

---

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

---

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут  
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція  
на водному транспорті

***ВІСНИК***

***МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ***

Науково-практичний журнал  
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних  
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук  
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)  
Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

**№ 1 (94)**  
(січень - березень)

---

Одеса 2022

---

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор А. І. Гоженко

*О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, В. В. Бубнов, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, Т. П. Опаріна, И. В. Савицький, Е. М. Псядло, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран*

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

*Х. С. Бозов (Болгарія), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харьків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), О. М. Кочет (Київ), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), Ю. Б. Чайковський (Київ)*

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту  
м. Одеса, вул. Канатна, 92  
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63  
e-mail [nymba.od@gmail.com](mailto:nymba.od@gmail.com)  
Наш сайт - [www.medtrans.com.ua](http://www.medtrans.com.ua)

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 23.03.2022 р.. Підписано до друку 28.03.2022 р Формат 70×108/164  
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .  
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999  
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005  
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

УДК 616.71-007.234-056.7-07

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6414050>

О. М. Ігнат'єв, О. І. Панюта, М. І. Турчин, Є. О. Добровольська, Т. В. Волковинська

**ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТОРІВ ОСТЕОПОРОЗУ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Одеський національний медичний університет

ORCID – Ignatiev A.M./Ignatiev O.M. – 0000-0002-7538-2854

ORCID – Paniuta A.I – 0000-0003-4710=8441

**Summary.** Ignatiev A. M., Panyuta A. I., Turchin N. I., Dobrovolskaya E. A., Volkovinskaya T. V. **STUDY OF GENETIC PREDICTORS OF OSTEOPOROSIS AT THE PRESENT STAGE (REVIEW OF LITERATURE).** - E-mail: [profpat@ukr.net](mailto:profpat@ukr.net). - *Odessa National Medical University*. The review is devoted to the problems of using genetic studies to predict the development of osteoporosis, the results of its treatment and prevention. Using the example of a decrease in bone mineral density, the authors demonstrate the fundamental differences between general clinical approaches and the results of genetic studies. It is shown how the underestimation of the polymorphism of the genes regulating the OPG/RANKL/RANK system leads to discrepancies in the results of general clinical studies in patients of different groups. The generally accepted genetic marker of osteoporosis is the RANK (rs3018362) gene polymorphism.

**Key words:** osteoporosis, RANK, gene polymorphism

**Реферат.** Ігнат'єв А. М., Панюта А. І., Турчин Н. І., Добровольська Е. А., Волковинська Т. В. **ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ОСТЕОПОРОЗА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).** - *Одесский национальный медицинский университет*. Обзор посвящен проблемам использования генетических исследований для прогноза развития остеопороза, результатов его лечения и профилактики. На примере снижения минеральной плотности костной ткани авторы демонстрируют принципиальные отличия между общеклиническими подходами и результатами генетических исследований. Показано, как недоучет полиморфизма генов, регулирующих систему OPG/RANKL/RANK, приводит к расхождению результатов общеклинических исследований у пациентов различных групп. Общепринятым генетическим маркером остеопороза является полиморфизм гена RANK (rs3018362).

**Ключевые слова:** остеопороз, RANK, генный полиморфизм

**Реферат.** Ігнат'єв О. М., Панюта О. І., Турчин М. І., Добровольська Є. О., Волковинська Т. В. **ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТОРІВ ОСТЕОПОРОЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).** Огляд присвячено проблемам використання генетичних досліджень у прогнозі розвитку остеопорозу, результатів лікування та профілактики. На прикладі зниження мінеральної щільності кісткової тканини автори демонструють принципові відмінності між загальноклінічними підходами та результатами генетичних досліджень. Продемонстровано, як недостатність поліморфізму генів, що регулюють систему OPG/RANKL/RANK, призводить до розбіжності результатів загальноклінічних досліджень у пацієнтів різних груп. Загальноновизнаним генетичним маркером остеопорозу є поліморфізм гена RANK (RS3018362).

**Ключові слова:** остеопороз, RANK, поліморфізм генів

Використання системи класифікації захворювань за допомогою встановлених категорій дозволяє встановлювати діагноз по спрощеному шляху, який не здатний відобразити всю складність та різноманіття етіо-патогенетичних взаємодій та клінічних проявів, що формують картину захворювання окремого пацієнта. Це створює дві очевидні проблеми:

– різні за обсягами та якістю проведених досліджень клінічні випадки зводяться до єдиного діагнозу;

– схожі діагнози в однотипних пацієнтів неспроможні бути основою визначення прогнозу результатів лікування захворювання [1].

Особливо гостро ці проблеми проявили себе при спробах медичного використання сучасних генетичних та цитологічних досліджень, результати яких, у більшості випадків, не можуть бути співвіднесені до загальноприйнятих класифікацій хвороб. Причиною розбіжності є різниця між підходами під час складання класифікацій та характеристикою даних генетичних досліджень [2].

Як правило, класифікації засновані на ознаках, що мають чітку дискретну природу (*англ.*- Dishotomious trait), що дозволяє за наявності або відсутності ознак/ків (напр., симптом, рівень метаболіту в крові, показник функціональної проби і т. с.), співвіднести клінічний випадок із пунктом класифікації. Разом з цим, на генетичному рівні для більшості хвороб типова не дихотомічна, менделівська, природа, а полігенний, кількісний ефект (*англ.* - Quantitative trait), що визначає прогностичні характеристики ознаки (напр. схильність до психічних захворювань, астми) [3]. Визначення кореляції між полігенними кількісними ефектами та клінікою з розрахунком комбінованої ймовірності прогнозу перебігу хвороби дозволило значно розширити можливості у низці галузей медицини [4, 5].

Для деяких захворювань, насамперед, остеопорозу, співвідношення клінічних симптомів та генетичних ефектів становить особливу складність. Недостатня щільність і недосконала мікроархітектоніка кісткової тканини є головними передумовами розвитку остеопорозу, збільшення крихкості кісток і схильності до переломів. Етіологічні чинники, які ведуть розвитку остеопорозу, різноманітні. Вони включають і генетичну схильність та стан обміну речовин і спосіб життя та вплив несприятливих умов зовнішнього середовища, включаючи шкідливі фактори трудового процесу [власні дані; 6, 7].

Зростаюча тривалість життя і пов'язані з цим проблеми збереження активного способу життя, у тому числі працездатності, сприяють розширенню спектра досліджень з метою якомога раннього прогнозу розвитку клінічно значного ступеня остеопорозу з формуванням довгострокової стратегії профілактики [власні дані; 8, 9].

Однак, у більшості пацієнтів розвиток клінічно значущого остеопорозу у формі низькоінтенсивних переломів є несприятливим прогнозом для працездатності, для дієздатності та якості і тривалості життя. Тобто, до результатів розрахунку комбінованої ймовірності відноситься ще й час розвитку остеопорозу, який необхідно передбачати заздалегідь, для вибору найбільш відповідних методів профілактики та лікування. Цей підхід до вибору генетичних досліджень для прогнозу часу появи ознак захворювання (*англ.* - Censored trait) обмежено можливий для остеопорозу на сучасному етапі у зв'язку з недостатнім часом існування генетичних досліджень. Так, для визначення ризику перелому шийки стегна у пацієнтки у постменопаузі не завжди достатньо знати особливості її генотипу. Бажано знати генотип її матері, вік і характер перелому шийки стегна у матері, якщо така мала місце. Хоча подібний підхід вже використовується в медицині, це швидше результати поодиноких наукових досліджень чи особистої ініціативи, а не рутинна клінічна практика [10, 11].

**Мета.** Розглянути принципи включення до алгоритму обстеження пацієнта з наявністю факторів ризику розвитку остеопорозу сучасних методів дослідження – полімеразної ланцюгової реакції.

### **Обговорення**

Дослідження продемонстрували, що приблизно 70% низькоінтенсивних переломів, асоційованих з остеопорозом, трапляються у пацієнтів з поліморфізмом у ряді генів, які відповідають за обмінні процеси у кістковій тканині. До таких груп генів відносяться:

- регуляція системи OPG/RANKL/RANK;

- регуляція секреції паратгормону;
- регулювання секреції статевих гормонів;
- регулювання секреції інсуліноподібного фактора зростання I;
- регуляція системи соматотропін/ІФР-I [12]

Асоційований зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини поліморфізм може спостерігатися більш ніж у 50 генах даних груп, що теоретично передбачає що кількість варіантів генотипу (більше 300), які призводять до фенотипу остеопорозу, не піддається практичному застосуванню. Однак, при вивченні найбільш типових генетичних поліморфізмів у пацієнтів із сімейним анамнезом остеопорозу та/або низькоінтенсивних переломів кількість значущих генів була скорочена. Подальший аналіз дозволив встановити, що з остеопорозі стегнової кістки найбільша асоціація спостерігається з поліморфізмом гена рецептора активатора NF-kB (RANK), а при остеопорозі хребців з поліморфізмом гена вітамін D - зв'язуючого пептиду (DBP) [13].

Однією ймовірних причин розкиду показників мінеральної щільності кісткової тканини є поліморфізм гена RANK (rs1805034, rs35211496, rs3018362), який впливає на швидкість розвитку та тяжкість клінічних проявів остеопорозу. Відсутність урахування генного поліморфізму при обстеженні порівняно нечисленних груп пацієнтів впливає на отримані результати рівнів RANKL, OPG та їх відношення, притому непередбачуваним чином.

Дослідження, що вивчають вплив генетичного поліморфізму на розвиток остеопорозу, демонструють відому кореляцію між генотипом та ступенем змін щільності кісткової тканини у найбільш типової когорти досліджуваних жінок старшої вікової групи з наявністю захворювань опорно-рухового апарату [17]. Проте, у більшості робіт є очевидні розбіжності у трактуванні результатів генетичних досліджень. Так, наприклад, у дослідженні зв'язку поліморфізму генів та ОП у постменопаузальних мешканок Китаю прямо вказується на невідповідність отриманих результатів даним, які отримані у жінок європеоїдної раси [18].

При цьому, у більшості робіт провідна прогностична роль у розвитку ОП відводиться поліморфізму гена RANK, зокрема, наявності алелі rs3018362. Частина останніх досліджень прямо присвячена дослідженням значення алелі rs3018362 як самостійного предиктора ОП або у поєднанні з іншими генними варіаціями [19, 20].

Походячи з вищесказаного, критерії визначення активності системи OPG/RANKL/RANK виключно по відношенню до рівнів OPG/RANKL у периферичній крові недостатньо інформативні та не застосовні у клінічній медицині. Так, у ретельно відібраних групах схожих за статтю та віком обстежуваних залежно від нозоформи різні дослідники отримують діаметрально протилежні результати відношення OPG/RANKL. В одному дослідженні рівні RANKL у пацієнтів із захворюваннями, що ведуть до остеопенії/остеопорозу, виявляються вищими, ніж у контрольній групі [14]. В іншому дослідженні рівні RANKL у пацієнтів з остеопенією виявляються нижчими, ніж у здорових обстежуваних із групи контролю [15]. У деяких дослідженнях не вдається визначити значущої різниці рівнів RANKL між групами пацієнтів із остеопенією та контролем [16].

Крім системи OPG/RANKL/RANK, зміни спостерігаються в інших регуляторних системах. Так, за результатами власних спостережень авторів тривалий контакт зі шкідливими факторами виробництва (сполуки азотної групи) порушує біосинтез вітаміну D. Виявлено зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та холінестеразою ( $r=0,85$ ;  $p=0,001$ ) та негативний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові і лужною фосфатазою ( $r=-0,74$ ;  $137 p=0,001$ ), що свідчить про єдність механізмів порушення функції печінки і біосинтезу 25(OH)D [21].

Також, у робітниць, що працюють під впливом шкідливих факторів виявлено високу частоту дефіциту віт. Д (91,2 %), що достовірно вище ( $p<0,05$ ) порівняно з жінками у ПМ, які не працюють під впливом шкідливих факторів виробництва. Дефіцит віт. Д та вторинний гіперпаратиреоз сприяють порушенню фосфорно-кальцієвого обміну (гіперкальціємія та гіпофосфатемія), що також залежить від стажу шкідливої роботи (табл.1).

Показники метаболізму кісткової тканини у жінок с постменопаузальною саркопенією

Показники	Жінки, зайняті на шкідливий роботі (455)	Жінки, у пост менопаузі (30)	P
25(OH)D нг/мл	11,91±1,35	34,7±1,32	<0,05
ПТГ нг/мл	49,7±1,52	32,6±1,48	<0,05
Кальцій Ммоль/л	1.31±0.02	1.27±0.02	<0,05
Фосфор Ммоль/л	0.84±0.02	0.98±0.02	<0,05

*p* – достовірність різниці між показниками досліджуваних груп

Залишається відкритим питання щодо генетичних передумов розвитку дефіциту віт. Д, гіперпаратиреозу і порушення фосфорно-кальцієвого обміну у працівниць, зайнятих на шкідливих виробництвах. Що потребує на додаткове визначення поліморфізму генів, регулюючих обмін від. Д у зазначеної категорії працівників.

#### **Висновки**

1. Розбіжність у принципах формування клінічних класифікацій захворювань та трактування генетичних досліджень обмежує можливість адаптації результатів досліджень до умов практичної медицини.

2. Особливістю генетичних досліджень при остеопорозі є необхідність спрогнозувати перебіг захворювання та ризик переломів до розвитку клінічних проявів.

3. Найбільш перспективним напрямом генетичних досліджень на поточному етапі є вивчення поліморфізму гена RANK як самостійного предиктора остеопорозу, так і в поєднанні з іншими генетичними маркерами.

4. Визначення активності системи OPG/RANKL/RANK за біохімічними показниками у периферичній крові недостатньо інформативне і залежить від основного захворювання.

#### **Література/References:**

1. Anthony J. Deo and others A Novel Analytical Framework for Dissecting the Genetic Architecture of Behavioral Symptoms in Neuropsychiatric Disorders/Plos one/March 16, 2010/<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009714>

2. Liu, T., Thalamuthu, A. Identity by descent and association analysis of dichotomous traits based on large pedigrees. BMC Proc 5, S31 (2011). <https://doi.org/10.1186/1753-6561-5-S9-S31>

3. Jian Huang, Yanming Jiang. Genetic Linkage Analysis of a Dichotomous Trait Incorporating a Tightly Linked Quantitative Trait in Affected Sib Pairs/The American journal of human genetics/ 2003 Apr; 72(4): 949–960/ doi: 10.1086/374568

4. Alexander A Morgan, Rong Chen, and Atul J Butte. Likelihood ratios for genome medicine/ Genome Medicine 2010; 2(5): 30/ doi: 10.1186/gm151

5. Toshihide Kitakado and others. An Integrated-Likelihood Method for Estimating Genetic Differentiation Between Populations/ Genetics. 2006 Aug; 173(4): 2073–2082/ doi: 10.1534/genetics.106.055350

6. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Турчин МІ, Прутіян ТЛ. Сучасні методи оцінки та корекції структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи у робітників морегосподарського комплексу. Проблеми остеології. 2016;19(2):37-41 [Ignatiev OM, Yermolenko TO, Turchyn MI, Prutyian TL. Modern methods assessment and correction of structural and functional changes of the musculoskeletal system in workers of the maritime complex. Problems of osteology. 2016; 19 (2): 37-41].

7. Фазулина О.Н. Ассоциации полиморфизмов генов цитокинов и матриксных металлопротеиназ с минеральной плотностью костной ткани у женщин в постменопаузе с сахарным диабетом 2 типа/Сахарный диабет. 2018;21(1):26-33/doi: 10.14341/DM8825 [Fazulina O.N. Associations of cytokine and matrix metalloproteinase gene polymorphisms with

bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes/diabetes mellitus. 2018;21(1):26-33/doi:10.14341/DM8825]

8. Ігнат'єв О.М., Турчин М.І., Прутіян Т.Л., Шанигін А.В. Використання сучасних методів діагностики та лікування у хворих на остеопороз. Інтегративна антропологія. 2016;1(27):31-34 [Ignatiev OM, Turchin MI, Prutiyan TL, Shanigin AV Using modern methods of diagnosis and treatment of patients with osteoporosis. Integrative anthropology. 2016; 1 (27): 31-34].

9. Ігнат'єв О.М., Єрмоленко Т.О., Турчин М.І., Панюта О.І., Прутіян Т.Л. Маркери метаболізму кісткової тканини. Вісник морської медицини. 2020; 2(87):127-48 [Ignatiev OM, Ermolenko TO, Turchin MI, Panyuta OI, Prutiyan TL Markers of bone metabolism. Bulletin of Marine Medicine. 2020; 2 (87): 127-48]

10. Birgit Grosskopf and others. The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women/ BMC Medical Genetics/ 2018; 19: 174/ doi: 10.1186/s12881-018-0684-8

11. Michael P. Epstein, Xihong Lin, and Michael Boehnke A Tobit Variance-Component Method for Linkage Analysis of Censored Trait Data/ American journal of human genetics/ 2003 Mar; 72(3): 611-620/ doi: 10.1086/367924

12. Tianhua Niu, Clifford J.Rosen *The insulin-like growth factor-I gene and osteoporosis: A critical appraisal/ Gene/Volume 361, Pages 38-56/ https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.07.016*

13. Dong-Hai Xiong and others. Robust and Comprehensive Analysis of 20 Osteoporosis Candidate Genes by Very High-Density Single-Nucleotide Polymorphism Screen Among 405 White Nuclear Families Identified Significant Association and Gene-Gene Interaction/ The Journal of Bone and Mineral Research/Volume21, Issue11,Pages 1678-1695/ https://doi.org/10.1359/jbmr.060808

14. S.Fadda and others. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with rheumatoid arthritis and their relation to bone mineral density and disease activity/ The Egyptian Rheumatologist/Volume 37, Issue 1, Pages 1-6/ https://doi.org/10.1016/j.ejr.2014.06.001

15. Saba Abdi and others. Association of Polymorphisms in RANK and RANKL Genes with Osteopenia in Arab Postmenopausal Women/ Disease Markers/ Volume 2020 /Article ID 1285216 / https://doi.org/10.1155/2020/1285216

16. Fawaz Y Azizieh and others. Circulatory Levels of RANKL, OPG, and Oxidative Stress Markers in Postmenopausal Women With Normal or Low Bone Mineral Density/ Biomark Insights. 2019/ 14: 1177271919843825/Published online 2019 Aug 19/ doi: 10.1177/1177271919843825

17. Randa H Mohamed, Rasha H Mohamed, Eman E El-Shahawy Relationship Between RANK and RANKL Gene Polymorphisms with Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients/ Genet Test Mol Biomarkers/2016 May;20(5):249-54/ doi: 10.1089/gtmb.2015.0227

18. Min Shang, Li Lin, Hong Cui Association of genetic polymorphisms of RANK, RANKL and OPG with bone mineral density in Chinese peri- and postmenopausal women/ Clinical Biochemistry/2013 Oct;46(15):1493-501/doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.03.011

19. Leonora Casas-Avila and others High risk of lumbar spine osteoporosis with the RANK rs3018362 polymorphism/ Gynecological Endocrinology/Volume 35, 2019 - Issue 11/ https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1613641

20. Mahdi Kadkhodazadeh and others Receptor activator of nuclear factor kappa-B gene polymorphisms in Iranian periodontitis and peri-implantitis patients/ Journal of Periodontal & Implant Science 44(3):141-6/DOI:10.5051/jpis.2014.44.3.141

21. Ігнат'єв А.М., Ермоленко Т.А., Панюта А.І., Прутіян Т.Л., Турчин Н.І., Добровольська Е.А. Влияние экзогенного аммиака на функциональное состояние печени и уровень витамина D в организме женщин, работающих на химическом производстве. Лабораторная диагностика. Восточная Европа 2018; 7(1):51-60 [Ignatiev A.M., Ermolenko T.A., Panyuta A.I., Prutian T.L., Turchin N.I., Dobrovolskaya E.A. Effect of exogenous ammonia on functional state of the liver and the level of vitamin D in the body of women working in the chemical industry. Laboratory diagnostics. Eastern Europe 2018;7(1):51-60]

Робота надійшла в редакцію 10.03.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування