

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ СРЕДИ КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ

ВЕРХОТУРОВА С.В.¹, ГОРБУНОВ В.В.², ЦАРЕНОК С.Ю.², АКСЕНОВА Т.А.², ПУШКАРЕВ Б.С.²

¹ НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Чита-2 ОАО «РЖД», Чита;

² Читинская государственная медицинская академия, Чита.

Цель: изучить полиморфизм генов ремоделирования костной ткани (гена рецептора витамина Д Bsm1 c.IVS7G >A, гена лактазы LCT 13910 T>C и гена коллагена COL1A 12046 G->T) у здоровых и больных ОП женщин русской и бурятской национальностей.

Материал и методы. Нами были обследовано 86 женщин с ОП: 40 русской и 46 бурятской национальностей в возрасте от 50 до 80 лет. В качестве контрольной группы для оценки распределения генотипов в популяциях было обследовано 103 здоровых женщины, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования была выбрана точка мутации гена рецептора витамина Д (VDR) Bsm1 c.IVS7G >A, гена лактазы (LCT) -13910 T>C и гена коллагена COL1A 12046 G->T. Диагноз ОП устанавливался согласно «Российским клиническим рекомендациям по остеопорозу» 2012 года. С целью оценки ассоциации аллелей с генотипом рассчитывали относительный риск (ОР) с помощью on-line калькулятора http://gen-exp.ru/calculator_org.php. Для определения частот аллельных вариантов генов применялся закон Харди-Вайнберга.

Результаты исследования. Распространенность генотипов полиморфного локуса Bsm1 c.IVS7G>A гена рецептора витамина Д, -13910 T>C гена лактазы и гена коллагена COL1A 12046 G->T в группе здоровых и больных ОП соответствовали равновесию Харди-Вайнберга. Расчет

относительного риска выявил положительную ассоциацию генотипа AA гена VDR полиморфизма Bsm1 c.IVS7G >A с развитием остеопороза среди представительниц бурятской национальности (ОР 2,2, доверительный интервал (ДИ) [1,3; 3,6]). Следует отметить, что аллель А ассоциирован с низкой минеральной плотностью костной ткани в случае недостаточного поступления кальция с пищей. Согласно результатам наших предыдущих расчетов у пациенток обеих групп употребление кальция является недостаточным (Чита 2015, стр. 96-97 – печатные материалы III съезда Терапевтов Забайкальского края). У пациенток русской национальности расчет относительного риска не выявил ассоциации генотипа AA гена VDR полиморфизма Bsm1 c.IVS7G >A с развитием остеопороза (ОР 0,9, ДИ [0,5; 1,5]). При расчете относительного риска ассоциации аллеля С гена LCT полиморфизма -13910 T>C положительной связи не было выявлено в обеих группах (ОР 0,7, ДИ [0,4; 1,1]). При оценке относительного риска ассоциации аллеля Т гена COL1A 12046 G->T была выявлена положительная связь с развитием ОП в обеих группах (ОР 1,2, ДИ [0,2; 4,9]).

Выводы: женщины бурятской национальности при наличии генотипа AA гена VDR полиморфизма Bsm1 c.IVS7G >A имеют повышенный риск развития остеопороза, нежели русские женщины. Присутствие аллеля Т гена COL1A1 Sp 1 с. 104-144 T>G предрасполагает к развитию остеопороза у представительниц обеих национальностей.

ALLELE AND GENOTYPES FREQUENCIES OF CRP GENE POLYMORPHISM (C1444T; C1846T) IN OSTEOPOROSIS

TSARENOK S.YU., GORBUNOV V.V., DUTOVA A.A.

Chita State Medical Academy, Chita

The impact of immune inflammation to bone mineral density has been discussed recently. C-reactive protein is one of the marker of immune inflammation. The CRP base level significantly depends from individual genetic feature. They were founded that some genetic polymorphism of CRP gene associates with the development of cardiovascular diseases. The relationship of cardiovascular diseases and osteoporosis is being discussed also.

The aim of study is to examine gene CRP polymorphism (C1444T; C1846T) in women with osteoporosis.

Materials and methods. 118 postmenopausal women aged between 60 and 76 were examined. All women were Russian nationality and lived in Transbaikalye region. Osteoporosis was diagnosed in 60 women. Control group consisted of 58 women. The study was conducted according GCP principles and WHO Declaration of Helsinki. Gene polymorphism was determined by PCR method. We used reagents Ltd «Litech» Moscow. The amplification of gene fragments was determined in thermal cycle (Model «Bis»- M111). Genomic DNA was extracted from peripheral venous blood by reagents «DNA-express-blood». Visualization of the amplification products was performed by

electrophoresis in 3% agarose gel. For statistical analysis we used on-line calculator http://gen-exp.ru/calculator_org.php. For comparison of allele and genotypes frequencies we used χ^2 . It was statistically significant at $p < 0.05$.

Results. SNP polymorphisms of locusts 1444 and 1846 gene CRP were discovered in homo and heterozygous condition. The distribution of genotypes of polymorphous locus C1444T and C1846T CRP gene in group of women with osteoporosis and control group corresponded to Hardy – Weinberg law ($df=1$). It was founded that the relative probability of detection alleles C and T of 1444 locus gene CRP did not differ significantly between control group and group of patients with osteoporosis. -R for C allele was 0,97 (CI95% 0,57-1,69), for T allele OR was 1,04 (CI95% 0,61-1,75). It was shown that the frequency distribution of genotypes CC, TT and CT did not differ significantly. As concerns another point mutations of CRP gene (C1846T), it was founded that the frequency of T allele was 46% in patients with osteoporosis and it was 34% in control group ($p=0,06$). The relative probability was higher above 1,64 time (CI95% 0,93-2,77). About the genotypes frequency the next results were got:

the homozygous genotype TT met frequently in women with osteoporosis – 18%, in control group they frequency was 34% ($p=0,03$). The relative probability TT genotype of C1846T locus was higher above 6,27 time (CI95% 1,33-9,75). It was founded that the heterozygous genotype met rarely in patient with osteoporosis than in control group (57% and 62% accordingly), $p=0,03$. The homozygous genotype CC met rarely in patients with osteoporosis compared control group.

Conclusion. 1. There were no significant differences in the occurrence frequency of allele and genotypes of C1444 locus of CRP gene in patient with osteoporosis. 2. It was founded that T allele and TT genotype of C1846T locus of CRP gene were more common in women with osteoporosis. 3. The determination of gene CRP polymorphism gives a responsibility to realize individual prognosis and to take preventive measures.

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

ДОННИКОВ А.Е., БОРДАКОВА Е.В., СМЕТНИК А.А., ЯКУШЕВСКАЯ О.В., ТРОФИМОВ Д.Ю., ЮРЕНЕВА С.В.
ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И. Кулакова МЗ России, г. Москва.

Цель исследования. Определить полиморфизмы генов OPG, RANKL, VDR, SOST и оценить их взаимосвязь с минеральной плотностью кости (МПК) и переломами для последующей оптимизации диагностики и лечения постменопаузального остеопороза.

Материал и методы. В исследование вошли 236 женщин в постменопаузе, проживающих в Москве и Московской области. Основную группу составили 174 пациентки, в возрасте от 50 до 83 лет, с показателями минеральной плотности кости (МПК) $\leq -2,5$ SD по Т-критерию. Группу сравнения составили 62 женщины в постменопаузе с показателями МПК в пределах нормальных значений и отсутствием переломов в анамнезе, в возрасте от 50 до 77 лет. В нашем исследовании всем испытуемым с постменопаузальным остеопорозом и группы контроля с помощью полимеразной цепной реакции проводили молекулярно-генетическое исследование с определением полиморфизмов генов VDR(rs10735810, rs1544410), RANKL (rs9594738, rs9594759) и OPG (rs3102735, rs3102735 и rs4355801), SOST (rs1230399).

Результаты. При наличии Т аллелей гена RANKL по полиморфизмам rs9594759 и rs9594738 риск снижения МПК в поясничном отделе позвоночника увеличивается в 2 раза. У женщин с гомозиготным генотипом С/С по полиморфизму rs3102735 гена OPG риск развития переломов дистального отдела лучевой кости повышается в 17 раз вне зависимости от показателей МПК. Наличие генотипа G/G по полиморфизму rs1544410 гена VDR у пациенток с постменопаузальным остеопорозом ассоциировано с повышением риска переломов дистального отдела лучевой кости в 3 раза. У пациенток с ПМО гомозиготный генотип С/С по полиморфизму rs1230399 гена SOST обуславливают только различия в индексе массы тела.

Заключение. Полиморфизмы генов RANKL (rs9594759 и rs9594738), OPG (rs 3102735) и гена VDR(rs1544410) ассоциированы с риском развития постменопаузального остеопороза и переломов. Ген SOST(rs1230399) не оказывает статистически значимого влияния на МПК и риск переломов.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПЕРЕЛОМОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРА У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПОРОЗОМ Г. КРАСНОЯРСКА

КАПУСТИНА Е.В., БОЛЬШАКОВА Т.Ю., НИКУЛИНА С.Ю., ЧЕРНОВА А.А., МОРДОВСКИЙ В.С.,
ЧУПАХИНА В.А.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Остеопороз (ОП) – мультифакториальное заболевание, поскольку развивается в результате взаимодействия комбинаций аллелей разных локусов, которых более 250 и специфических воздействий факторов окружающей среды. Гены кандидаты в развитие ОП – VDR, CALCA, CALCR, CASR, IL6, IL1RN, TGFB1, IGF1, ER1, CYP19A1, COL1A1, COL1A2, APOE, BGLAP, MTHFR и др. В сибирской популяции роль полиморфизма TaqI rs731236 гена VDR и полиморфизма C677T гена MTHFR до настоящего времени не исследована, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цели исследования: выявить ассоциацию полиморфизмов TaqI rs731236 гена VDR и полиморфизма C677T гена MTHFR с развитием остеопороза и переломами проксимального отдела бедра у женщин г. Красноярск.

Материал и методы: на базе Краевого центра профилактики и лечения остеопороза (отделения ревматологии и остеопороза) ККБ г. Красноярск нами обследована 441 пациентка, которым проведено клиническое обследование, DXA. Были выделены группа пациентов – 1 группа – 100 женщин с остеопорозом без низкоэнергетических переломов, 2 группа – 100 женщин с остеопорозом и переломом проксимального отдела бедра, 241 женщина – контрольная группа (без остеопороза и переломов). Средний возраст женщин $55,1 \pm 10,086$ лет

Для генетического анализа были выбраны полиморфизмы с учетом аналогичных работ по этим генам. Полиморфные варианты рецептора витамина D (VDR TaqI rs731236) и гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T определяли методом ПЦР с TaqMan-зондами в режиме реального времени с использованием тест-систем компании «Applied