

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И РИСКОМ ОСТЕОПОРОЗА

© Руденко Е.В.¹, Морозик П.М.², Самоховец О.Ю.³, Кобец Е.В.², Руденко Э.В.⁴

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

² Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск

³ Городской центр профилактики остеопороза и болезней костно-мышечной системы, Минск

⁴ Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Витамин D относится к группе секостероидных гормонов и реализует свои клеточные эффекты путем инициации транскрипции витамин D-зависимых генов. Витамин D играет важную роль в регуляции обмена кальция и фосфора. Активный метаболит витамина D – 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол) способствует клеточному поглощению кальция и его транспорту в кишечнике. В почечных канальцах кальцитриол контролирует собственный гомеостаз (подавление 1- α -гидроксилазы и стимуляция 24-гидроксилазы), потенцирует эффекты ПТГ и индуцирует трансэпителиальный перенос кальция. Разнообразные биологические действия кальцитриола реализуются посредством модуляции экспрессии генов, которые опосредованы взаимодействием с внутриклеточным рецептором витамина D (vitamin D receptor–VDR). Связываясь с VDR, в остеобластах, остеоцитах и остеокластах кальцитриол также оказывает прямое действие на костный метаболизм. VDR является продуктом соответствующего гена – *VDR*, который определяет его структуру и функциональную активность. Определение полиморфизмов гена *VDR*, ассоциированных с низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ), позволит выявить лиц с высоким риском раннего снижения МПКТ и развития остеопороза и проводить своевременный комплекс профилактических мероприятий по его профилактике.

Цель данной работы – выявление ассоциации полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями МПКТ у постменопаузальных женщин с низкой костной массой.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Минского городского центра остеопороза и заболеваний костно-мышечной системы. Критерии включения: женский пол, продолжительность менопаузы не менее 3-х лет. Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний или прием медикаментов, оказывающих влияние на метаболизм костной ткани (кроме препаратов для лечения остеопороза). Группу исследования составили пациентки с постменопаузальным остеопорозом и низкоэнергетическими переломами в анамнезе ($n=66$, средний возраст $58,3 \pm 6,2$ лет), контрольную группу – 170 постменопаузальных женщин с нормальными значениями МПКТ (средний возраст $56,7 \pm 7,42$ лет). Все включенные в исследование подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проводилось анкетирование пациенток с целью выявления факторов риска остеопороза и анамнеза низкоэнергетических переломов, клиническое обследование, включающее измерение роста и массы тела. Исследование МПКТ поясничных позвонков ($L_1 - L_4$) и шеек бедренных костей осуществлялось методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на рентгеновском денситометре “LUNARProdigy” фирмы “GE” (США) с программным обеспечением CORE v8.5. Оценка состояния МПКТ проводилась на основании показателей Т-критерия для женщин европеоидной расы в соответствии с рекомендациями ВОЗ: Т-критерий $-1,0$ и больше – норма, Т-критерий в диапазоне от $-1,0$ до $-2,5$ – остеопения, $-2,5$ и меньше – остеопороз. Результаты измерений МПКТ представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка (в г/см³).

В качестве биологического материала для генотипирования использовали тотальную геномную ДНК, выделенную из буккального эпителия с помощью коммерческих наборов Нуклеосорб-А (ОДО «Праймтех», Беларусь) согласно инструкции производителя. Анализ полиморфных вариантов *VDR* Apal (rs7975232), *VDR* BsmI (rs1544410), *VDR* TaqI (rs731236) и *VDR* Cdx2 (rs11568820) осуществляли с использованием коммерческих наборов праймеров и зондов TaqMan® компании Applied Biosystems (США) в соответствии с инструкцией производителя. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы R (<http://www.r-project.org/>) для Windows с помощью дополнительных пакетов для анализа генетических данных «SNPassoc» (версия 1.9-2).

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 66 женщин с постменопаузальным остеопорозом (группа ПМО) и 170 женщин группы сравнения (группа КОН). Исследуемые группы не отличались по возрасту ($58,2$ ($48,4; 69,0$) и $57,3$ ($45,7; 69,0$) лет соответственно), весу ($66,3$ ($57,0; 74,0$) и $68,5$ ($58,0; 76,5$) кг), росту ($159,8$ ($155,0; 163,0$) и $162,3$ ($157,0; 166,0$) см), индексу массы тела ($25,8$ ($24,3; 27,9$) и $26,5$ ($24,4; 28,7$)). По всем показателям разница между группами была статистически не значима ($p > 0,1$). В дальнейшем был проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *VDR* в группах. Наиболее существенные различия между исследуемыми группами в распределении частот генотипов и аллелей выявлены для полиморфизма Apal гена *VDR*. Для лиц, гомозиготных по аллелю С (генотип СС), риск остеопороза был значительно повышен по сравнению с носителями гомозиготного генотипа АА (OR=2,7 [95% CI: 1,5-4,7], $P=0,002$), что свидетельствует о значительном вкладе аллеля С в предрасположенность к остеопорозу. У пациенток с ПМО частота встречаемости аллеля С была выше чем в группе

сравнения, $OR=1,8$ [95% CI: 1,3-2,5], $P=0,001$. В то же время, аллель А более распространен в группе КОН и является протекторным, снижая риск развития заболевания, $OR=0,6$ [95% CI: 0,4-0,8], $P=0,001$. Статистически значимые различия между исследуемыми группами также выявлены при анализе распределения частот генотипов полиморфного варианта BsmI гена VDR: среди носителей неблагоприятного генотипа G\G риск постменопаузального остеопороза повышен по сравнению с носителями генотипа A\A ($OR=2,1$ [95% CI: 1,0 - 4,4], $P=0,02$). При анализе распределения аллелей по варианту VDR BsmI также обнаружены статистически значимые различия между анализируемыми группами ($P=0,007$). Носительство благоприятного аллеля А ассоциировалось с существенным снижением риска остеопороза, $OR=0,6$ [95% CI: 0,4 - 0,9], $P=0,007$. Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму TaqI гена VDR в группах ПМО и КОН не выявил их статистически значимой связи с риском остеопороза. Между группами ПМО и КОН наблюдалась статистически значимая ассоциация генотипа G\G с риском остеопороза – у носителей этого генотипа риск заболевания был существенно повышен, $OR=2,1$, [95% CI: 1,2 - 3,8], $P=0,02$. Аналогичный риск на уровне тенденции наблюдался и для носителей аллеля А ($OR=2,1$, [95% CI: 1,2 - 3,6], $P=0,07$). На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ ассоциации уровня МПКТ в поясничных позвонках (L_1-L_4) и шейках бедренных костей с результатами генотипирования в объединенной группе пациентов ПМО и КОН. Была выявлена статистически значимая ассоциация между показателями МПКТ шейки бедра и генотипами по вариантам ApaI и TaqI гена VDR. Так, среди носителей неблагоприятного генотипа ApaI C\С значения МПКТ были на 13,7% ниже по сравнению с носителями генотипа ApaI A\A (0,767 и 0,872 г/см², соответственно, $p=0,04$). Схожая картина выявлена и для носителей неблагоприятного варианта TaqI C\С, среди носителей которого уровень МПКТ был на 13,8% ниже по сравнению с благоприятным гомозиготным вариантом TaqI T\Т (0,803 и 0,914 г/см², соответственно, $p=0,03$). Примечательно, что для носителей гетерозиготных вариантов по обоим маркерам наблюдается промежуточный уровень МПКТ. Не было выявлено статистически значимой ассоциации между уровнем МПКТ и вариантами генотипов по VDR BsmI. Наиболее вероятно, это объясняется тем, что этот полиморфный вариант локализован в 3'-некодируемом участке гена и вовлечен в регуляцию стабильности мРНК VDR. То есть, вариант BsmI не влияет непосредственно на аминокислотную последовательность рецептора витамина D, что возможно, объясняет отсутствие его ассоциации с уровнем МПКТ.

Выводы. Полиморфизм гена VDR играет ключевую роль в предрасположенности к остеопорозу и ассоциируется с уровнем МПКТ у женщин в постменопаузе. Были определены информативные генетические маркеры, статистически значимо ассоциированные с риском развития постменопаузального остеопороза и коррелирующие с уровнем минеральной плотности костной ткани. Выявлено, что наибольшей информативностью обладают полиморфные варианты ApaI, BsmI и TaqI гена VDR. Выявление неблагоприятных вариантов гена VDR позволит проводить индивидуальную оценку риска остеопороза задолго до развития заболевания, что поможет существенно повысить качество его профилактики и терапии, снизить вероятность возникновения осложнений, повысить качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Рецептор витамина D; минеральная плотность кости; остеопороз.

GENETIC POLYMORPHISM OF THE VITAMIN D RECEPTOR IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: RELATIONSHIP WITH BONE MINERAL DENSITY AND RISK OF OSTEOPOROSIS

© Rudenko E.V.¹, Morozik P.M.², Samokhovets O.Yu.³, Kobets E.V.², Rudenko E.V.⁴

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

² Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

³ City center for prevention of osteoporosis and diseases of the musculoskeletal system, Minsk

⁴ Belarusian state medical University, Minsk

KEYWORDS: Vitamin D receptor; bone mineral density; osteoporosis.