

ОЦЕНКА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА Кальцитонина У ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННОЙ МПК ПРИ ГИПОЭСТРОГЕНЕМИИ

М.В. АСЕЕВ², И.Е. ЗАЗЕРСКАЯ¹, Л.В. КУЗНЕЦОВА¹, В.С. БАРАНОВ², Э.К. АЙЛАМАЗЯН

¹ Государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург;

² ФГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург (директор — академик РАМН Э.К. Айламазян)

Проводилась оценка встречаемости генотипов и аллелей гена рецептора кальцитонина у женщин со сниженной МПК в постменопаузальном периоде и после овариэктомии. Изучался полиморфизм данного гена в группах наблюдения в зависимости от скорости костного обмена при гипострогенемии, которая оценивалась на основании концентрации дезоксипиридинолина и степени снижения МПК за 12 месяцев исследования. Достоверной разницы в распределении аллельных вариантов гена кальцитонина у женщин с высокой и низкой скоростями костного обмена как в постменопаузальном периоде, так и после овариэктомии не обнаружено. Несмотря на ожидаемую связь гена рецептора кальцитонина с риском развития остеопороза в постменопаузальном периоде, нами не получено достоверных данных, указывающих на определяющую роль данного гена в формировании костных потерь как в постменопаузе, так и у женщин после билатеральной овариэктомии.



ВВЕДЕНИЕ

Кальцитонин — пептидный гормон, секретруется парафолликулярными клетками щитовидной железы в ответ на увеличение содержания ионов кальция в плазме. Эффекты кальцитонина (КТ) обусловлены его воздействием на специфические кальцитониновые рецепторы клетки, близкие по структуре рецепторам паратормона и секретина [1]. КТ снижает концентрацию кальция в сыворотке, предотвращая гиперкальциемию, что приводит к уменьшению активности остеокластов и снижению резорбции кальция из костного матрикса. КТ также ингибирует образование новых остеокластов, снижает реабсорбцию кальция, фосфора в почечных канальцах, стимулирует активность 1α -гидроксилазы, повышая продукцию $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Снижение уровня эстрогенов в постменопаузе опосредованно уменьшает благоприятные эффекты КТ на костный обмен. Можно предположить, что именно в постменопаузе проявится влияние мутаций в гене рецептора кальцитонина. При изучении влияния полиморфизма гена КТ на риск развития остеопороза (ОП) получены противоречивые сведения. В работах L. Masi с соавторами (1998), проведенных на 307 постменопаузальных женщинах Италии, показано, что у женщин с генотипом ТТ МПК позвонков достоверно ниже, чем у женщин с генотипами ТС и СС [6]. В последующих работах того же коллектива авторов выявлена зависимость МПК позвоночника от полиморфизма фрагментов гена КТ [7]. Интересно отметить, что в данных исследованиях частоты распределения аллелей и генотипов существенно отличались от частот, выявленных у японских жителей. В Японии частота встречаемости аллеля С достигала 90%, в то время как в Италии она не превышала 42% [2, 3, 4, 5]. В то же время ряд авторов указывает, что женщины именно с генотипом СС имели достоверно более низкую МПК в поясничном отделе позвоночника, в то время как для других частей скелета никакой зависимости вообще не было найдено [3]. Дальнейшие исследования показали, что переломы костей запястья или позвоночника, связанные с ОП, достоверно реже встречаются у гетерозигот ТС по сравнению с гомозиготами (ТТ или СС). Это позволило предположить, что именно генотип ТС является протективным фактором, способствующим сохранению МПК и защищающим организм от развития ОП [1, 4]. Целью настоящего исследования явилось изучение встречаемости аллельных вариантов гена кальцитонина у женщин с разной степенью снижения МПК при гипострогенемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось у 168 женщин с гипострогенемией, среди них 89 пациенток в постменопаузе (1 группа) и 79 пациенток после овариэктомии (2 группа). В 1 груп-

пе — пациентки с МПК, соответствующей норме составили 26 человек, с остеопенией — 42, с ОП — 21, во 2 группе — соответственно 7, 49 и 23 женщины. Данные генетического обследования пациенток с гипострогенемией сравнивали с группой популяции (n=138) Северо-Западного региона России (табл. 2).

Полиморфизм гена коллагена изучен с помощью метода ПЦР с последующей рестрикцией и электрофорезом в полиакриламидном геле.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка встречаемости генотипов и аллелей гена рецептора кальцитонина производилась отдельно по группам, в зависимости от причины наступления менопаузы. Генотип ТТ обнаружен у 55 женщин в постменопаузе (61,8% обследованных), ТС — у 32 (36,0%), СС — у 2 (2,2%), аллели Т — у 79,8%, С — у 20,2%. Встречаемость генотипов для пациенток с ОЭ составила 54,4% (43 человека), 43,0% (34 человека) и 2,6% (2 человека) соответственно, аллели Т — 75,9%, С — 24,1%. В популяционной группе распространенность генотипа ТТ оказалась 57,3%, ТС — 33,3%, СС — 9,4%, аллели Т — 74%, С — 26%. Таким образом, частоты встречаемости аллелей и генотипов гена CALCR в обеих группах достоверно не отличались друг от друга и от популяции. Во всех группах наблюдения доминируют по распространенности аллель Т и гомозиготы по данному аллелю (см. рис).

Проведен анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей в зависимости от степени снижения МПК на момент включения пациенток в исследование. В 1 группе генотип ТТ обнаружен у 69,2% женщин с нормальной МПК, у 54,8% пациенток с остеопенией, у 66,7% — с ОП. Во 2 группе генотип ТТ определен у 71,4%, 51,0% и 56,5% женщин соответственно. Частота аллеля Т превалировала как в постменопаузе, так и у пациенток с СПОЭ (табл. 1). Достоверных различий во встречаемости того или иного аллеля или аллельного варианта гена КТ у пациенток в обеих группах наблюдения по сравнению с популяционной не получено.

Также проведена оценка влияния аллельных вариантов гена КТ на скорость снижения МПК в группах наблюдения. Анализ проводился на основании скорости снижения МПК по данным DEXA через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения, и по уровню биохимического маркера костной резорбции — дезоксипиридинолина (ДПИД). Гомозиготы по аллелю Т превалируют в обеих группах наблюдения, что сопоставимо с популяционными данными (табл. 2). Гомозиготы по аллелю Т, с которым связывают риск развития ОП, встретились при высокой скорости костного обмена по данным DEXA в 81,7% случаев, при низкой — в 71,7%. Функционально полноценный генотип СС обнаружен у 3,8% женщин с эстрогендефицитным состоянием и низкой скоростью

Таблица 1

Распространенность генотипов и аллелей гена КТ в зависимости от уровня МПК у женщин в постменопаузальном периоде и после овариоэктомии

МПК в L_1-L_4 DEXA	Генотипы			Аллели	
	ТТ	ТС	СС	Т	С
Постменопауза, n=89					
Норма, n=26 0,943±0,03 г/см ²	18 (69,2±9,1%)	8 (30,8±9,1%)	0	84,6%	15,4%
Остеопения, n=42 0,868±0,08 г/см ²	23 (54,8±7,8%)	18 (42,8±7,6%)	1 (2,4±2,3%)	76,2%	23,8%
Остеопороз, n=21 0,743±0,02 г/см ²	14 (66,7±10,3%)	6 (28,6±9,8%)	1 (4,7±4,6%)	81,0%	19,0%
СПОЭ, n=79					
Норма, n=7 0,969±0,04 г/см ²	5 (71,4±17,1%)	2 (28,6±17,1%)	0	85,7%	14,3%
Остеопения, n=49 0,871±0,05 г/см ²	25 (51,0±7,1%)	23 (46,9±7,1%)	1 (2,0±2,0%)	74,6%	25,4%
Остеопороз, n=23 0,734±0,03 г/см ²	13 (56,5±10,3%)	9 (39,1±10,2%)	1 (4,4±4,2%)	76,0%	24,0%

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов и аллелей гена КТ у женщин с гипострогенемией в зависимости от данных DEXA в динамике

Группы	Генотипы			Аллели	
	ТТ	ТС	СС	Т	С
С низкой скоростью снижения МПК, n=53	23 (43,4±6,8%)	26 (49,1±6,9%)	2 (3,8±2,6%)	71,7%	28,4%
С высокой скоростью снижения МПК, n=49	31 (63,3±6,9%)*	18 (36,7±6,9%)	0#	81,7%	18,3%
Популяционная группа, n=138	79 (57,2±4,2%)	46 (33,3±4,0%)	13 (9,4±2,5%)	73,8%	26,2%

* — достоверность различий между группами с разной скоростью снижения МПК, $p < 0,05$;

— достоверность различий между группами с разной скоростью снижения МПК и популяционной группой

костного обмена и не встретился у пациенток с высокой скоростью потери МПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоверных различий в распределении аллелей и генотипов гена рецептора кальцитонина у женщин с высокой и низкой степенью снижения МПК за 12 месяцев, коррелирующей с биохимическими показателями остеорезорбции как в постменопаузальном периоде, так и после овариоэктомии, нами не обнаружено. При уровне ДПИД в пределах нормы генотип ТТ гена кальцитонина встречается в 76,0% случаев, генотип ТС — в 20,0%, СС — в 4,0%. При повышении концентрации ДПИД выше нормальных значений генотип ТТ обнаружен у 56,9% обследованных, ТС — у 41,1%, СС — у 2,0%.

Несмотря на ожидаемую связь полиморфизмов гена рецептора кальцитонина с риском развития постменопаузального остеопороза, нами не получено достоверных данных, указывающих на определяющую роль данного гена в формировании костных потерь при возникновении эстрогенде-

фицитного состояния как в постменопаузальном периоде, так и у женщин после билатеральной овариоэктомии. Однако нельзя ожидать получения однозначных результатов влияния одного изученного гена на костный обмен, прежде всего потому, что остеопороз является мультифакториальным заболеванием, и поэтому трудно представить, что один ген ответствен за фенотипическую вариацию МПК, а также эффект любого из изучаемых аллелей может зависеть от влияния аллелей других локусов. Дальнейшее изучение генной сети остеопороза представляется перспективным и очень объемным исследованием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. (ред.), Зазерская И.Е., Асеев М.В., Кузнецова Л.В., Москаленко М.В., Ниаури Д.А., Баранов В.С. Остеопороз: генетическая предрасположенность, современная диагностика, профилактика // Методическое пособие. — СПб. — 2003. — 32 с.
2. Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза: исследование значимости генетических факторов в детерминации заболевания. Часть 1 // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 2. — С. 23—25.
3. Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза: исследование значимости генетических факторов в детерминации заболевания. Часть 2 // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 3. — С. 28—32.
4. Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза: изучение роли генов в возникновении и развитии остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 4. — С. 26—30.
5. Arai H., Miyamoto K.-L. Et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women // J. Bone Miner. Res. — 1997. — Vol. 12. — P. 915—921.
6. Masi L., Becherini L., Colli E. et al. Polymorphism of the calcitonin receptor gene are associated with bone mineral density in postmenopausal Italian women // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1998. — Vol. 248. — P. 190—195.
7. Masi L., Becherini L., Gennari L. et al. Allelic variants of human calcitonin receptor: Distribution and association with bone mass in postmenopausal women // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1998. — Vol. 245. — P. 622—626.

