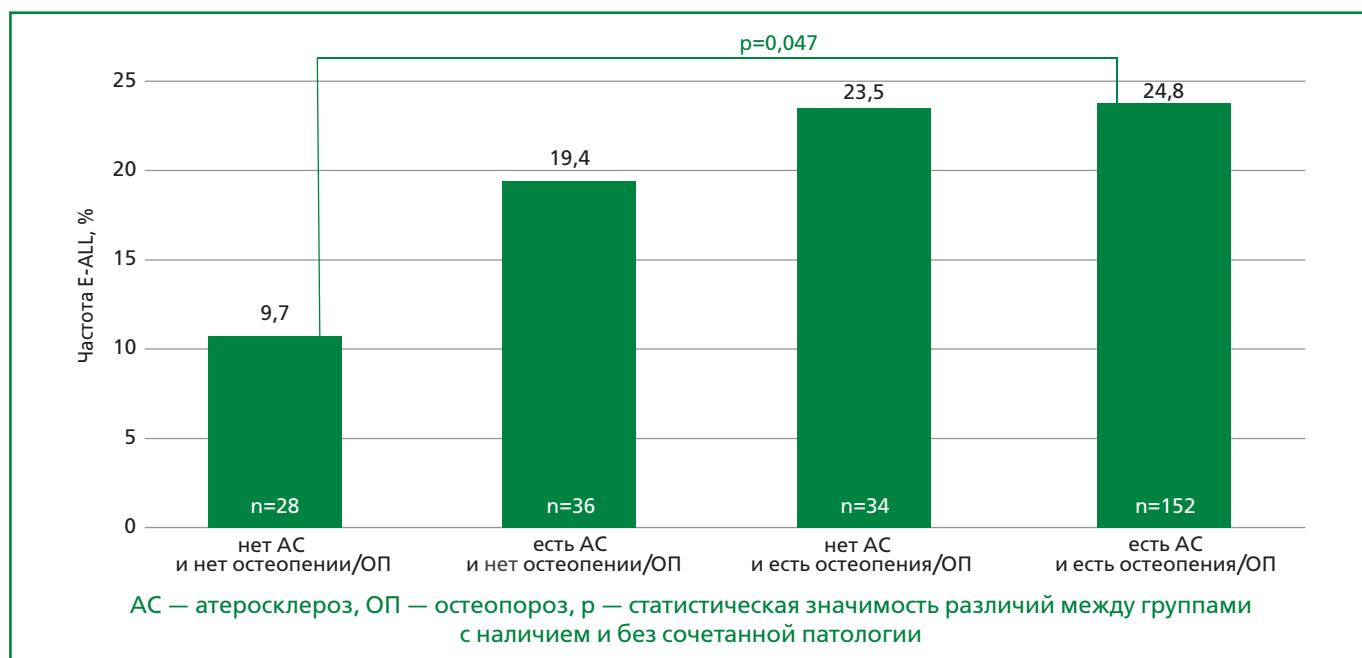


Рисунок. Суммарное бремя вариантов группы генов E-ALL в зависимости от сочетания АС и остеопенического синдрома.

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа, где сочетание доклинических показателей АС и остеопенического синдрома (АСБ и/или КИ Агатстона ≥ 1 ед. и низкая МПК) — зависимая переменная

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	OR	95% ДИ
Модель 1. Объясняющие переменные: E-ALL, E-MIN, E-TGFB, возраст ≥ 55 лет, ИМТ <20 кг/м², ТКИМ $\geq 0,9$ мм, ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л, СTx $>1,008$ нг/мл					
E-ALL	0,44 \pm 0,37	1,37	0,24	1,55	0,74-3,23
E-MIN	0,35 \pm 0,58	0,37	0,54	1,42	0,46-4,44
E-TGFB	0,82 \pm 0,87	0,89	0,35	2,27	0,41-12,55
Возраст ≥ 55 лет	1,47 \pm 0,30	23,56	0,0001	4,33	2,40-7,84
ТКИМ $\geq 0,9$ мм	1,40 \pm 0,31	20,23	0,0001	4,05	2,20-7,45
ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л	1,11 \pm 0,42	6,87	0,009	3,02	1,32-6,91
Модель 2. Объясняющие переменные: E-ALL, E-MIN, E-TGFB, возраст ≥ 55 лет, SCORE $\geq 1\%$, FRAX основных ОПП $\geq 7\%$, FRAX перелома бедра $\geq 0,3\%$					
E-ALL	0,39 \pm 0,37	1,13	0,28	1,48	0,72-3,05
E-MIN	0,17 \pm 0,59	0,08	0,78	1,18	0,37-3,79
E-TGFB	1,22 \pm 0,87	1,95	0,16	3,37	0,61-18,55
Возраст ≥ 55 лет	1,44 \pm 0,30	22,82	0,0001	4,20	2,31-7,57
FRAX основных ОПП $\geq 7\%$	2,03 \pm 1,10	3,37	0,04	7,61	1,00-66,41
FRAX перелома бедра $\geq 0,3\%$	2,15 \pm 1,09	3,88	0,03	8,55	1,01-72,29

ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОПП — остеопоротические переломы, ОХС — общий холестерин, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, СTx — С-терминальный телопептид проколлагена 1 типа, β — коэффициент регрессии, OR — odds ratio (отношение шансов), p — статистическая значимость, SE — стандартная ошибка

вило 3,2 (95% ДИ [1,04-9,07], p=0,047). Поскольку ген *SLC34A1* и интегральные генетические факторы E-MIN и E-TGFB не были выявлены у пациентов без сочетания субклинических проявлений АС и остеопенического синдрома, рассчитывалось отношение рисков (RR) и для *SLC34A1* составило 1,2 (95% ДИ [1,12-1,28], p=0,008), для E-MIN — 1,2 (95% ДИ [1,12-1,29], p=0,003), для E-TGFB — 1,2 (95% ДИ [1,12-1,27], p=0,033).

В моделях многофакторного логистического регрессионного анализа, где прогнозируемым признаком было сочетание доклинических маркеров АС и ОП (АСБ и/или КИ Агатстона ≥ 1 ед. и остеопении/ОП), а предикторами — варианты из трех групп генов E-ALL или E-MIN или E-TGFB, наряду с возрастом ≥ 55 лет, низкой массой тела (индекс массы тела <20 кг/м²), повышенной толщиной комплекса интима-медиа ($\geq 0,9$ мм), повышенными общим холестерином ($\geq 5,0$ ммоль/л) и маркером костной резорбции СTx ($>1,008$ нг/мл), кардиоваскулярным риском по SCORE $\geq 1\%$, риском переломов по FRAX для основных остеопоротических переломов $\geq 7\%$ и для перелома бедра $\geq 0,3\%$, не была подтверждена независимая ассоциация ни одного из изучаемых интегральных генетических факторов с сочетанием АС и остеопенического синдрома. Значимыми предикторами сочетанной патологии во всех проверяемых моделях являлись клинические факторы: возраст, повышенная толщина комплекса интима-медиа, повышенный холестерин и риск переломов по FRAX (табл. 3).

Обсуждение

Вклад генетических факторов в развитие возраст-ассоциированных хронических заболеваний, таких, как ОП и ССЗ, важен, так как имеет потенциальное значение для их прогнозирования, течения и терапии. Поскольку ОП и АС являются сложными многофакторными заболеваниями, проведенные на сегодняшний день исследования генов-кандидатов и полногеномные ассоциативные исследования дают неоднозначные и, порой, противоречивые результаты, несмотря на достаточно хорошую воспроизводимость последних [19]. Имеются данные о феномене «потерянной наследуемости» [13], согласно которому частые генетические варианты, выявленные в исследованиях геномных ассоциаций GWAS, определяют небольшую долю наследуемости мультифакториальных заболеваний. Одна из теорий, объясняющих этот феномен — «модель редких аллелей», предполагает, что большая часть генетической основы распространенных сложных фенотипов определяется редкими вариантами с частотой минорного аллеля (MAF) $<1\%$, но обладающими относительно высокой пенетрантностью [13, 20]. В проведенном исследовании впервые оценивалась связь редких генетических вариантов с развитием сочетанной патологии ОП и АС, базируясь на изучении генов, связанных с моногенными заболеваниями, приводящими к снижению МПК, развитию дислипидемии и субклинического АС. Для этого из литературных источников были отобраны гены, связанные с моногенными заболеваниями, характеризующимися низкой МПК: *BMP1*, *COL1A1*,

COL1A2, ALPL, ENPP1, SLC34A1, LRP5, WNT1, FBN1, TGFB2, LMNA, NOTCH2, PLS3, моногенными дислипидемиями и АС: *LDLR, APOE*. В когорте женщин в пери- и постменопаузе остеопения/ОП встречались у двух третей, а сочетание низкой МПК и субклинического АС зарегистрировано почти у половины пациентов. В общей группе из изучаемых генетических показателей чаще встречались *SLC34A1* — ген, отвечающий за перенос фосфатов через мембранны клеток почек и обеспечивающий фосфатный гомеостаз (6,5%), *LDLR* — ген рецептора холестерина липопротеидов низкой плотности (3,3%), *COL1A2* — ген, кодирующий альфа 2 цепь белка коллагена 1 типа (2,3%), *LRP5* — ген, контролирующий передачу сигналов по WNT/b-катаниновому пути (2,3%). В связи с относительной малочисленностью вариантов в изучаемых генах для усиления статистической мощности варианты генов были объединены и суммированы по принципу вхождения в генные сети, среди которых суммарное бремя вариантов из групп генов E-ALL и E-MIN составило 23,7% и 8,4% соответственно, других изучаемых интегральных генетических факторов — <5%. Наша когорта формировалась из пациенток, пришедших на прием к ревматологу или эндокринологу (к специалистам по ОП), и охватывала широкий спектр пациентов с различной тяжестью или отсутствием остеопенического синдрома, параллельно пациентки были обследованы в отношении субклинического АС. Специалисты по орфанным заболеваниям или генетики не участвовали в наборе пациентов. Примечательно, что для других фенотипов опорно-двигательного аппарата при обследовании гетерогенных когорт частота обнаружения мутаций в генах составляла около 20% [21], что согласовывалось с частотой выявления интегрального генетического фактора E-ALL в нашей группе.

В сравнительном межгрупповом анализе пациентов с сочетанием АСБ с низкой костной массой значимо чаще встречались ген *SLC34A1* и интегральные генетические факторы E-ALL, E-TGFB в сравнении с группой без данной комбинации признаков. При сочетании КИ Агатстона ≥ 1 ед. и низкой МПК только ген *APOE* встречался статистически значимо чаще, а показатель E-ALL не достигал статистической значимости ($p=0,06$) в сравнении с группой без сочетания этих признаков. При использовании комбинации АСБ и/или КИ Агатстона ≥ 1 ед. было показано, что сочетание этих признаков АС и низкой МПК значимо ассоциировалось с геном *SLC34A1* и тремя интегральными генетическими факторами E-ALL, E-MIN, E-TGFB.

При оценке вклада генетических и клинических факторов в развитие сочетанной патологии ОП и АС с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа, продемонстрированная отчетливая тенденция в ассоциации выше упомянутого гена *SLC34A1* и интегральных генетических факторов E-ALL, E-MIN, E-TGFB с сочетанной патологией не была подтверждена, возможно из-за детерми-

нации МПК и показателей субклинического АС другими генами или их совокупностями, или доминирования клинических факторов, таких как: возраст ≥ 55 лет, повышенная толщина комплекса интима-медиа, повышенный общий холестерин и риск переломов по FRAX над генетическими, или относительно небольшого числа пациентов, включенных в исследование.

Поскольку в выявлении распространенных неинфекционных заболеваний основную роль играет оценка вероятности развития заболевания, то для прогнозирования абсолютного сердечно-сосудистого риска или риска переломов были разработаны специальные шкалы или электронные калькуляторы SCORE или FRAX, основанные на валидированных клинических факторах риска, но они не учитывают персональные генетические данные и их можно использовать только у лиц после 40 лет. В последнее время все чаще для оценки предрасположенности к заболеваниям используют шкалы генетического риска (ШГР), основанные на отборе вариантов нуклеотидных последовательностей, относящихся к определенным патологическим процессам. В проведенном нами ранее исследовании были оценены три европейские шкалы, показавшие связь с МПК и остеопоротическими переломами, и продемонстрирована их ассоциация с наличием АСБ и депозитов кальция в коронарных артериях у женщин в пери- и постменопаузе [22]. По-видимому, объединенная информация о большом количестве вариантов нуклеотидных последовательностей, сосредоточенная в ШГР дает больше возможностей для прогнозирования комплексных многофакторных заболеваний и обуславливает большую чувствительность метода ШГР по сравнению с исследованием генов-кандидатов или GWAS. Полученные результаты создают предпосылки для индивидуализации генетических факторов, одновременно ответственных за предрасположенность к развитию ССЗ и ОП, и создание комбинированных ШГР, имеющих важное значение для одновременной оценки риска и профилактики обоих заболеваний.

Ограничением исследования является небольшой объем выборки для молекулярных исследований, что не позволило достичь статистической мощности. Связь между генетическими факторами и сочетанными изменениями сосудистой стенки и костной ткани изучалась только у женщин в пери- и постменопаузе и не оценивалась у молодых женщин и мужчин.

Заключение

Выявлена отчетливая тенденция к повышению частоты интегральных генетических факторов, представляющих сумму редких вариантов генов, связанных с моногенными заболеваниями с низкой МПК, у пациентов с сочетанием АС и остеопенического

синдрома, которая не достигала статистической значимости, вероятно, из-за недостаточной численности участников или преобладания клинических факторов риска. Возможно, создание комбинированных ШГР на основе частых и редких вариантов откроет горизонты для прогнозирования сочетанной патологии и ее своевременной профилактики.

Отношения и Деятельность. Статья выполнена в рамках государственного задания «Разработка комплексной системы оценки общих ранних маркеров и прогностических факторов остеопороза и атеросклероза у женщин».

Relationships and Activities. State assignment "Development of a comprehensive assessment system for common early markers and prognostic factors of osteoporosis and atherosclerosis in women".

References / Литература

- Prabhakaran D, Anand S, Watkins D, et al; Disease Control Priorities-3 Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders Author Group. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd Edition. Lancet. 2018;391(10126):1224-36. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32471-6.
- Shao JS, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(7):1423-30. DOI:10.1161/01.ATV.0000220441.42041.20.
- Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(9):529-43. DOI:10.1038/nrendo.2012.36.
- Galliera E, Locati M, Mantovani A, Corsi MM. Chemokines and bone remodeling. Int J Immunopathol Pharmacol. 2008;21(3):485-91. DOI:10.1177/039463200802100301.
- Qiao JH, Mishra V, Fishbein MC, et al. Multinucleated giant cells in atherosclerotic plaques of human carotid arteries: Identification of osteoclast-like cells and their specific proteins in artery wall. Exp Mol Pathol. 2015;99(3):654-62. DOI:10.1016/j.yexmp.2015.11.010.
- Khan ZA, Janssen I, Mazzarelli JK, et al. Serial Studies in Subclinical Atherosclerosis During Menopausal Transition (from the Study of Women's Health Across the Nation). Am J Cardiol. 2018;122(7):1161-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.06.039.
- Hamada M, Kajita E, Tamaki J, et al. Decreased bone mineral density and osteoporotic fractures are associated with the development of echogenic plaques in the carotid arteries over a 10-year follow-up period: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Maturitas. 2020;131:40-7. DOI:10.1016/j.maturitas.2019.10.010.
- Skripnikova IA, Kosmatova OV, Kolchina MA, et al. Evaluation of the relationship between bone mineral density and parameters of subclinical atherosclerosis in a prospective study of postmenopausal women. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2025;24(6):13-21. (In Russ.) [Скрипникова И.А., Косматова О.В., Колчина М.А. и др. Оценка связи минеральной плотности кости с параметрами субклинического атеросклероза в проспективном исследовании бессимптомных женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(6):13-21]. DOI:10.15829/1728-8800-2025-4438.
- den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LH, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk: a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. Arthritis Res Ther. 2011;13(1):R5. DOI:10.1186/ar3224.
- Yuan J, Tickner J, Mullin BH, et al. Advanced Genetic Approaches in Discovery and Characterization of Genes Involved with Osteoporosis in Mouse and Human. Front Genet. 2019;10:288. DOI:10.3389/fgene.2019.00288.
- Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, Schunkert H. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. Cardiovasc Res. 2018;114(9):1241-57. DOI:10.1093/cvr/cvy084.
- Tobias JH, Karasik D. Editorial: Recent Advances in the Genetics of Osteoporosis. Front Endocrinol. 2021;12:656298. DOI:10.3389/fendo.2021.656298.
- Bomba L, Walter K, Soranzo N. The impact of rare and low-frequency genetic variants in common disease. Genome Biol. 2017;18(1):77. DOI:10.1186/s13059-017-1212-4.
- Skripnikova IA, Kolchina MA, Kosmatova OV, et al. Assessment of Subclinical Manifestations of Atherosclerosis of Coronary and Peripheral Arteries and Bone Strength Parameters in Women. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(6):868-75. (In Russ.) [Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В. и др. Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(6):868-75]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-02.
- Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):51-6. (In Russ.) [Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):51-6]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
- Skripnikova IA, Kosmatova OV, Kolchina MA, et al. Evaluation of changes in bone mass and subclinical atherosclerosis indices in asymptomatic women over a 10-year period. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(12):4246. (In Russ.) [Скрипникова И.А., Косматова О.В., Колчина М.А. и др. Оценка изменений костной массы и показателей субклинического атеросклероза у бессимптомных женщин за 10-летний период. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(12):4246]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4246.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(11):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: Eur Heart J. 2020;41(44):4255. DOI:10.1093/eurheartj/ehz826.
- Oheim R, Tsourdi E, Seefried L, et al. Genetic Diagnostics in Routine Osteological Assessment of Adult Low Bone Mass Disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(7):e3048-57. DOI:10.1210/clinmed/dgac147.
- Marigorta UM, Rodriguez JA, Gibson G, Navarro A. Replicability and prediction: lessons and challenges from GWAS. Trends Genet. 2018;34(7):504-17. DOI:10.1016/j.tig.2018.03.005.
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. Nature. 2009;461(7265):747-53. DOI:10.1038/nature08494.
- Sentchordi-Montane L, Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, et al. High prevalence of variants in skeletal dysplasia associated genes in individuals with short stature and minor skeletal anomalies. Eur J Endocrinol. 2021;185(5):691-705. DOI:10.1530/eje-21-0557.
- Kolchina MA, Skripnikova IA, Meshkov AN, et al. Associations of bone mass and polygenic risk of osteoporosis with indicators of arterial wall condition. Osteoporosis and Bone Diseases. 2022;25(2):21-30. (In Russ.) [Колчина М.А., Скрипникова И.А., Мешков А.Н. и др. Ассоциации костной массы и полигенного риска остеопороза с показателями состояния артериальной стенки. Остеопороз и остеопатии. 2022;25(2):21-30]. DOI:10.14341/osteod12951.

Сведения об Авторах/About the Authors

Скрипникова Ирина Анатольевна [Irina A. Skripnikova]

eLibrary SPIN 1514-0880, ORCID 0000-0002-1763-0725

Мягкова Маргарита Анатольевна [Margarita A. Myagkova]

eLibrary SPIN 6588-8034, ORCID 0000-0003-0897-3811

Колчина Мария Александровна [Maria A. Kolchina]

eLibrary SPIN 7505-3124, ORCID 0000-0002-8164-8946

Косматова Ольга Владимировна [Olga V. Kosmatova]

eLibrary SPIN 5320-1904, ORCID 0000-0001-7036-4756

Выгодин Владимир Анатольевич [Vladimir A. Vygodin]

eLibrary SPIN 3004-9731, ORCID 0000-0003-0615-4548

Киселева Анна Витальевна [Anna V. Kiseleva]

eLibrary SPIN 5041-5222, ORCID 0000-0003-4765-8021

Покровская Мария Сергеевна [Maria S. Pokrovskaya]

eLibrary SPIN 2886-6605, ORCID 0000-0001-6985-7131

Мешков Алексей Николаевич [Alexey N. Meshkov]

eLibrary SPIN 6340-5187, ORCID 0000-0001-5989-6233

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430