

# Современная классификация и молекулярно-генетические аспекты незавершенного остеогенеза

А.Р. Зарипова<sup>1</sup>✉, Р.И. Хусаинова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

<sup>2</sup> Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

✉ e-mail: a.ramilna@bk.ru

**Аннотация.** Незавершенный остеогенез (несовершенный остеогенез в русскоязычной литературе) – наиболее распространенная наследственная форма ломкости костей, генетически и клинически гетерогенное заболевание с широким спектром клинической тяжести, основное клиническое проявление которого – множественные переломы начиная с натального периода жизни, зачастую приводящие к инвалидизации с детского возраста. К основным клиническим признакам незавершенного остеогенеза относятся голубые склеры, потеря слуха, аномалия дентина, повышенная ломкость костей, нарушение роста и осанки с развитием характерных инвалидизирующих деформаций костей и сопутствующих проблем, включающих дыхательные, неврологические, сердечные, почечные нарушения. Незавершенный остеогенез встречается и у мужчин, и у женщин, заболевание наследуется как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному типам, существуют спорадические случаи заболевания, обусловленные мутациями *de novo*, а также обнаружены X-сцепленные формы. Термин «незавершенный остеогенез» был введен W. Vrolick в 1840-х гг. Первая классификация заболевания сделана в 1979 г. и неоднократно пересматривалась из-за идентификации молекулярной причины заболевания и открытия новых механизмов развития незавершенного остеогенеза. В начале 1980-х гг. мутации в двух генах коллагена типа I (*COL1A1* и *COL1A2*) впервые были ассоциированы с аутосомно-доминантным типом наследования незавершенного остеогенеза. С тех пор идентифицированы еще 18 генов, продукты которых участвуют в процессах формирования и минерализации костной ткани. До сих пор не определена степень генетической гетерогенности заболевания, исследователи продолжают идентифицировать новые гены, вовлеченные в его патогенез, число которых достигло 20. В последнее десятилетие стало известно, что аутосомно-рецессивные, аутосомно-доминантные и X-связанные мутации в широком спектре генов, кодирующих белки, участвующие в синтезе коллагена типа I, его процессинге, секреции и посттрансляционной модификации, а также в белках, регулирующих дифференцировку и активность костеобразующих клеток, вызывают несовершенный остеогенез. Большое количество причинных генов усложнило классическую классификацию заболевания, и в связи с новыми достижениями в области молекулярных основ незавершенного остеогенеза постоянно совершенствуется и классификация. В этом обзоре мы систематизировали и обобщили информацию о результатах исследований в области изучения клинико-генетических аспектов незавершенного остеогенеза и отразили современное состояние классификационных критериев диагностики заболевания. Ключевые слова: незавершенный (несовершенный) остеогенез; коллаген; хрупкость костей; бисфосфонаты; множественные переломы.

**Для цитирования:** Зарипова А.Р., Хусаинова Р.И. Современная классификация и молекулярно-генетические аспекты незавершенного остеогенеза. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020;24(2):219-227. DOI 10.18699/VJ20.614

## Modern classification and molecular-genetic aspects of osteogenesis imperfecta

A.R. Zaripova<sup>1</sup>✉, R.I. Khusainova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

<sup>2</sup> Republican Medical-Genetic Center, Ufa, Russia

✉ e-mail: a.ramilna@bk.ru

**Abstract.** Osteogenesis imperfecta (imperfect osteogenesis in the Russian literature) is the most common hereditary form of bone fragility, it is a genetically and clinically heterogeneous disease with a wide range of clinical severity, often leading to disability from early childhood. It is based on genetic disorders leading to a violation of the structure of bone tissue, which leads to frequent fractures, impaired growth and posture, with the development of characteristic disabling bone deformities and associated problems, including respiratory, neurological, cardiac, renal impairment, hearing loss. Osteogenesis imperfecta occurs in both men and women, the disease is inherited in both autosomal dominant and autosomal recessive types, there are sporadic cases of the disease due to *de novo* mutations, as well as X-linked forms. The term “osteogenesis imperfecta” was coined by W. Vrolick in the 1840s. The first classification of the

disease was made in 1979 and has been repeatedly reviewed due to the identification of the molecular cause of the disease and the discovery of new mechanisms for the development of osteogenesis imperfecta. In the early 1980s, mutations in two genes of collagen type I (*COL1A1* and *COL1A2*) were first associated with an autosomal dominant inheritance type of osteogenesis imperfecta. Since then, 18 more genes have been identified whose products are involved in the formation and mineralization of bone tissue. The degree of genetic heterogeneity of the disease has not yet been determined, researchers continue to identify new genes involved in its pathogenesis, the number of which has reached 20. In the last decade, it has become known that autosomal recessive, autosomal dominant and X-linked mutations in a wide range of genes, encoding proteins that are involved in the synthesis of type I collagen, its processing, secretion and post-translational modification, as well as in proteins that regulate the differentiation and activity of bone-forming cells, cause imperfect osteogenesis. A large number of causative genes complicated the classical classification of the disease and, due to new advances in the molecular basis of the disease, the classification of the disease is constantly being improved. In this review, we systematized and summarized information on the results of studies in the field of clinical and genetic aspects of osteogenesis imperfecta and reflected the current state of the classification criteria for diagnosing the disease.

Key words: osteogenesis imperfecta; collagen; bone fragility; bisphosphonates; multiple fractures.

**For citation:** Zaripova A.R., Khusainova R.I. Modern classification and molecular-genetic aspects of osteogenesis imperfecta. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2020;24(2):219-227. DOI 10.18699/VJ20.614

## Введение

Незавершенный остеогенез (НО) (код по МКБ-10 – Q78.0), распространенное название «несовершенный остеогенез», – клинически и генетически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, основной причиной которого является генетически обусловленное нарушение качества костной ткани, приводящее к частым переломам с развитием инвалидизирующих деформаций костей и комплекса сопутствующих проблем со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, нервно-мышечной систем.

Незавершенный остеогенез встречается как у мужчин, так и у женщин, частота встречаемости заболевания составляет от 1:10000 до 1:30000 новорожденных детей в различных странах мира. В России НО – самое частое генетическое заболевание костей: один случай на 10–20 тыс. новорожденных. По данным Минздрава на 2014 г., в России живут 556 взрослых и детей с незавершенным остеогенезом (Крючкова, Круглов, 2014). Заболевание наследуется как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному типам с преобладанием аутосомно-доминантного типа наследования с семейным мозаицизмом, однако существуют и спорадические случаи заболевания, обусловленные мутациями *de novo*, частоту которых еще предстоит выяснить, а также обнаружены X-сцепленные формы (Marini et al., 2017).

На сегодняшний день идентифицировано 20 генов, ответственных за развитие разных форм НО, продолжается поиск новых генов, участвующих в патогенезе заболевания. За последние пять лет было идентифицировано шесть новых генов, вовлеченных в патогенез незавершенного остеогенеза. Последний ген идентифицирован в 2018 г., и все еще не выяснено, насколько это заболевание клинически и генетически гетерогенно. Генетические дефекты при незавершенном остеогенезе трансформируются в дефекты синтеза коллагена, структуры его цепей, пост-трансляционной модификации коллагена, его правильного сворачивания в тройную спираль и сшивания (Надыршина и др., 2012). Наблюдаются также дефекты минерализации костной ткани и дифференцировки остеобластов. В связи с обнаружением новых молекулярных причин заболевания проводятся постоянное совершенствование критериев

диагностики и пересмотр классификации незавершенного остеогенеза.

Цель настоящей работы – обзор современного состояния клиничко-генетических аспектов незавершенного остеогенеза и обобщение результатов молекулярного патогенеза заболевания.

## Эволюция классификационных критериев незавершенного остеогенеза

О существовании заболевания, клинические признаки которого соответствуют незавершенному остеогенезу, известно с давних времен. Самый ранний из случаев заболевания выявлен при исследовании частично мумифицированного скелета младенца из древнего Египта, датированного 1000 лет до н.э., в настоящее время размещенного в Британском музее в Лондоне (Lowenstein, 2009; Ramachandran, Jones, 2018). Существует история об Иваре Бескостном, который руководил скандинавским вторжением в Англию в девятом веке. Согласно легенде, у него вместо костей были хрящи, и, так как он не мог ходить на своих ногах, его вынесли на поле битвы на щите (Mahoney, 2017). Тематические публикации об исследованиях хрупких костей и потери слуха начали появляться в медицинской литературе с 1600 г. J.F. Lobstein и W. Vrolik стали одними из первых, кто правильно понял этиологию этого заболевания. В 1825 г. J.F. Lobstein привел сведения о трех больных детях разного возраста, у которых без видимых причин возникали переломы трубчатых костей. Он предложил называть это заболевание остеопсагирозом и в своем трактате по патологической анатомии посвятил ему целую главу.

В 1849 г. W. Vrolik описал под названием «несовершенное остеобразование» синдром хрупкости костей со множественными переломами, которые происходили во внутриутробном периоде или сразу после рождения. При изучении литературы по данному вопросу можно проследить, как постепенно врожденная ломкость костей выделялась из понятия рахитизма, а начиная уже с 1900 г. многие авторы стали указывать на генетический характер этого заболевания.

Позднее, в 1906 г., E. Looser состояние незавершенного остеогенеза разделил на «раннее», или «врожденное»,

**Таблица 1.** Классификация незавершенного остеогенеза, по F.H. Glorieux

Тип НО	Тяжесть заболевания	Дентиногенез	Типичные симптомы	Генетический вариант	Мутации
I	Легкое течение, без деформаций	Нормальный	Нормальная длина ребенка, голубые склеры	Аутосомно-доминантный	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>
II	Перинатальная смерть	Не изучен	Множественные переломы и деформации при рождении	Аутосомно-доминантный, спонтанные мутации, семейный мозаицизм	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>
III	Тяжелое	Несовершенный	Задержка физического развития ребенка, треугольное лицо, голубые склеры	Аутосомно-доминантный, очень редко аутосомно-рецессивный, семейный мозаицизм	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>
IV	Среднетяжелое, тяжелое	Несовершенный	Задержка физического развития ребенка, голубые или белые склеры	Аутосомно-доминантный	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>
V	Среднетяжелое, тяжелое	Нормальный	Гиперпластическая костная мозоль, белые склеры	»	Не изучен
VI	Среднетяжелое, тяжелое	Нормальный	Белые склеры	Аутосомно-рецессивный	Не изучен
VII	Среднетяжелое, тяжелое, перинатальная смерть	Нормальный	»	»	<i>CRTAP</i>
VIII	Тяжелое, перинатальная смерть	Нормальный	»	»	<i>LEPRE1</i>

и «позднее». В 1896 г. J. Sprigway обратил внимание на тот факт, что у некоторых пациентов с хрупкими костями были также и голубые склеры. E. Bronson в 1917 г. отметил наличие семейной глухоты у людей с хрупкими костями и голубыми склерами. В 1918 г. J. Ноеве и А. Kleyn описали наличие хрупких костей в сочетании с голубой склерой и ранней глухотой как отдельный наследственный синдром. В 1926 г. J.A. Кеу добавил к симптомам заболевания еще гипертонус связок и гипермобильность суставов, на чем описание клинической картины незавершенного остеогенеза практически закончилось.

В 1970-х гг. D. Sillence и его команда исследователей из Австралии разработали систему классификации заболевания с использованием типов, которая применяется и в настоящее время. Его оригинальные четыре типа (I, II, III и IV) объединяют клинические симптомы с генетическими компонентами. Типы варьируют от самых легких до самых тяжелых. Эта система классификации с 1979 г. общепринята во всем мире и продолжает развиваться по мере получения новой информации о молекулярном патогенезе заболевания (Яхяева и др., 2015б). В дальнейшем эта классификация была дополнена M. Ramachandran (Пигарова и др., 2017), в ней также учитывалось нарушение дентиногенеза, но тип IV НО был подразделен на подтип В, сопровождающийся дефектами дентиногенеза, и подтип А, не имеющий этих нарушений.

В 2000 г. F.H. Glorieux представил классификацию незавершенного остеогенеза, в которой помимо уже известных типов было выделено еще четыре типа НО: V, VI, VII, VIII, не связанных с патологией коллагена типа I. В этой классификации учитывались современные достижения в области молекулярно-генетических исследований заболевания (табл. 1).

У менее 5 % пациентов с диагнозом НО встречается тип V, который наследуется по аутосомно-доминантно-типу. Клинический фенотип НО типа V отличается от

других типов НО и характеризуется кальцификацией межкостной мембраны предплечья и формированием гиперпластического каллюса. Незавершенный остеогенез типа V имеет широкий спектр тяжести заболевания (Glorieux et al., 2000).

Тип VI клинически подобен типам II и IV, но отличается характерной гистологической картиной – формированием обширных полей остеоида за счет нарушения минерализации (Glorieux et al., 2002).

Тип VII проявляется деформациями длинных костей, укорочением проксимальных отделов конечностей, *coxa vara* (варусные деформации шейки бедра), сопровождается нормальным дентиногенезом и обычным цветом склер, характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Тип VII НО обусловлен мутацией гена в хромосоме 3p22-24.1, который кодирует белок, ассоциированный с хрящом (*CRTAP*). *CRTAP* является кофактором для посттрансляционной модификации коллагена типа I. Тяжесть заболевания зависит от степени дефицита *CRTAP*. При полном отсутствии белка *CRTAP* наступает пренатальная смерть или ребенок рождается с тяжелой формой НО (Ward et al., 2002).

Тип VIII – тяжелый тип течения, клинически подобен типу II НО, характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, связан с мутациями в гене *LEPRE1*. Диагностируется в перинатальном возрасте; ему присущи тяжелые деформации костей, белые склеры; сопровождается нормальным дентиногенезом (Fratzl-Zelman et al., 2016).

Типы I–V имеют преимущественно аутосомно-доминантный тип наследования, VI–XVIII – аутосомно-рецессивный. При обнаружении новых генов классификация расширялась, и к 2015 г. число форм заболевания достигло 18.

Незавершенный остеогенез типа I характеризуется наличием дефекта в гене *COL1A1*, что приводит к сни-

**Таблица 2.** Современная классификация незавершенного остеогенеза

Тип	Название типа	Ген	Тип наследования
I	Недеформирующий тип с голубыми склерами	<i>COL1A1, COL1A2, SP7, BMP1, P3H1, PLS3</i>	АД, X-сцепленный
II	Перинатально летальный, тяжелый	<i>COL1A1, COL1A2, CRTAP, P3H1, CREB3L1, PPIB, BMP1</i>	АД, АР
III	Прогрессивно деформирующий, умеренно тяжелый	<i>COL1A1, COL1A2, BMP1, CRTAP, FKBP10, P3H1, PLOD2, PPIB, SERPINF1, SERPINH1, TMEM38B, WNT1, CREB3L1, FAM46A</i>	АД, АР
IV	Вариабельный НО с голубыми склерами, среднетяжелый	<i>COL1A1, COL1A2, WNT1, CRTAP, PPIB, SP7, PLS3, TMEM38B, FKBP10, SPARC</i>	АД, АР, X-сцепленный
V	Среднетяжелый НО с оссификацией межкостной мембраны предплечья	<i>IFITM5</i>	АД

Примечание. Тип наследования: АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный.

жению количества вырабатываемого коллагена типа I; при типах II–IV – к его качественным изменениям из-за мутаций в генах *COL1A1* и *COL1A2*; тип V обусловлен мутациями в гене *IFITM5* и нарушениями регуляции минерализации костей; тип VI возникает вследствие мутации в гене *SERPINF1*, приводящей к дефекту минерализации костной ткани; типы VII (ген *CRTAP*), VIII (ген *LEPRE1*, известный также как *P3H1*), и IX (ген *PPIB*) – результат дефекта процесса 3-гидроксилирования коллагена. Причиной незавершенного остеогенеза типов X и XI служит нарушение обработки и сшивания коллагена в результате мутаций в генах *SERPINH1* и *FKBP10* соответственно. Мутации в генах *PLOD2* и *BMP1* приводят к незавершенному остеогенезу типа XII. Эти гены участвуют в посттрансляционной модификации, обработке, фальцовке, секреции, а также сшивании проколлагена типа I. Типы XIII–XVIII незавершенного остеогенеза отличаются нарушением дифференцировки остеобластов: мутации в гене *SP7* приводят к проявлению типа XIII, в гене *TMEM38B* – типа XIV, в *WNT1* – типа XV, в *CREB3L1* – типа XVI, в *SPARC* – типа XVII, в *MBTPS2* – типа XVIII (Marini et al., 2017).

Классификация заболевания с учетом молекулярного патогенеза заболевания осложнила работу клинических врачей, и в 2016 г. Международный комитет номенклатуры конституциональных нарушений скелета (International committee of nomenclature of constitutional disorders of the skeleton, INCDS) сократил классификацию до 5 форм, сохранив 4 типа, которые первоначально были описаны D. Sillence, и добавив 5-й тип. Всего было выделено пять групп заболевания с использованием арабской цифровой системы, которая указывает на объединяющие фенотипические характеристики, а индивидуальные (свойственные определенному типу) изменения по-прежнему сохранили свое оригинальное римское обозначение (табл. 2) (Игнатович и др., 2018). Эта классификация оставляет место для включения новых генов, обнаруженных в качестве причины незавершенного остеогенеза, пока не будет идентифицирована степень гетерогенности заболевания.

Таким образом, классификация незавершенного остеогенеза претерпела ряд принципиальных изменений, связанных с достижениями в области изучения молекулярного патогенеза заболевания. До сих пор не определена степень гетерогенности заболевания, не оценена частота

возникновения случаев *de novo*, в связи с чем, вероятно, будет продолжено совершенствование классификационных критериев диагностики незавершенного остеогенеза.

### Современные представления об этиологии и патогенезе незавершенного остеогенеза

Незавершенный остеогенез характеризуется широкой клинической и генетической гетерогенностью. Ранее заболевание относили к коллагенопатиям, так как в большинстве случаев нарушаются структура и функция основного белка костной ткани – коллагена типа I, а также его стабильность. Позже у пациентов с незавершенным остеогенезом были выявлены мутации в генах, не участвующих в формировании структуры и фолдинге коллагена (Tournis, Dede, 2018).

В настоящее время идентифицировано 20 генов, ответственных за развитие НО. Аутосомно-доминантный тип наследования НО в большинстве случаев вызывается дефектами в генах *COL1A1* или *COL1A2* цепей коллагена типа I, кодирующих  $\alpha 1$  (I) и  $\alpha 2$  (I) пептидные цепи коллагена типа I соответственно (Игнатович и др., 2018). Аутосомно-доминантные варианты наследования заболевания были описаны также у нескольких больных в случае мутаций в генах *IFITM5* (MIM: 614757) и *P4HB* (MIM: 176790). *P4HB* кодирует бета-субъединицу пролил-4-гидроксилазы, которая участвует в пролилгидроксилировании и фолдинге проколлагена (Li et al., 2019), а *IFITM5* – ген, специфичный для остеобластов, связанный с минерализацией матрикса (Glorieux et al., 2000). Ген *IFITM5* локализован на хромосоме 11 (p15.5) в кластере родственных генов (*IFITM1*, 2, 3, 10) и принадлежит к семейству генов, кодирующих белки, содержащие два трансмембранных домена, которые осуществляют различные значимые клеточные функции (Яхяева и др., 2015а).

Незавершенный остеогенез передается также по аутосомно-рецессивному типу наследования, который обусловлен мутациями в следующих генах: *BMP1* (MIM: 112264) (Asharani et al., 2012), *CRTAP* (MIM: 605497) (Morello et al., 2006), *FKBP10* (MIM: 607063) (Barnes et al., 2012), *P3H1* (MIM: 610339) (Cabral et al., 2007), *PLOD2* (MIM: 601865) (Puig-Hervás et al., 2012), *PPIB* (MIM: 123841) (VanDijk et al., 2009), *SEC24D* (MIM: 607186) (Zhang et al., 2017), *SERPINH1* (MIM: 600943) (Christiansen



et al., 2010) и *TMEM38B* (MIM: 611236) (Rubinato et al., 2014), участвующих в посттрансляционных модификациях, обработке, свертывании, секреции и сшивании проколлагена типа I. Однако есть и другая группа локусов НО с типом аутосомно-рецессивного наследования, которые не распознаются как непосредственно вовлеченные в биосинтез коллагена типа I, но играют роль в минерализации или развитии остеобластов. К этой группе генов относятся *CREB3L1* (MIM: 616215) (Symoens et al., 2013), *SERPINF1* (MIM: 172860) (Becker et al., 2011), *SP7* (MIM: 606633) (Lapunzina et al., 2010), *SPARC* (MIM: 182120) (Mendoza-Londono et al., 2015) и *WNT1* (MIM: 164820) (Laine et al., 2013; Pyott et al., 2013). Наконец, мутации в генах *PLS3* (MIM: 300131) (Costantini et al., 2018) и *MBTPS2* (MIM: 300294) были связаны с двумя различными формами X-сцепленных форм незавершенного остеогенеза.

Известно, что есть два гена, кодирующих белки, которые являются частью метаболической цепи, регулирующих внутримембранный протеолиз (RIP) в остеобластах, приводящих к формированию фенотипа незавершенного остеогенеза. Во время внутримембранного протеолиза эндопептидазы S1P (кодируемые геном *MBTPS1*) и S2P (кодируемые геном *MBTPS2*) в мембране Гольджи последовательно расщепляют регуляторные белки, транспортируемые из мембраны эндоплазматической сети во время стресса эндоплазматического ретикулума или дефицита метаболита стерола. У пациентов с мутациями в гене *MBTPS2* снижено гидроксилирование лизина  $\alpha 1(I)$ - и  $\alpha 2(I)$ -цепи, изменено сшивание коллагена и нарушена прочность костной ткани. Один из факторов транскрипции, активируемых RIP, – специфически индуцированное астроцитами вещество (OASIS, кодируется *CREB3L1*). О дефиците этого вещества сообщалось в связи с семьей с тяжелой формой незавершенного остеогенеза. OASIS – стресс-преобразователь эндоплазматического ретикулума, который регулирует транскрипцию генов, участвующих в процессах развития, дифференцировки и созревания остеобластов. У мышей с нокаутированным геном *CREB3L1* наблюдалась тяжелая остеопения со спонтанными переломами и снижением выработки коллагена типа I в кости (Lindert et al., 2016).

В 2018 г. был открыт еще один ген – *FAM46*, который также приводит к незавершенному остеогенезу с аутосомно-рецессивным типом наследования. *FAM46A* относится к суперсемейству нуклеотидилтрансферазных складчатых белков, но его точная функция неизвестна. Тем не менее есть ряд доказательств, указывающих на соответствующую роль *FAM46A* в развитии костей. С помощью RT-PCR-анализа была обнаружена специфическая экспрессия *FAM46A* в остеобластах человека и, что интересно, недавно идентифицирована нонсенс-мутация в *FAM46A* у мыши, это изменение характеризуется уменьшенной длиной тела, конечностей, деформацией ребер, таза и черепа и уменьшенным кортикальным слоем трубчатых костей (Doyard et al., 2018) (табл. 3).

Приблизительно 90 % из 3000 человек из базы данных по незавершенному остеогенезу (<http://www.le.ac.uk/ge/collagen/>) обладают изменениями в гене *COL1A1* либо *COL1A2*, а у оставшихся 10 % обнаруживаются гомо- или гетерозиготные мутации в других генах, вовлечен-

ных в патогенез НО. Тем не менее основные центры секвенирования, предлагающие панель причинных мутаций, связанных с незавершенным остеогенезом, идентифицируют более низкую частоту структурных мутаций в генах *COL1A1* и *COL1A2* у пациентов с клинической картиной заболевания от средней до тяжелой степени. Например, у 77 % из 598 пациентов с НО из клиники Шрайнерс (Монреаль, Канада) выявлены гетерозиготные мутации в генах *COL1A1* или *COL1A2*, 9 % имели одну мутацию в гене *IFITM5*, а остальные – гомозиготные или гетерозиготные мутации в других генах, вызывающих незавершенный остеогенез. Летальные мутации в гене коллагена могли быть утеряны в этом исследовании. В популяциях с высоким уровнем кровного родства частота незавершенного остеогенеза выше, например среди афроамериканцев в Соединенных Штатах Америки частота мутантного варианта в гене *P3H1* (ранее называвшегося *LEPRE1*, кодирующего пролил 3-гидроксилазу 1) составляет около 1 на 240 человек. Гомозиготность по этому так называемому западноафриканскому аллелю составляет 25 % всех случаев незавершенного летального остеогенеза в этой популяции, который может быть клинически ошибочно классифицирован как НО типа II. Среди западных африканцев Ганы и Нигерии частота встречаемости данного аллеля составляет 1.5 %, что может привести к частоте летального рецессивного незавершенного остеогенеза, равной частоте мутаций *de novo* в коллагене типа I.

Несмотря на большое количество мутаций, зарегистрированных в базе данных по незавершенному остеогенезу (<https://oi.gene.le.ac.uk>), для каждой популяции характерен свой спектр, состоящий из небольшого числа мутаций, при этом каждый исследователь находит ранее неописанные в литературе мутации.

Как и в случае других рецессивных заболеваний, в некоторых популяциях имеются единичные мутации в редких генах, которые не встречаются в других популяциях: делеция экзона в гене *TMEM38B* обнаружена в семье из Саудовской Аравии; смещение рамки считывания в гене *FKBP10* найдено у больных из Турции; миссенс-мутации в гене *WNT1* – в этнической группе хмонг из Вьетнама и Китая (Marini et al., 2017). Среди населения Северного Онтарио (Канада) интронный вариант приводит к дестабилизации мРНК гена *CRTAP*, кодирующего белок, ассоциированный с хрящом, и развитию фенотипа незавершенного остеогенеза типа VII.

Клиническая картина НО и степени тяжести заболевания многообразна, возможны летальные варианты с явными аномалиями скелета у детей или может быть легкая манифестация у людей зрелого возраста. Тяжесть заболевания обуславливается частотой переломов, прогрессирующей деформацией, хронической болью в костях и потерей подвижности. Из-за клинической гетерогенности заболевания существуют трудности в диагностике и верификации диагноза. У детей с НО выявляют задержку физического развития, сколиоз, прогрессирующие деформации длинных костей, тугоухость, патологию прорезывания зубов. Поэтому только идентификация молекулярной причины заболевания позволяет установить точный диагноз.

**Таблица 3.** Характеристика генов и их белковых продуктов, ответственных за развитие НО

Гены и их белковые продукты	Локализация	Тип НО	Тип наследования	Функция	Число экзонов	Число мутаций
<i>COL1A1</i> – коллаген, тип 1, альфа-1 цепь	17q21.33	I, II, III, IV	Аутосомно-доминантный	Входит в состав коллагена типа I	52	1035
<i>COL1A2</i> – коллаген, тип 1, альфа-2 цепь	27q21.3	I, II, III, IV	»	Входит в состав коллагена типа I	52	604
<i>CRTAP</i> – ассоциированный с хрящом белок	3p22.3	III, IV	Аутосомно-рецессивный	Участвует в посттрансляционной модификации коллагена типа I	7	32
<i>FKBP10</i> – пептидил-пролил цис/транс изомераза	17q21.2	III, IV	»	Служит в качестве коллагеновых шаперонов	11	39
<i>IFITM5</i> – интерферон-индуцированный трансмембранный белок 5	11p15.5	V	Аутосомно-доминантный	Экспрессируется в скелетных тканях и участвует в образовании кости	2	2
<i>P3H1</i> – пролил 3-гидроксилаза 1	1p34.2	III	Аутосомно-рецессивный	Участвует в посттрансляционной модификации коллагена типа I	16	69
<i>SP7</i> – транскрипционный фактор	12q13.13	III	»	Участвует в регуляции дифференцировки костных клеток	5	2
<i>TMEM38B</i> – трансмембранный белок	9q31.2	IV	»	Участвует в переносе двухвалентного Са	6	6
<i>WNT1</i> – сигнальный белок, член семейства сайтов интеграции	12q13.12	IV	»	Участвует в функционировании остеобластов и развитии кости	4	36
<i>BMP1</i> – морфогенетический белок кости 1	8p21.3	I, III, IV	»	Участвует в С-терминальном процессинге обеих проколлагеновых цепей белка	20	11
<i>PPIB</i> – пептидилпролил изомераза В (циклофилин В)	15q22.31	III	»	Участвует в посттрансляционной модификации коллагена типа I	5	17
<i>SERPINF1</i> – ингибитор серпин пептидазы F (альфа-2 антиплазмин)	17p13.3	III, IV	»	Участвует в процессе минерализации кости	9	38
<i>SERPINH1</i> – ингибитор серпин пептидазы H	11q13.5	III, IV	»	Является шапероном коллагена	7	9
<i>PLS3</i> (plastin 3) – пластин 3	Xq23	I	X-сцепленный тип	Молекулярная функция пластина-3 до конца не выяснена, может играть роль в дифференцировке костных клеток	21	11
<i>CREB3L1</i> – цАМФ-связывающий белок 3	11p11.2	II	Аутосомно-рецессивный	Регулирует образование I типа проколлагена в процессе формирования костной ткани	13	4
<i>P4HB</i> – пролил 4-гидроксилаза, бета-субъединица	17q25.3	III	Аутосомно-доминантный	Катализирует гидроксилирование остатков пролина в повторях X-Pro-Gly в спиральном домене проколлагена	11	2
<i>PLOD2</i> – проколлаген-лизин, 2-оксоглутарат 5 – диоксигеназа 2	3q24	III, IV	Аутосомно-рецессивный	Участвует в гидроксилировании лизиновых остатков в коллагеновых волокнах	23	10
<i>SEC24D</i> – SEC 24, член семейства D	4q26	III, IV	»	Функция не до конца изучена	25	7
<i>SPARC</i> – остеоонектин	5q33.1	IV	»	Регулирует пролиферацию и взаимодействие клеток и матрикса путем связывания ионов кальция с гидроксиапатитом	10	2
<i>FAM46A</i> – семейство сходных последовательностей 46A	6q14.1	III	»	Функция не до конца изучена	3	3

Таким образом, достигнуты значительные успехи в изучении молекулярного патогенеза незавершенного остеогенеза, однако все еще предстоит выяснить степень гетерогенности заболевания. С развитием технологий генотипирования и широкого внедрения методов глубокого ресеквенирования и полноэкзомного секвенирования стало возможным не только идентифицировать новые мутации в известных генах, но и находить новые гены, вовлеченные в развитие заболевания.

### Перспективы лечения незавершенного остеогенеза

Проводятся активные исследования возможностей таргетной терапии пациентов с наследственными заболеваниями с учетом молекулярного дефекта. Получены обнадеживающие результаты при патогенетической терапии муковисцидоза.

Бисфосфонаты (БФ) – основные лекарственные средства для лечения как детей, так и взрослых пациентов с незавершенным остеогенезом. Считается, что БФ могут быть менее эффективными или даже приводить к неблагоприятным последствиям в случаях недостаточного потребления кальция и/или дефицита витамина D (Weaver et al., 2016).

Есть также доклинические и небольшое количество клинических исследований у взрослых пациентов с НО в отношении деносумаба – моноклонального антитела, нацеленного на RANKL (рецептор активатора ядерного лиганд фактора каппа-В). Что касается анаболической терапии, то терипаратид – единственный на данный момент доступный анаболический агент – показал многообещающие результаты у взрослых пациентов с НО типа I. Доклинические исследования выявили, что ингибирование передачи сигналов TGF-бета, а также ингибирование склеростина могут играть роль в лечении хрупкости костей. Помимо фармакологических вмешательств первостепенное значение для обеспечения наилучшей медицинской помощи имеет междисциплинарный подход, который обеспечивают опытные хирурги-ортопеды, специалисты по стоматологической помощи, физиотерапевты и специалисты по кинезотерапии.

В настоящее время для лечения детей с НО широко используются бисфосфонаты. Показано, что как пероральное (алендронат, ризедронат), так и внутривенное введение БФ (памидронат, золедронат, неридронат) улучшает уровень минеральной плотности костной ткани (МПКТ), особенно в позвоночнике. Тем не менее данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, касающихся эффективности противодействия переломам, облегчения боли и улучшения двигательной активности, все еще отсутствуют. Недавние исследования не выявили последовательного снижения частоты переломов и улучшения клинического статуса пациентов при лечении БФ (Dwan et al., 2014).

Относительно влияния БФ у взрослых с НО имеются ограниченные данные, в которых проверялось влияние различных БФ на уровень МПКТ. Почти во всех исследованиях сообщалось о благоприятном воздействии на уровень МПКТ нижнего отдела позвоночника (увеличение до 13.9 %) с менее выраженными эффектами на общий

уровень МПКТ бедра (увеличение до 4.3 %) (Lindahl et al., 2014). За последнее время опубликовано несколько сообщений об атипичных переломах бедра у взрослых пациентов с НО, получающих лечение бисфосфонатами.

В ряде исследований оценивался эффект деносумаба у пациентов с НО, вызванным мутацией в *SERPINF1*, который характеризуется слабым ответом на БФ, а также у пациентов с НО I/IV ( $n = 8$ ) и НО III ( $n = 2$ ) типами (Hoyer-Kuhn et al., 2016). Используемая доза составляла 1 мг/кг подкожно каждые 3 мес. Во всех исследованиях сообщалось о значительном увеличении МПКТ и отсутствии значительных побочных эффектов лечения в течение двухлетнего периода.

Ингибирование склеростина может быть еще одним вариантом лечения ломкости костей при незавершенном остеогенезе. Недавно опубликованные исследования показали, что введение ромосозумаба (моноклонального антитела, связывающего склеростин) в течение одного года снижает частоту переломов позвоночника и остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопорозом (Sinder et al., 2015; Grafе et al., 2016).

В мышинной модели с НО было обнаружено, что повышенная передача сигналов TGF- $\beta$  участвует в фенотипе НО, в то время как ингибирование TGF- $\beta$  улучшает костную массу и силу. Фаза I исследования проверяет безопасность фрезолимумаба, высокоаффинного нейтрализующего антитела, которое нацелено на все три изоформы TGF- $\beta$ , у взрослых с умеренно выраженной клиникой незавершенного остеогенеза. Комбинированная терапия с антирезорбтивными и анаболическими агентами – еще один потенциальный вариант лечения ломкости костей у пациентов с незавершенным остеогенезом. Другие способы лечения, такие как трансплантация костного мозга и генная терапия, находятся на стадии оценки эффективности для лечения тяжелых форм НО (Marini et al., 2017).

Таким образом, несмотря на достигнутый прогресс в понимании патофизиологии НО, все еще необходимы дополнительные исследования, чтобы определить лучший терапевтический подход к этому гетерогенному заболеванию.

### Заключение

Обобщая вышеизложенное, можно сделать вывод, что произошел прорыв в идентификации молекулярного патогенеза незавершенного остеогенеза, что обусловлено внедрением современных технологий секвенирования следующего поколения (NGS). Тем не менее все еще далеки от завершения вопросы о распространенности заболевания в целом и его отдельных клинических форм в различных популяциях мира. Степень молекулярной гетерогенности НО остается неизвестной, продолжается выявление новых патогенетических механизмов формирования фенотипа заболевания на основе идентификации новых генов, вовлеченных в патогенез незавершенного остеогенеза. В настоящее время предпринимаются попытки разработки таргетной терапии заболевания с учетом новых знаний о клинико-генетических аспектах НО, однако еще много противоречивых результатов и решение проблемы лечения заболевания пока не найдено.



## Список литературы / References

- Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Яхьяева Г.Т., Журкова Н.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Кротов И.А. Несовершенный остеогенез: особенности диагностики. Педиатр. фармакология. 2018;15(3):224-232. DOI 10.15690/pf.v15i3.1902.  
[Ignatovich O.N., Namazova-Baranova L.S., Margieva T.V., Yakhyayeva G.T., Zhurkova N.V., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Krotov I.A. Osteogenesis imperfecta: diagnostic feature. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2018;15(3):224-232. DOI 10.15690/pf.v15i3.1902. (in Russian)]
- Крючкова О.А., Круглов С.В. Несовершенный остеогенез: лечение. Несовершенный остеогенез: симптомы. 2014. <https://ymkababy.ru/pregnancy/nesovershennyi-osteogenez-lechenie-nesovershennyi-osteogenez-simptom.html>.
- [Kruchkova O.A., Kruglov S.V. Treatment of osteogenesis imperfecta. Symptoms of osteogenesis imperfecta. 2014. Available at <https://ymkababy.ru/pregnancy/nesovershennyi-osteogenez-lechenie-nesovershennyi-osteogenez-simptom.html>. (in Russian)]
- Надыршина Д.Д., Хусайнова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Исследование  $\alpha 1$ -цепи коллагена I-го типа (COL1A1) у больных несовершенным остеогенезом. Генетика. 2012;48(3):372-380.  
[Nadyrshina D.D., Khusainova R.I., Khusnutdinova E.K. Studies of type I collagen (COL1A1)  $\alpha 1$  chain in patients with osteogenesis imperfecta. *Russ. J. Genet.* 2012;48(3):321-328.]
- Пигарова Е.А., Шеремета М.С., Куликова К.С., Беловалова И.М., Тюльпаков А.Н., Румянцев П.О. Клинический случай сочетания несовершенного остеогенеза и болезни Грейвса. Ожирение и метаболизм. 2017;14(4):77-82. DOI 10.14341/OMET2017477-82.  
[Pigarova E.A., Sheremeta M.S., Kulikova K.S., Belovalova I.M., Tulpakov A.N., Rumiantsev P.O. Osteogenesis imperfecta in combination with Graves disease. *Ozhirenie i Metabolism = Obesity and Metabolism*. 2017;14(4):77-82. DOI 10.14341/OMET2017477-82. (in Russian)]
- Яхьяева Г.Т., Маргиева Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Жердев К.В., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К. V тип несовершенного остеогенеза. Наблюдение редкого случая. Педиатр. фармакология. 2015a;12(1):79-84.  
[Yakhyayeva G.T., Margieva T.V., Namazova-Baranova L.S., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Zhurkova N.V., Zherdev K.V., Vashakmadze N.D., Gevorkyan A.K. Clinical case of rare type V osteogenesis imperfecta. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2015a;12(1):79-84. (in Russian)]
- Яхьяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. Новые аспекты генетической основы, классификации и лечения несовершенного остеогенеза: литературный обзор. Педиатр. фармакология. 2015b;12(5):579-588. DOI 10.15690/pf.v12i5.1461.  
[Yakhyayeva G.T., Namazova-Baranova L.S., Margieva T.V. New aspects of the genetic basis, classification and treatment of osteogenesis imperfecta: a literature review. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2015b;12(5):579-588. DOI 10.15690/pf.v12i5.1461. (in Russian)]
- Asharani P.V., Keupp K., Semler O., Wang W., Li Y., Thiele H., Yigit G., Pohl E., Becker J., Frommolt P., Sonntag C., Altmüller J., Zimmermann K., Greenspan D.S., Akarsu N.A., Netzer C., Schönau E., Wirth R., Hammerschmidt M., Nürnberg P., Wollnik B., Carney T.J. Attenuated *BMP1* function compromises osteogenesis, leading to bone fragility in humans and zebrafish. *Am. J. Hum. Genet.* 2012;90(4):661-674. DOI 10.1016/j.ajhg.2012.02.026.
- Barnes A.M., Cabral W.A., Weis M., Makareeva E., Merta E.L., Leikin S., Eyre D., Trujillo C., Marini J.C. Absence of *FKBP10* in recessive type XI OI leads to diminished collagen cross-linking and reduced collagen deposition in extracellular matrix. *Hum. Mutat.* 2012;33(11):1589-1598. DOI 10.1002/humu.22139.
- Becker J., Semler O., Gilissen C., Li Y., Bolz H.J., Giunta C., Bergmann C., Rohrbach M., Koerber F., Zimmermann K. Exome sequencing identifies truncating mutations in human *SERPINF1* in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.* 2011;88(3):362-371. DOI 10.1016/j.ajhg.2011.01.015. Belgian Bone Club. 2019. Available at <http://www.bbcbonehealth.org/osteogenesis-imperfecta>.
- Cabral W.A., Chang W., Barnes A.M., Weis M.A., Scott M.A., Leikin S., Makareeva E., Kuznetsova N.V., Rosenbaum K.N., Tift C.J., Bulas D.I., Kozma C., Smith P.A., Eyre D.R., Marini J.C. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat. Genet.* 2007;39(3):359-365. DOI 10.1038/ng1968.
- Christiansen H.E., Schwarze U., Pyott S.M., AlSwaid A., Al Balwi M., Alrasheed S., Pepin M.G., Weis M.A., Eyre D.R., Byers P.H. Homozygosity for a missense mutation in *SERPINH1*, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.* 2010;86(3):389-398. DOI 10.1016/j.ajhg.2010.01.034.
- Costantini A., Krallis P.N., Kämpe A., Karavitakis E.M., Taylan F., Mäkitie O., Doulgeraki A. A novel frameshift deletion in *PLS3* causing severe primary osteoporosis. *J. Hum. Genet.* 2018;63(8):923-926. DOI 10.1038/s10038-018-0472-5.
- Doyard M., Bacrot S., Huber C., Di Rocco M. *FAM46A* mutations are responsible for autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *J. Med. Genet.* 2018;55(4):278-284. DOI 10.1136/jmedgenet-2017-104999. Epub 2018 Jan 22.
- Dwan K., Phillipi C.A., Steiner R.D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;7:Cd005088.
- Fratzl-Zelman N., Barnes A.M., Weis M., Carter E., Hefferan T.E., Perino G., Chang W., Smith P.A., Roschger P., Klaushofer K., Glorieux F.H., Eyre D.R., Raggio C., Rauch F., Marini J.C. Non-lethal type VIII osteogenesis imperfecta has elevated bone matrix mineralization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(9):3516-3525. DOI 10.1210/jc.2016-1334.
- Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H., Ward L., Travers R., Roughley P., Lalic L., Glorieux D.F., Fassier F., Bishop N.J. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J. Bone Miner. Res.* 2000;15(9):1650-1658. DOI 10.1359/jbmr.2000.15.9.1650.
- Glorieux F.H., Ward L.M., Rauch F., Lalic L., Roughley P.J., Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J. Bone Miner. Res.* 2002;17(1):30-38. DOI 10.1359/jbmr.2002.17.1.30.
- Grafe I., Alexander S., Yang T., Lietman C., Homan E.P., Munivez E., Chen Y., Jiang M.M., Bertin T., Dawson B., Asuncion F., Ke H.Z., Ominsky M.S., Lee B. Sclerostin antibody treatment improves the bone phenotype of *Crtap*<sup>-/-</sup> mice, a model of recessive Osteogenesis Imperfecta. *J. Bone Miner. Res.* 2016;31(5):1030-1040.
- Hoyer-Kuhn H., Franklin J., Allo G., Kron M., Netzer C., Eysel P., Hero B., Schoenau E., Semler O. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfect – a first prospective trial. *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* 2016;16(1):24-32.
- Laine C.M., Joeng K.S., Campeau P.M., Kiviranta R., Tarkkonen K., Grover M., Lu J.T., Pekkinen M., Wessman M., Heino T.J., Nieminen-Pihala V., Aronen M., Laine T., Kröger H., Cole W.G., Lehesjoki A.E., Nevarez L., Krakow D., Curry C.J., Cohn D.H., Gibbs R.A., Lee B.H., Mäkitie O. *WNT1* mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:1809-1816. DOI 10.1056/NEJMoA1215458.
- Lapunzina P., Aglan M., Temtamy S., Caparrós-Martin J.A., Valencia M., Letón R., Martínez-Glez V., Elhossini R., Arm K., Vilaboa N., Ruiz-Perez V.L. Identification of a frameshift mutation in *Osterix* in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.* 2010;87(1):110-114. DOI 10.1016/j.ajhg.2010.05.016.
- Li L., Zhao D., Zheng W., Wang O., Jiang Y., Xia W., Xing X., Li M. A novel missense mutation in *P4HB* causes mild osteogenesis imperfecta. *Biosci. Rep.* 2019;39(4). DOI 10.1042/BSR20182118.
- Lindahl K., Langdahl B., Ljunggren O., Kindmark A. Treatment of osteogenesis imperfecta in adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;171(2):R79-R90. DOI 10.1530/EJE-14-0017.



- Lindert U., Cabral W.A., Ausavarat S., Tongkobpetch S. *MBTPS2* mutations cause defective regulated intramembrane proteolysis in X-linked osteogenesis imperfecta. *Nat. Commun.* 2016;7:11920. DOI 10.1038/ncomms11920.
- Lowenstein E.J. Osteogenesis imperfecta in a 3,000-year-old mummy. *Childs Nerv. Syst.* 2009;25(5):515-516. DOI 10.1007/s00381-009-0817-7.
- Mahoney M. Ivar the Boneless. 2017. Available at: [www.englishmonarchs.co.uk/vikings\\_10.html](http://www.englishmonarchs.co.uk/vikings_10.html).
- Marini J.C., Forlino A., Bächinger H.P., Bishop N.J., Byers P.H., De Paepe A., Fassier F., Fratzi-Zelman N., Kozloff K.M., Krakow D., Montpetit K., Semler O. Osteogenesis imperfecta. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017;3:1-19. DOI 10.1038/nrdp.2017.52.
- Mendoza-Londono R., Fahiminiya S., Majewski J. Care4Rare Canada Consortium; Tétreault M., Nadaf J., Kannu P., Sochett E., Howard A., Stimec J., Dupuis L., Roschger P., Klaushofer K., Palomo T., Ouellet J., Al-Jallad H., Mort J.S., Moffatt P., Boudko S., Bächinger H.P., Rauch F. Recessive osteogenesis imperfecta caused by missense mutations in *SPARC*. *Am. J. Hum. Genet.* 2015;96(6):979-985. DOI 10.1016/j.ajhg.2015.04.021.
- Morello R., Bertin T.K., Chen Y., Hicks J., Tonachini L., Monticone M., Castagnola P., Rauch F., Glorieux F.H., Vranka J., Bächinger H.P., Pace J.M., Schwarze U., Byers P.H., Weis M.A., Fernandes R.J., Eyre D.R., Yao Z., Boyce B.F., Lee B. *CRTAP* is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell.* 2006;127(2):291-304. DOI 10.1016/j.cell.2006.08.039.
- Puig-Hervás M.T., Temtamy S., Aglan M., Valencia M., Martínez-Glez V., Ballesta-Martínez M.J., López-González V., Ashour A.M., Amr K., Pulido V., Guillén-Navarro E., Lapunzina P., Caparrós-Martín J.A., Ruiz-Perez V.L. Mutations in *PLOD2* cause autosomal-recessive connective tissue disorders within the Bruck syndrome-osteogenesis imperfecta phenotypic spectrum. *Hum. Mutat.* 2012;33(10):1444-1449. DOI 10.1002/humu.22133.
- Pyott S.M., Tran T.T., Leistriz D.F., Pepin M.G., Mendelsohn N.J., Temme R.T., Fernandez B.A., Elsayed S.M., Elsobky E., Verma I., Nair S., Turner E.H., Smith J.D., Jarvik G.P., Byers P.H. *WNT1* mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.* 2013;92(4):590-597. DOI 10.1016/j.ajhg.2013.02.009.
- Ramachandran M., Jones D. Osteogenesis imperfecta. 2018. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1256726-overview>.
- Rubinato E., Morgan A., D'Eustacchio A., Pecile V., Gortani G., Gasparini P. A novel deletion mutation involving *TMEM38B* in a patient with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Gene.* 2014;545(2):290-292. DOI 10.1016/j.gene.2014.05.028.
- Sinder B.P., Salemi J.D., Ominsky M.S., Caird M.S., Marini J.C., Kozloff K.M. Rapidly growing *Brl/+* mouse model of osteogenesis imperfecta improves bone mass and strength with sclerostin antibody treatment. *Bone.* 2015;71:115-123.
- Symoens S., Malfait F., D'hondt S., Callewaert B., Dheedene A., Steyaert W. Deficiency for the ER-stress transducer OASIS causes severe recessive osteogenesis imperfecta in humans. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013;8:154. DOI 10.1186/1750-1172-8-154.
- Tournis S., Dede A.D. Osteogenesis imperfecta – a clinical update. *Metabolism.* 2018;80:27-37. DOI 10.1016/j.metabol.2017.06.001.
- VanDijk F.S., Nesbitt I.M., Zwickstra E.H., Nikkels P.G.J., Piersma S.R., Fratantoni S.A., Jimenez C.R., Huizer M., Morsman A.C., Cobben J.M., van Roij M.H.H., Elting M.W., Verbeke M.I.J.L., Wijnaendts L.C.D., Shaw N.J., Högl W., McKeown C., Sistermans E.A., Dalton A., Meijers-Heijboer H., Pals G. *PP1B* mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.* 2009;85(4):521-527. DOI 10.1016/j.ajhg.2009.09.001.
- Ward L.M., Rauch F., Travers R., Chabot G., Azouz E.M., Lalic L., Roughley P.J., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone.* 2002;31(1):12-18.
- Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J., Dawson-Hughes B., Lappe J.M., LeBoff M.S., Liu S., Looker A.C., Wallace T.C., Wang D.D. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos. Int.* 2016;27:367-376.
- Zhang H., Yue H., Wang C., Gu J., He J., Fu W., Hu W., Zhang Z. Novel mutations in the *SEC24D* gene in Chinese families with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Osteoporos. Int.* 2017;28(4):1473-1480. DOI 10.1007/s00198-0163866-2.

#### ORCID ID

R.I. Khusainova [orcid.org/0000-0002-8643-850X](https://orcid.org/0000-0002-8643-850X)

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-015-00489\_a.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 11.06.2019. После доработки 06.08.2019. Принята к публикации 17.10.2019.