CC BY 4.0

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Новые молекулярные аспекты патогенеза остеопороза – перспективы ранней диагностики и лечения

Тюрин А.В.[1], Ахиярова К.Э.[1], Ялаев Б.И.[2], Загидуллин Т.С.[1], Хусаинова Р.И.[1,2]

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва
[1]Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; [2]Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Остеопороз (ОП) – широко распространенное заболевание, приводящее к низкотравматическим переломам и являющееся серьезной медицинской и социальной проблемой. Зачастую именно перелом бывает первым клиническим проявлением ОП, длительно протекавшего бессимптомно, что диктует необходимость разработки методов раннего выявления и оценки риска развития этого заболевания. ОП – многофакторное заболевание с выраженным наследственным компонентом, однако, как показывают данные изучения генетических факторов, можно объяснить лишь 15% наследуемости данного признака. В связи с этим фокус исследований смещается в область эпигенетической регуляции, которая контролирует активность генов без изменения первичной структуры ДНК. Одним из наиболее перспективных механизмов эпигенетического управления является метилирование, которому подвергаются как ДНК, так и РНК и гистоны. Особенности этих механизмов и возможности их использования для диагностики и лечения ОП представлены в данном обзоре.

Ключевые слова: *остеопороз; метилирование; экспрессия; ДНК; РНК.*
Контакты: *Карина Эриковна Ахиярова;* ***liciadesu@gmail.com***
Для ссылки: *Тюрин АВ, Ахиярова КЭ, Ялаев БИ, Загидуллин ТС, Хусаинова РИ. Новые молекулярные аспекты патогенеза остеопороза – перспективы ранней диагностики и лечения. Современная ревматология. 2024;18(2):103–110.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-2-103-110*

New molecular aspects of the pathogenesis of osteoporosis – perspectives for early diagnosis and treatment

Tyurin A.V.[1], Akhiyarova K.E.[1], Yalaev B.I.[2], Zagidullin T.S.[1], Khusainova R.I.[1,2]

[1]Bashkir state Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; [2]Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow
[1]3, Lenina Street, Ufa 450008, Russia; [2]11, Dmitriy Ulyanov Street, Moscow 117292, Russia

Osteoporosis (OP) is a common disease leading to low-trauma fractures and is a serious medical and social problem. Often a fracture is the first clinical manifestation of OP that has been asymptomatic for a long time, necessitating the development of methods for early detection and risk assessment of this disease. OP is a multifactorial disease with a strong hereditary component. However, as the data from the study of genetic factors show, only 15% of the heritability of this trait can be explained. In this context, the focus of research is shifting to the area of epigenetic regulation, which controls gene activity without altering the primary structure of the DNA. One of the most promising mechanisms of epigenetic control is methylation, which affects DNA as well as RNA and histones. The characteristics of these mechanisms and the possibilities of their use for the diagnosis and treatment of OP are presented in this review.

Keywords: *osteoporosis; methylation; expression; DNA; RNA.*
Contact: *Karina Erikovna Akhiyarova;* ***liciadesu@gmail.com***
For reference: *Tyurin AV, Akhiyarova KE, Yalaev BI, Zagidullin TS, Khusainova RI. New molecular aspects of the pathogenesis of osteoporosis – perspectives for early diagnosis and treatment. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(2):103–110.*
DOI: *10.14412/1996-7012-2024-2-103-110*

По определению ВОЗ, остеопороз (ОП) – прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и ухудшением микроархитектуры костной ткани с последующим увеличением хрупкости костей и восприимчивости к переломам [1]. Это одна из основных причин переломов у лиц старше 50 лет, приводящих к серьезным последствиям и отягощению течения сопутствующих заболеваний [2]. Целостность костей человека поддерживается за счет ремоделирования – повторяющегося пространственно-временного взаимодействия резорбции и формирования кости [3]. Когда баланс между костеобразованием (остеобластогенез) и резорбцией кости (остеокластогенез) нарушается и отношение резорбции костной ткани к костеобразованию увеличивается, происходит потеря костной массы, которая характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) и дегене-

рацией микроструктуры кости, что способствует возникновению переломов [4, 5].

ОП – полиэтиологическое, многофакторное заболевание. *Первичный ОП* можно разделить на возраст-ассоциированный (сенильный), постменопаузальный и идиопатический. К факторам риска развития первичного ОП относится, в частности, влияние массы тела. Во многих эпидемиологических исследованиях было показано, что низкий индекс массы тела является фактором риска остеопоротических переломов [6]. Наиболее часто встречается постменопаузальный ОП, возникающий в результате избыточного образования остеокластов из-за дефицита эстрогенов [7]. Мужчины составляют примерно 25% больных ОП, и считается, что у них его частота недооценена [8].

Особое место занимает *вторичный ОП*, возникающий у пациентов с эндокринными и ревматическими заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, а также при ряде наследственных болезней. Развитие лекарственно-индуцированного ОП ассоциировано с использованием гормональных (системные глюкокортикоиды, ингибиторы ароматазы, депо-медроксипрогестерон, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, левотироксин), антисекреторных (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов), психотропных (противоэпилептические препараты, антидепрессанты), сахароснижающих (тиазолидиндионы) лекарств, а также ингибиторов кальциневрина, антиретровирусных средств, антикоагулянтов, некоторых химиотерапевтических препаратов, петлевых диуретиков.

Существует множество вариантов лечения заболеваний, связанных с активацией остеокластов. Такие антирезорбтивные препараты, как бисфосфонаты и деносумаб, подавляющие чрезмерный остеокластогенез, оказывают значительный положительный эффект у пациентов с ОП [9]. Однако нельзя игнорировать их ограничения и неблагоприятные реакции [10], что вызывает необходимость разработки новых лекарственных средств для лечения ОП.

Генетические исследования ОП

Генетические исследования ОП начались в 1990-е годы, когда при изучении генов-кандидатов были обнаружены ассоциации между полиморфизмами генов, имеющих отношение к костной ткани и МПК, например генов рецептора витамина D и коллагена типа I [11]. Затем последовал этап исследований семейных случаев заболевания [12]. Ни один из этих подходов не дал исчерпывающей информации о генетической природе ОП [13, 14]. Уровень МПК, который оценивается с помощью двухэнергетической рентгеновской абсобциометрии (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) и используется для диагностики ОП, является высоконаследуемым признаком с уровнем наследуемости (h2) 50–80%. Выбор его в качестве биомаркера привел к идентификации сотен ассоциированных локусов [15]. Близнецовые и семейные исследования также показали, что такие параметры костей, как геометрия (h2 – 30–70%), ультразвуковые характеристики (h2 – 40–50%) [16] и микроархитектура (h2 – 20–80%), оцениваемая при периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения [17], также высоко наследуются.

В 2007 г. были опубликованы первые результаты полногеномного анализа ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS), проводившегося по материалам Фрамингемского исследования. Первоначально они были малоинформативными из-за низкой плотности маркеров (100 000 SNPs) и недостаточной статистической мощности (n=1141) [18]. Благодаря развитию геномных технологий и статистических методов стало ясно, что успех GWAS в значительной степени зависит от размера выборки [19, 20]. Это понимание привело к важным изменениям, определившим успех последующих GWAS, в которых с увеличением размера выборки количество локусов, ассоциированных с МПК, стало резко возрастать. В начале 2008 г. одновременно в двух GWAS было выявлено пять общих однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с изменением МПК в общей популяции. J.B. Richards и соавт. [21] при изучении 8557 лиц идентифицировали два варианта в генах трансмембранного липопротеина низкой плотности (*LRP5*) и остеопротегерина (*TNFRSF11B/OPG*), ассоциированных с МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. По данным J.B.J. van Meurs и соавт. [22], варианты *LRP5* также были связаны с остеопоротическими переломами, что согласуется с результатами крупнейшего исследования генов-кандидатов, проведенного в рамках консорциума GENOMOS. Тогда же U. Styrkarsdottir и соавт. [23] при обследовании 13 786 жителей Исландии идентифицировали в дополнение к *TNFRSF11B* варианты в генах эстрогена (*ESR1*) и белка цинковых пальцев (*ZBTB40*). Эти гены были ассоциированы со снижением МПК и остеопоротическими переломами. Последующая работа этой группы исследователей с расширенным объемом выборки (n=15 375) позволила выявить дополнительные новые однонуклеотидные повторы, картированные вблизи генов члена суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 11a (*TFNRSF11A/RANK*), склеростина (*SOST*), киназы 3, регулирующей аффинность микротрубочек (*MARK3*), и остерикса (*SP7*) [24]. На сегодня более чем в 20 первичных GWAS и метаанализах GWAS обнаружены сотни ассоциаций полиморфных локусов с уровнями МПК. В крупнейшем GWAS проанализирована МПК пяточной кости у 426 824 лиц и определены 1103 независимые ассоциации с локусами в 518 генах, достигшие полногеномного уровня значимости. Но даже анализ такого массива данных объясняет только 20% фенотипической изменчивости [25]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что МПК очень полигенна или даже омнигенна и что бо́льшую часть генетической основы МПК еще предстоит открыть. GWAS идеально подходят для выявления ассоциаций с распространенными однонуклеотидными повторами (частоты минорных аллелей – minor allele frequency, MAF >5%). Следовательно, возможно, редкие нарушения последовательности ДНК с влиянием на фенотип, более характерным для мутаций (MAF <1%), могут объяснить часть «отсутствующей наследственности» [26]. Подтверждением этой гипотезы стало обнаружение в недавних проектах по секвенированию всего генома редких изменений структуры ДНК с большим влиянием на МПК [25, 27, 28].

Роль эпигенетики в развитии ОП

Как и при большинстве многофакторных заболеваний, исследование эпигенетических механизмов возникновения ОП представляет большой интерес. В последние годы благодаря углублению представлений о патологических механизмах ОП в области эпигенетики достигнут значительный прогресс. Эпигенетика выполняет в основном посттранскрипционную регуляторную роль, в том числе в сети био-

логических сигналов. Исследования показали, что эпигенетические механизмы тесно связаны с остеогенной дифференцировкой, остеогенезом, ремоделированием кости и другими процессами, влияющими на костный метаболизм. Аномальная эпигенетическая регуляция может вызвать ряд метаболических заболеваний костей, таких как ОП, и определить новое направление для их лечения. Метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-ассоциированные механизмы приводят к изменчивой экспрессии идентичной генетической информации в зависимости от условий окружающей среды, что обусловливает усиление экспрессии или снижение активности генов [29].

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК оказывает значительное влияние на дифференцировку и деятельность костных клеток [30] и может участвовать в патогенетических механизмах ОП [31]. Метилирование ДНК в целом снижается с возрастом. Первые эпигенетические исследования ОП часто фокусировались на нескольких генах-кандидатах с известной патогенетической функцией в биологии костной ткани. Например, в одном из исследований сравнивались уровни метилирования ДНК в промоторной области склеростина (*SOST*) в образцах костных биоптатов, полученных у женщин с ОП в постменопаузе, и в контрольных образцах здоровых лиц. Промотор *SOST* показал более высокое метилирование ДНК у больных ОП, чем в контрольной группе, что было подтверждено при повторенном исследовании в независимой когорте из 63 женщин в постменопаузе (27 – с ОП и 36 – без ОП) [32].

В 2013 г. в первом широкомасштабном эпигеномном исследовании ассоциаций (Epigenome-Wide Association Studies, EWAS) костей человека выявлен 241 дифференциально метилированный участок, отвечающий за регулирование функциональной активности гена и представляющий собой последовательность нуклеотидов «CG» (CpG-сайт) в образцах трабекулярной ткани головки бедренной кости 27 пациентов с остеопоротическими переломами бедра и 26 пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава [33].

По сравнению со многими другими видами тканей и клеток человека эпигенетическая архитектура первичной костной ткани и клеток человека изучена недостаточно, даже в рамках таких масштабных проектов, как консорциумы ENCODE [34] и NIH Roadmap [35].

Известно, что у пациентов с дефицитом эстрогена специфическое метилирование ДНК изменяет экспрессию генов, связанных с ОП [36]. Тем не менее эпигенетические исследования в области заболеваний костей и опорно-двигательного аппарата имеют ограничения. Многие эпигенетические модификации тканеспецифичны и, следовательно, при поиске эпигенетических характеристик костно-ассоциированного признака наиболее информативно использовать саму кость. Однако этому препятствуют трудности получения костной ткани и соответствующего контрольного материала. Поэтому требуются альтернативные подходы, например исследование периферической крови. Однако, чтобы правильно интерпретировать данные о метилировании, необходимо четкое понимание того, в какой степени костный метилом отражается в крови.

Как было указано выше, ранние эпигенетические исследования ОП часто фокусировались на нескольких генах-кандидатах, имеющих известное значение в биологии костей. Эти исследования выявили прямую корреляцию между концентрацией мРНК гена *SOST* в образцах костей, уровнем склеростина (фактора, тормозящего развитие костей) в крови и толщиной костей. Однако в ряде исследований были получены противоречивые результаты. При сравнении тканей бедренной кости 16 китайских пациентов с ОП и 16 пациентов контрольной группы было выявлено, что уровень экспрессии гена *SOST* при ОП был значительно повышен (мРНК и белок) на фоне легкого гипометилирования этого гена [37]. В другом исследовании анализ иммунопреципитации хроматина показал, что повышенное метилирование промотора *SOST* приводит к нарушению функции трансактивации остерикса (*SP7*), фактора транскрипции 2, связанного с рантом (*RUNX2*), и рецептора эстрогена α (*ERα*). Таким образом, экспрессия *SOST* в сыворотке и костях у пациентов с ОП и переломами была снижена, а уровень метилирования – повышен [38]. Необходимы дополнительные исследования для лучшего понимания связи между изменениями метилирования SOST и ОП. P. Wang и соавт. [39] при изучении влияния метилирования ДНК на экспрессию *OPG/RANKL* обнаружили, что в группе пациентов с остеопоротическими переломами промотор гена *RANKL* демонстрировал гипометилирование, а промотор гена *OPG* – гиперметилирование, что снижало экспрессию и функциональные свойства данного гена.

Некоторые исследования были сосредоточены на связи между ОП и системным (цельная кровь) метилированием ДНК. D. Cheishvili и соавт. [40] изучали признаки метилирования ДНК в образцах цельной крови пациенток с постменопаузальным ОП из когорты канадского многоцентрового исследования ОП (CaMos). Было обнаружено 77 значительно дифференциально метилированных сайтов CpG и среди них только пять генов, которые потенциально могут быть задействованы в биологии кости, в том числе гены члена 2 семейства актин-связывающих белков LIM (*ABLIM2*), циклин-зависимой киназаподобной 5 (*CDKL5*), члена семейства гомологов Ras J (*RHOJ*), запрограммированной клеточной смерти 1 (*PDCD1*) и белка цинковых пальцев 267 (*ZNF267*). При ОП у *ABLIM2*, *CDKL5*, *RHOJ* и *PDCD1* наблюдалось гиперметилирование, а у *ZNF267* – гипометилирование, что указывает на необходимость уточнения функциональной значимости данных генов в метаболизме костной ткани.

Геномная ДНК из цельной крови у лиц азиатско-индийского происхождения использовалась для анализа метилирования CpG в промоторе костного морфогенетического белка 2 (*BMP2*) посредством бисульфит-специфической полимеразной цепной реакции. Авторы сообщили, что ген *BMP2* у пациентов с ОП гиперметилирован, т. е. метилирование ДНК оказывает подавляющее действие на экспрессию *BMP2* при ОП [41]. Однако E. Fernandez-Rebollo и соавт. [42], изучавшие профили полногеномного метилирования ДНК периферической крови пациентов с первичным ОП и лиц контрольной группы, не выявили паттернов метилирования, специфичных для ОП. Результаты различных работ противоречивы, поэтому необходимы дополнительные исследования корреляции между ОП и метилированием ДНК в периферической крови, чтобы понять механизмы, характерные для ОП.

J. Delgado-Calle и соавт. [43] провели EWAS метилирования ДНК с ОП в образцах костной ткани. Образцы костей лиц из истинной контрольной группы были недоступны по этическим причинам, связанным с получением

биоптатов костей здоровых людей. На данный момент самое крупное EWAS с использованием образцов бедренных костей включало 84 женщины в постменопаузе с существенными различиями в уровне МПК; было выявило 63 дифференциально метилированных CpG-сайта, ассоциированных с уровнем МПК [43].

При исследовании человеческих мезенхимальных стволовых клеток, полученных из шейки бедренной кости больных, которым проводилось эндопротезирование тазобедренного сустава по поводу перелома бедра или остеоартрита, обнаружено дифференциальное метилирование в генных путях дифференцировки остеобластов [44]. Однако на дифференциальные признаки метилирования в недавно сломанной костной ткани может влиять сама травма, а не ОП. В другом полногеномном исследовании профиля метилирования ДНК использовалась губчатая кость 5 пациенток с постменопаузальным ОП и 3 здоровых женщин в постменопаузе; было выявлено 13 дифференциально метилированных генов, включая *PLEKHA2*, *PLEKHB1*, *PNPLA7*, *SCD*, *MGST3*, *TSNAX*, *PRKCZ*, *GNA11*, *COL4A1*, *SOX6*, *ACE*, *SYK* и *TGFB3*, вовлеченных в пять сигнальных систем [5].

Таким образом, результаты EWAS метилирования ДНК в костной ткани имеют ограничения вследствие гетерогенности костей, сложности получения истинных контрольных образцов, малочисленности исследуемых выборок и популяционных особенностей генофонда исследуемых образцов.

Из-за трудностей получения образцов костной ткани (биоптатов костей) человека в некоторых EWAS для оценки связи метилирования ДНК с ОП и МПК использовалась цельная кровь. В крупномасштабном EWAS при изучении профиля метилирования ДНК в цельной крови 5515 человек из Европы и Северной Америки с различным уровнем МПК шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника не найдено сильной ассоциации ни в одном из более чем 450 тыс. протестированных сайтов CpG [45]. Отсутствие статистически значимой связи между метилированием ДНК в крови и ОП отмечено и в другом независимом EWAS [45]. В совокупности эти результаты показывают, что закономерности метилирования ДНК в крови могут не отражать эпигеномный статус костных клеток. Возможно, изменения метилирования ДНК не оказывают большого влияния на уровень МПК. Однако внесение поправки на клеточную гетерогенность цельной крови и сортировка по клеткам крови могут улучшить результаты исследования метилирования ДНК при ОП.

P. Ebrahimi и соавт. [46] провели сравнительный анализ метилирования ДНК в сайтах CpG всего генома в парных образцах из трабекулярных костей и периферической крови, собранной у одних и тех же пациенток (12 женщин в возрасте 66–85 лет) в одно и то же время, чтобы оценить соответствие между тканями. Было обнаружено не менее 80% сходства по уровню метилирования ($\Delta\beta$ <0,2) между парными образцами и в общей сложности 28 549 одинаково метилированных сайтов CpG в костях и крови. Таким образом, кровь может отражать костный метилом (совокупный профиль метилирования генома), связанный с регуляцией гомеостаза костей, и является возможным заменителем костной ткани при изучении метилирования ДНК. Это позволяет проводить более масштабные эпигенетические исследования при заболеваниях костей.

Необходимы мощные лонгитюдные исследования, охватывающие широкий диапазон временны*х* точек и включающие оценку метилирования в образцах костей, или по крайней мере EWAS, нацеленные на конкретные типы клеток крови, выполняющих четкую роль в биологии кости, например моноциты, участвующие в остеокластогенезе.

Стоит отметить, что, помимо метилирования ДНК, другие эпигенетические особенности (например, модификация гистонов и структура хроматина высокого порядка) редко изучаются при ОП.

Хотя были проведены обширные генетические и эпигенетические исследования при ОП, сложные биологические процессы, стоящие за этим заболеванием, остаются во многом загадочными. Как уже было указано, такие исследования имеют серьезные ограничения и пока недостаточно данных для объяснения патологических изменений в костях. Комплексный анализ генетических и эпигенетических молекулярных маркеров, выявленных в предыдущих работах, может позволить построить новую модель оценки риска, охватывающую динамическое взаимодействие генетики и окружающей среды, и дополнить ее точными индивидуальными программами, направленными на снижение частоты рецидивов и обеспечение возможности раннего скрининга и эффективной профилактики ОП.

Необходимы экспериментальные исследования с использованием клеточных культур и моделей животных для документирования подробных молекулярных процессов моделирования и ремоделирования кости и функциональных последствий ОП. Сочетание таких фундаментальных исследований и поиск ассоциаций с развитием заболевания будут иметь важное значение для полного понимания роли эпигенетических механизмов в развитии ОП. В то же время, независимо от того, являются ли наблюдаемые эпигенетические метки причиной или следствием, если они будут воспроизведены в различных независимых когортах, то вполне могут стать новыми полезными биомаркерами для оценки развития патологии костей в целом и ОП в частности.

Метилирование РНК

При исследовании эпигенетической модуляции РНК было идентифицировано более 100 типов посттранскрипционных химических модификаций РНК. Будучи доминирующей модификацией РНК, метилирование широко распространено в матричных РНК (мРНК), транспортных РНК (тРНК), рибосомальных РНК (рРНК), некодирующих РНК (нкРНК) и других типах РНК и играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов. Однако многие годы исследования метилирования РНК были в значительной степени ограничены из-за технических сложностей. Современные достижения в области высокопроизводительного скринингового анализа и масс-спектрометрии позволяют оценивать метилирование РНК. Среди различных вариантов метилирования РНК наибольшее внимание привлекают N6-метиладенозин (m6A), 5-метилцитозин (m5C) и N1-метиладенозин (m1A) [47]. РНК передает генетическую информацию ДНК, белкам и участвует в биологических процессах посредством посттранскрипционной модификации РНК [48]. Выявлено более 150 типов модификаций РНК, среди них модификация N6-метиладенозина является наиболее распространенной в клетках млекопитающих и происходит в аденозиновом основании в положении азота-6 мРНК [49]. В отличие от других модификаций генов, модификация m6A динамически обратима. Недавние исследования показали, что метилирование m6A участвует в развитии ОП [50] и остеоартрита [51].

Динамическая модификация m6A важна для многих физиологических процессов. На численность и функцию m6A влияет взаимодействие метилтрансфераз («писателей»), связывающих белков («читателей») и деметилаз («ластиков») [52]. «Писатели» переносят метильную группу в положение N6-аденозина. N-метиладенозин (mA) в основном катализируется комплексом метилтрансферазы m6A, который включает белки WTAP, METTL3 и METTL14. Последний способствует экспрессии TCF1 (T cell factor 1) посредством метилирования мРНК m6A, а TCF1, в свою очередь, увеличивает остеогенную активность за счет повышения уровня белка RUNX2, ключевой молекулы, связанной с формированием кости. В эксперименте TCF1 восстанавливал уровень RUNX2 и остеогенную активность клеток, подавленных ингибированием активности METTL14 [53] (рис. 1).

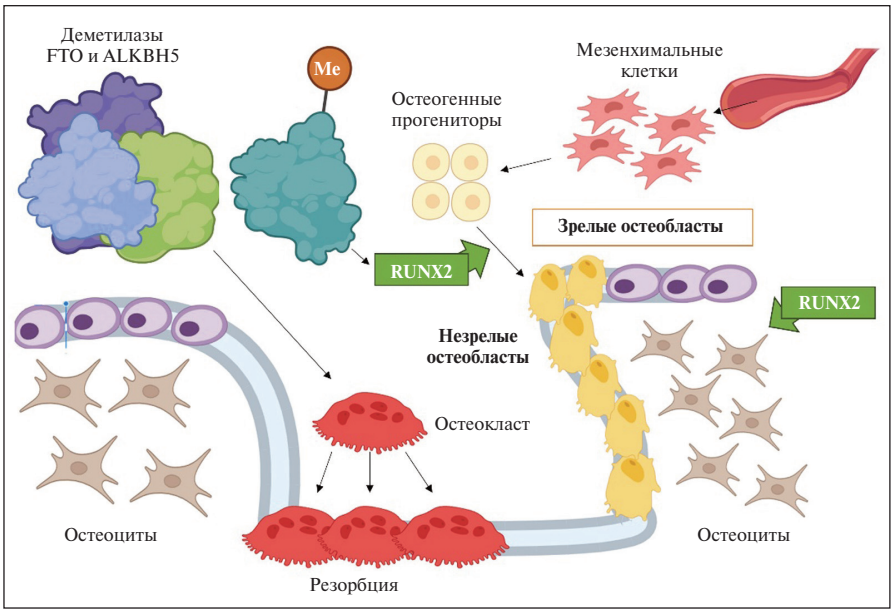

Рис. 1. *Молекулярный механизм действия метилтрансферазного комплекса m6A и деметилаз («ластиков») на регуляцию ремоделирования костной ткани через изменение экспрессии гена фактора транскрипции RUNX2. RUNX2 – регулятор клеточной пролиферации при входе и выходе из клеточного цикла в остеобластах. Здесь и на рис. 2: Me – метилтрансферазы*

Fig. 1. *The molecular mechanism of action of the m6A methyltransferase complex and demethylases ("erasers") in the regulation of bone tissue remodelling through changes in the expression of the RUNX2 transcription factor gene. RUNX2 is a regulator of cell proliferation during cell cycle entry and exit in osteoblasts. Here and in Fig. 2: Me – methyltransferases*

В последнее время обнаруживается все больше других компонентов метилтрансферазного комплекса, таких как KIAA1429 (VIRMA, vir-подобная m6A-метил- трансфераза, ассоциированная), метилтрансферазоподобный белок 16 (METTL16), белок 15 РНК-связывающего мотива (RBM15), RBM15B и цинковый палец CCCH-типа, содержащий 13 (ZC3H13). Эти белки взаимодействуют с комплексом метилтрансферазы, регулируя стабильность и влияя на метилирование мРНК m6A [54]. Однако изучение метилтрансферазы m6A продолжается. «Читатели» модулируют стабильность и трансляцию m6A-модифицированных РНК. Наиболее распространенным типом «читающих» белков m6A является семейство YTH, включающее YTHDF1, YTHDF2, YTHDF3, YTHDC1 и YTHDC2, которые содержат уникальный домен YTH и напрямую связываются с m6A для регуляции нижестоящих мишеней [55]. Потенциальное количество «читателей» велико, и модификации m6A зависят от того, выполняют ли «читатели» биологические функции, что открывает широкое пространство для исследований. Деметилазы («ластики») способны удалять метильную группу m6A с РНК. Существуют две распространенные деметилазы: белок жировой массы и ожирения (FTO) и гомолог 5 alkB (ALKBH5). FTO удаляет метильные группы в позиции m6A в РНК, влияя на физиологическую активность, такую как гликолиз и адипогенез [56]. Снижение активности FTO вызывает заметное увеличение общего уровня m6A-полиаденилированных РНК. ALKBH5 локализуется в ядре и существенно влияет на экспорт мРНК и метаболизм РНК посредством активности деметилирования. У мышей-самцов с дефицитом *Alkbh5* наблюдалась повышенная экспрессия мРНК m6A, которая ухудшает фертильность за счет аберрантного сперматогенеза и апоптоза. В настоящее время лишь немногие белки проявляют активность деметилирования. Функции и механизмы дополнительных деметилаз m6A требуют дальнейшего изучения. В нескольких исследованиях показана важная роль метилирования m6A в регуляции костных клеток, включая мезенхимальные стволовые клетки костного мозга и остеобласты [57] (рис. 2).

Таким образом, метилирование m6A может открыть новый подход к профилактике и лечению ОП. Дисбаланс между остеогенной и адипогенной дифференцировкой мезенхимальных стволовых клеток костного мозга способен влиять на возникновение и развитие ОП [58]. Эти клетки являются общими предшественниками остеобластов и адипоцитов костного мозга и обладают множественным потенциалом дифференцировки, играя важную роль в поддержании нормальной стабильности костей [59]. Стволовые клетки костного мозга могут уменьшать образование костной ткани и накапливать костномозговой жир за счет снижения способности дифференцироваться в остеобласты и повышения способности дифференцироваться в адипоциты, которые впоследствии ведут к развитию ОП [60]. Однако потенциальный механизм, определяющий баланс между их адипогенной и остеогенной дифференцировкой, остается неясным. Накопление данных показало, что модификация m6A влияет на ОП [57]. В частности, метилтрансферазы METTL3 и METTL14 воздействуют на потенциал остеогенной дифференцировки посредством различных механизмов [61].

Метилирование гистонов

Еще одним возможным механизмом регуляции костного метаболизма является метилирование гистонов. Обычно оно происходит по остаткам лизина и аргинина, расположенным на концах гистонов, и тесно коррелирует с инициацией экспрессии генов [62]. Растет количество исследований, позво-

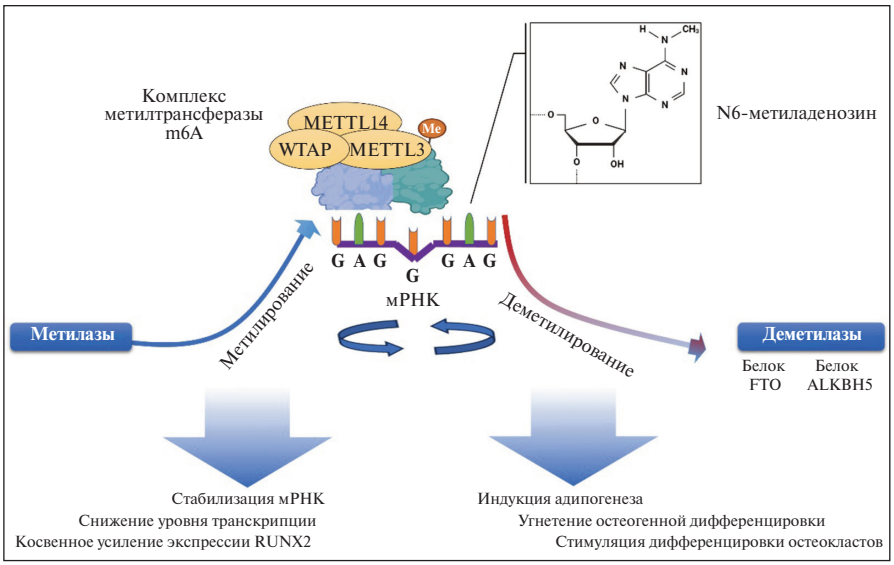

Рис. 2. *Механизм действия модификации m6A в зависимости от статуса метилирования на направленность дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты, остеобласты и остеокласты, а также на регуляцию трансляции мРНК*
Fig. 2. *The mechanism of action of m6A modification depending on the methylation status on the direction of differentiation of mesenchymal stem cells into adipocytes, osteoblasts and osteoclasts and on the regulation of mRNA translation*

ляющих предположить, что метилирование гистонов, которое осуществляется тремя подгруппами трансфераз (SET, PRMT и DOT1), участвует в контроле дифференцировки остеокластов. Было показано, что SETD2 опосредует обогащение своего гена-мишени *H3K36me3*, липополисахарид-связывающего белка, поддерживает хроматин в активном состоянии, активно участвует в инициации и элонгации транскрипции, а также регулирует превращение мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в остеобласты *in vitro* и *in vivo* [63]. Это означает, что SETD2 и его гены-мишени могут быть эффективными мишенями при метаболических заболеваниях костей. Ген *EZH2* кодирует лизин-метилтрансферазу, было установлено, что ингибирование активности *EZH2* контролирует уровень гиперметилирования *H3K27me3*, что, в свою очередь, стимулирует созревание остеобластов и проверено с помощью ингибитора *GSK126* [64]. Ключом к ингибированию остеогенеза *EZH2* является нарушение BMP2-ассоциированного пути, а комбинация ингибитора *EZH2* и *BMP2* стимулирует остеогенную дифференцировку, уменьшая негативные эффекты *BMP2* [65]. Регулятор метилирования гистонов PTIP поддерживает целостность костного мозга и нормальную кроветворную функцию, способствуя дифференцировке остеокластов [66]. Метилтрансфераза H3K79 DOT1L является важным регулятором метилирования гистонов. Во время дифференцировки остеокластов экспрессия DOT1L и уровни метилирования *H3K79* значительно повышались. Ингибирование активности DOT1L в значительной степени способствовало дифференцировке остеокластов, увеличению площади их поверхности и уровня потери костной массы у мышей после овариэктомии. Это свидетельствует о том, что DOT1L – новая мишень для опосредованной дифференцировки остеокластов [67]. Деметилирование гистонов осуществляется деметилазами семейств KDM и JMJD. Недавние исследования показали, что деметилирование гистонов является ключевым фактором в регуляции заболеваний скелета, особенно когда речь идет о дифференцировке остеокластов. Мыши с нокаутом Kdm3C характеризовались более быстрым разрушением альвеолярной кости при экспериментальном пародонтите или обнажении пульпы. Стромальные клетки костного мозга, выделенные у мышей с нокаутом Kdm3C, увеличивали образование остеокластов и потерю Kdm3C. Таким образом, синергетическое применение эпигенетической модуляции и остеосинтетических препаратов может рассматриваться как терапевтическая стратегия для улучшения остеогенеза [68].

Сегодня недостаточно данных о генетических и эпигенетических особенностях формирования риска развития остеопоротических переломов и низкого уровня МПК в популяциях России, обладающих уникальным генофондом, отличающимся от такового популяций Европы и Азии. В настоящее время наиболее активно изучается проблема ОП в когортах из Центральной Европы и Юго-Восточной Азии [69]. Поэтому анализ молекулярно-генетических аспектов ОП в России с учетом особенностей генофонда коренных этносов имеет высокую научную новизну и практическую значимость. Изучение сложных механизмов метилирования ДНК и нкРНК при остеогенезе необходимо для понимания патогенеза заболеваний костей.

Недавно метилирование ДНК стало использоваться в качестве метода лечения рака. Ингибиторы DNMT (DNMTi) обычно классифицируются как нуклеозидные и ненуклеозидные [70]. Азацитидин является своего рода нуклеозидным ингибитором и в низких дозах применяется для лечения миелодиспластического синдрома (МДС) по механизму метилирования. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило препараты азацитидина для лечения МДС [71]. Между тем, зебуларин, еще один ингибитор нуклеозидов, также оказался эффективным при заболеваниях костного мозга [72]. При патологии костей могут использоваться и препараты DNMTi. Хотя такие сообщения малочисленны, ожидается, что изучение и коррекция метилирования ДНК, РНК и гистонов станет многообещающей терапевтической стратегией при заболеваниях костей [73].

Заключение

Таким образом, метилирование как механизм, способный динамически влиять на состояние костной ткани, представляет интерес для разработки способов ранней диагностики и лечения ОП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: a lifecourse approach. *J Bone Miner Res.* 2014 Sep;29(9):1917-25. doi: 10.1002/jbmr.2286.
2. Liu J, Curtis EM, Cooper C, Harvey NC. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest.* 2019 Oct;42(10): 1149-1164. doi: 10.1007/s40618-019-01041-6.
3. Intemann J, De Gorter DJJ, Naylor AJ, et al. Importance of osteocyte-mediated regulation of bone remodelling in inflammatory bone disease. *Swiss Med Wkly.* 2020 Feb 7;150:w20187. doi: 10.4414/smw.2020.20187.
4. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018 May;55(3):308-327. doi: 10.1177/0004563218759371.
5. Zhou Y, Yang L, Wang H, et al. Alterations in DNA methylation profiles in cancellous bone of postmenopausal women with osteoporosis. *FEBS Open Bio.* 2020 Aug;10(8):1516-1531. doi: 10.1002/2211-5463.12907.
6. Akhiiarova K, Khusainova R, Minniakhmetov I, et al. Peak Bone Mass Formation: Modern View of the Problem. *Biomedicines*. 2023 Nov 6;11(11): 2982. doi: 10.3390/biomedicines11112982.
7. Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol.* 2022 Mar;123:14-21. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.05.014.
8. Nguyen VH. Making a Move on the Mark of Osteoporosis in Men. *Gerontol Geriatr Med.* 2023 Oct 5;9:23337214231204729. doi: 10.1177/23337214231204729.
9. Awasthi H, Mani D, Singh D, Gupta A. The underlying pathophysiology and therapeutic approaches for osteoporosis. *Med Res Rev.* 2018 Sep;38(6):2024-2057. doi: 10.1002/med.21504.
10. Gennari L, Merlotti D, Falchetti A, et al. Emerging therapeutic targets for osteoporosis. *Expert Opin Ther Targets.* 2020 Feb;24(2):115-130. doi: 10.1080/14728222.2020.1726889.
11. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994 Jan 20;367(6460):284-7. doi: 10.1038/367284a0.
12. Ralston SH. Genetics of osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2001 Jan;2(1):13-21. doi: 10.1023/a:1010098706338.
13. Ioannidis JPA, Soranzo N, van Duijn CM, et al. Genetic Factors for Osteoporosis Consortium. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. *Ann Intern Med.* 2009 Oct 20; 151(8):528-37. doi: 10.7326/0003-4819-151-8-200910200-00006.
14. Ioannidis JPA, Ng MY, Sham PC, et al. Meta-analysis of genome-wide scans provides evidence for sex- and site-specific regulation of bone mass. *J Bone Miner Res.* 2007 Feb;22(2): 173-183. doi: 10.1359/jbmr.060806.
15. Arden NK, Baker J, Hogg C, et al. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins. *J Bone Miner Res.* 1996 Apr;11(4): 530-4. doi: 10.1002/jbmr.5650110414.
16. Demissie S, Dupuis J, Cupples LA, et al. Proximal hip geometry is linked to several chromosomal regions: genome-wide linkage results from the Framingham Osteoporosis Study. *Bone*. 2007 Mar;40(3):743-50. doi: 10.1016/j.bone.2006.09.020.
17. Karasik D, Demissie S, Zhou Y, et al. Heritability and Genetic Correlations for Bone Microarchitecture: The Framingham Study Families. *J Bone Miner Res.* 2017 Jan;32(1):106-114. doi: 10.1002/jbmr.2915.
18. Kiel DP, Demissie S, Dupuis J, et al. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet.* 2007 Sep 19;8 Suppl 1(Suppl 1):S14. doi: 10.1186/1471-2350-8-S1-S14.
19. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 2017 Jul 6; 101(1):5-22. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
20. Yalaev B, Tyurin A, Prokopenko I, et al. Using a Polygenic Score to Predict the Risk of Developing Primary Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 2;23(17):10021. doi: 10.3390/ijms231710021.
21. Richards JB, Rivadeneira F, Inouye M, et al. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet*. 2008 May 3;371(9623):1505-12. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60599-1.
22. Van Meurs JBJ, Trikalinos TA, Ralston SH, et al. Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *JAMA*. 2008 Mar 19;299(11):1277-90. doi: 10.1001/jama.299.11.1277.
23. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2355-65. doi: 10.1056/NEJMoa0801197.
24. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. New sequence variants associated with bone mineral density. *Nat Genet.* 2009 Jan; 41(1):15-7. doi: 10.1038/ng.284.
25. Morris JA, Kemp JP, Youlten SE, et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet.* 2019 Feb;51(2): 258-266. doi: 10.1038/s41588-018-0302-x.
26. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009 Oct 8;461(7265):747-53. doi: 10.1038/nature08494.
27. Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Sulem P, et al. Nonsense mutation in the LGR4 gene is associated with several human diseases and other traits. *Nature*. 2013 May 23;497(7450):517-20. doi: 10.1038/nature12124.
28. Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Eiriksdottir B, et al. Two Rare Mutations in the COL1A2 Gene Associate With Low Bone Mineral Density and Fractures in Iceland. *J Bone Miner Res.* 2016 Jan; 31(1):173-9. doi: 10.1002/jbmr.2604.
29. Rasmussen KD, Jia G, Johansen JV, et al. Loss of TET2 in hematopoietic cells leads to DNA hypermethylation of active enhancers and induction of leukemogenesis. *Genes Dev.* 2015 May 1;29(9):910-22. doi: 10.1101/gad.260174.115.
30. Marini F, Cianferotti L, Brandi ML. Epigenetic Mechanisms in Bone Biology and Osteoporosis: Can They Drive Therapeutic Choices? *Int J Mol Sci.* 2016 Aug 12;17(8):1329. doi: 10.3390/ijms17081329.
31. Van Meurs JB, Boer CG, Lopez-Delgado L, Riancho JA. Role of Epigenomics in Bone and Cartilage Disease. *J Bone Miner Res.* 2019 Feb;34(2):215-230. doi: 10.1002/jbmr.3662.
32. Reppe S, Noer A, Grimholt RM, et al. Methylation of bone SOST, its mRNA, and serum sclerostin levels correlate strongly with fracture risk in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2015 Feb;30(2):249-56. doi: 10.1002/jbmr.2342.
33. Reppe S, Lien TG, Hsu YH, et al. Distinct DNA methylation profiles in bone and blood of osteoporotic and healthy postmenopausal women. *Epigenetics*. 2017 Aug;12(8):674-687. doi: 10.1080/15592294.2017.1345832.
34. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. 2012 Sep 6;489(7414):57-74. doi: 10.1038/nature11247.
35. Roadmap Epigenomics Consortium, Kundaje A, Meuleman W, Ernst J, et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature*. 2015 Feb 19;518(7539):317-30. doi: 10.1038/nature14248.
36. Xu F, Li W, Yang X, et al. The Roles of Epigenetics Regulation in Bone Metabolism and Osteoporosis. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jan 25;8: 619301. doi: 10.3389/fcell.2020.619301.
37. Cao Y, Wang B, Wang D, et al. Expression of Sclerostin in Osteoporotic Fracture Patients Is Associated with DNA Methylation in the CpG Island of the SOST Gene. *Int J Genomics.* 2019 Jan 8;2019:7076513. doi: 10.1155/2019/7076513.
38. Shan Y, Wang L, Li G, et al. Methylation of bone SOST impairs SP7, RUNX2, and ER transactivation in patients with postmenopausal osteoporosis. *Biochem Cell Biol.* 2019 Aug;97(4): 369-374. doi: 10.1139/bcb-2018-0170.
39. Wang P, Cao Y, Zhan D, et al. Influence of DNA methylation on the expression of OPG/RANKL in primary osteoporosis. *Int J Med Sci.* 2018 Oct 3;15(13):1480-1485. doi: 10.7150/ijms.27333.
40. Cheishvili D, Parashar S, Mahmood N, et al. Identification of an Epigenetic Signature of Osteoporosis in Blood DNA of Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res.* 2018 Nov;33(11): 1980-1989. doi: 10.1002/jbmr.3527.
41. Raje MM, Ashma R. Epigenetic regulation of BMP2 gene in osteoporosis: a DNA methylation study. *Mol Biol Rep.* 2019 Apr;46(2):1667-1674. doi: 10.1007/s11033-019-04615-y.
42. Fernandez-Rebollo E, Eipel M, Seefried L, et al. Primary Osteoporosis Is Not Reflected by Disease-Specific DNA Methylation or Accelerated Epigenetic Age in Blood. *J Bone Miner Res.* 2018 Feb;33(2):356-361. doi: 10.1002/jbmr.3298.
43. Delgado-Calle J, Fernandez AF, Sainz J, et al. Genome-wide profiling of bone reveals differentially methylated regions in osteoporosis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1): 197-205. doi: 10.1002/art.37753.
44. Del Real A, Perez-Campo FM, Fernandez AF, et al. Differential analysis of genome-wide methylation and gene expression in mesenchymal stem cells of patients with fractures and osteoarthritis. *Epigenetics*. 2017 Feb;12(2):113-122. doi: 10.1080/15592294.2016.1271854.
45. Morris JA, Tsai PC, Joehanes R, et al. Epigenome-wide Association of DNA Methylation in

Whole Blood With Bone Mineral Density. *J Bone Miner Res*. 2017 Aug;32(8):1644-1650. doi: 10.1002/jbmr.3148.
46. Ebrahimi P, Luthman H, McGuigan FE, Akesson KE. Epigenome-wide cross-tissue correlation of human bone and blood DNA methylation - can blood be used as a surrogate for bone? *Epigenetics*. 2021 Jan;16(1):92-105. doi: 10.1080/15592294.2020.1788325.
47. Yang C, Dong Z, Ling Z, Chen Y. The crucial mechanism and therapeutic implication of RNA methylation in bone pathophysiology. *Ageing Res Rev.* 2022 Aug;79:101641. doi: 10.1016/j.arr.2022.101641.
48. Huang M, Xu S, Liu L, et al. m6A Methylation Regulates Osteoblastic Differentiation and Bone Remodeling. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Dec 21;9:783322. doi: 10.3389/fcell.2021.783322.
49. Desrosiers R, Friderici K, Rottman F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974 Oct;71(10):3971-5. doi: 10.1073/pnas.71.10.3971.
50. Wu Y, Xie L, Wang M, et al. Mettl3-mediated m6A RNA methylation regulates the fate of bone marrow mesenchymal stem cells and osteoporosis. *Nat Commun*. 2018 Nov 14;9(1):4772. doi: 10.1038/s41467-018-06898-4.
51. Liu Q, Li M, Jiang L, et al. METTL3 promotes experimental osteoarthritis development by regulating inflammatory response and apoptosis in chondrocyte. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Aug 13;516(1):22-27. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.168.
52. Shi H, Wei J, He C. Where, When, and How: Context-Dependent Functions of RNA Methylation Writers, Readers, and Erasers. *Mol Cell.* 2019 May 16;74(4):640-650. doi: 10.1016/j.molcel.2019.04.025.
53. Wang X, Zou C, Li M, et al. METTL14 upregulates TCF1 through m6A mRNA methylation to stimulate osteogenic activity in osteoporosis. *Hum Cell.* 2023 Jan;36(1):178-194. doi: 10.1007/s13577-022-00825-y.
54. Knuckles P, Lence T, Haussmann IU, et al. Zc3h13/Flacc is required for adenosine methylation by bridging the mRNA-binding factor Rbm15/Spenito to the m6A machinery component Wtap/Fl(2)d. *Genes Dev.* 2018 Mar 1;32(5-6):415-429. doi: 10.1101/gad.309146.117.
55. Kasowitz SD, Ma J, Anderson SJ, et al. Nuclear m6A reader YTHDC1 regulates alternative polyadenylation and splicing during mouse oocyte development. *PLoS Genet*. 2018 May 25;14(5):e1007412. doi: 10.1371/journal.pgen.1007412.
56. Qing Y, Dong L, Gao L, et al. R-2-hydroxyglutarate attenuates aerobic glycolysis in leukemia by targeting the FTO/m6A/PFKP/LDHB axis. *Mol Cell.* 2021 Mar 4;81(5):922-939.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.12.026.
57. Yan G, Yuan Y, He M, et al. m6A Methylation of Precursor-miR-320/RUNX2 Controls Osteogenic Potential of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020 Mar 6;19:421-436. doi: 10.1016/j.omtn.2019.12.001.
58. Li H, Fan J, Fan L, et al. MiRNA-10b Reciprocally Stimulates Osteogenesis and Inhibits Adipogenesis Partly through the TGF- /SMAD2 Signaling Pathway. *Aging Dis.* 2018 Dec 4;9(6):1058-1073. doi: 10.14336/AD.2018.0214.
59. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007 Nov;25(11):2739-49. doi: 10.1634/stemcells.2007-0197.
60. Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. *Aging Cell.* 2004 Dec;3(6):379-89. doi: 10.1111/j.1474-9728.2004.00127.x.
61. Sun Z, Wang H, Wang Y, et al. MiR-103-3p targets the m6 A methyltransferase METTL14 to inhibit osteoblastic bone formation. *Aging Cell.* 2021 Feb;20(2):e13298. doi: 10.1111/acel.13298.
62. Farooq Z, Banday S, Pandita TK, Altaf M. The many faces of histone H3K79 methylation. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2016 Apr-Jun;768:46-52. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.03.005.
63. Wang L, Niu N, Li L, et al. *PLoS Biol.* 2018 Nov 13;16(11):e2006522. doi: 10.1371/journal.pbio.2006522.
64. Galvan ML, Paradise CR, Kubrova E, et al. Multiple pharmacological inhibitors targeting the epigenetic suppressor enhancer of zeste homolog 2 (Ezh2) accelerate osteoblast differentiation. *Bone*. 2021 Sep;150:115993. doi: 10.1016/j.bone.2021.115993.
65. Dudakovic A, Samsonraj RM, Paradise CR, et al. Inhibition of the epigenetic suppressor EZH2 primes osteogenic differentiation mediated by BMP2. *J Biol Chem.* 2020 Jun 5;295(23):7877-7893. doi: 10.1074/jbc.RA119.011685.
66. Das P, Veazey KJ, Van HT, et al. Histone methylation regulator PTIP is required to maintain normal and leukemic bone marrow niches. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Oct 23;115(43):E10137-E10146. doi: 10.1073/pnas.1806019115.
67. Gao Y, Ge W. The histone methyltransferase DOT1L inhibits osteoclastogenesis and protects against osteoporosis. *Cell Death Dis.* 2018 Jan 18;9(2):33. doi: 10.1038/s41419-017-0040-5.
68. Chen Y, Sun Y, Xue X, Ma H. Comprehensive analysis of epigenetics mechanisms in osteoporosis. *Front Genet.* 2023 Mar 28;14:1153585. doi: 10.3389/fgene.2023.1153585.
69. Tyurin A, Shapovalova D, Gantseva H, et al. Association between miRNA Target Sites and Incidence of Primary Osteoarthritis in Women from Volga-Ural Region of Russia: A Case-Control Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jul 6;11(7):1222. doi: 10.3390/diagnostics11071222.
70. Gao F, Wang W. MicroRNA-96 promotes the proliferation of colorectal cancer cells and targets tumor protein p53 inducible nuclear protein 1, forkhead box protein O1 (FOXO1) and FOXO3a. *Mol Med Rep*. 2015 Feb;11(2):1200-6. doi: 10.3892/mmr.2014.2854.
71. Khan C, Pathe N, Fazal S, et al. Azacitidine in the management of patients with myelodysplastic syndromes. *Ther Adv Hematol*. 2012 Dec;3(6):355-73. doi: 10.1177/2040620712464882.
72. Khan H, Vale C, Bhagat T, Verma A. Role of DNA methylation in the pathogenesis and treatment of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 2013 Jan;50(1):16-37. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.01.001.
73. Yu L, Xia K, Cen X, et al. DNA methylation of noncoding RNAs: new insights into osteogenesis and common bone diseases. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Mar 6;11(1):109. doi: 10.1186/s13287-020-01625-7.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
08.02.2024/16.03.2024/21.03.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00255 (https://rscf.ru/project/24-25-00255/).
Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted under Russian Science Foundation Grants № 24-25-00255 (https://rscf.ru/project/24-25-00255/).
The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Тюрин А.В. https://orcid.org/0000-0002-0841-3024
Ахиярова К.Э. https://orcid.org/0000-0001-5965-2108
Ялаев Б.И. https://orcid.org/0000-0003-4337-1736
Загидуллин Т.С. https://orcid.org/0009-0004-1000-773X
Хусаинова Р.И. https://orcid.org/0000-0002-8643-850XF