

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, TGFBI, 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

Biosystems» на базе ИЦИГ СО РАН г. Новосибирска. Расчеты произведены с помощью SPSS 22.0.

Результаты. Возраст получения перелома проксимального отдела бедра имел тенденцию к нарастанию от 46 до 60 лет. При генетическом анализе выявлено, что частота аллеля Т была высокой как среди женщин контрольной группы (70,5%), так и среди женщин с остеопорозом с переломами (85,2%) и без переломов (89,2%), при этом частота аллеля С была выше у женщин контрольной группы.

Было выявлено, что генотипы ТТ, СТ, СС полиморфизма TaqI rs731236 гена VDR встречались среди женщин контрольной группы только в 25,2% случаев. При этом гомозиготный генотип ТТ по аллелю Т регистрировался одинаково часто у женщин как с переломом (42%), так и без перелома ш/бедра (48%). Гетерозиготный генотип СТ был статистически значимо чаще выявлен преимущественно у женщин с переломом шейки бедра (42%). При анализе аллелей полиморфизма С677Т гена MTHFR выявлено,

что наибольшую распространенность имел аллель С, при этом он также встречался у каждой 2-й женщины контрольной группы. У женщин с переломом проксимального отдела бедра выявлена наибольшая частота встречаемости гомозиготного генотипа СС (54%), генотип ТТ встречался чаще у женщин без переломов (42,2%). По-видимому аллель Т может иметь протективный характер у пациентов с остеопорозом.

Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между ТТ TaqI rs731236 гена VDR и наличием остеопороза и прямая корреляционная связь между СС С677Т гена MTHFR и развитием перелома проксимального отдела бедра.

Выводы: генетическими предикторами переломов проксимального отдела бедра у женщин с постменопаузальным остеопорозом в г. Красноярске могут быть VDR TaqI rs731236 и MTHFR С677Т и могут быть использованы для определения предрасположенности к остеопорозу и переломам.

ПОИСК АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ С РАЗВИТИЕМ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

НУРЛЫГАЯНОВ Р.З.¹, ХУСАИНОВА Р.И.²

¹ГБУЗ РБ ГКБ №21, г.Уфа

²ФГБУН Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа

Остеопороз (МКБ-10 – М80-М85) является причиной более 8,9 млн. переломов ежегодно во всем мире и занимает значимое место среди заболеваний с высокой инвалидизацией и смертностью. По результатам близнецовых и семейных исследований показано, что до 80% вариативности МПКТ обусловлено генетическими факторами (Росock et al., 1987; Nguyen et al., 1998). В развитии остеопоротических переломов в целом на долю генетических факторов приходится около 25%, их наследуемость зависит от возраста, вклад генетической компоненты в патогенез перелома менее выражен у пожилых людей (Michaelsson et al., 2005; Ralston and Uitterlinden, 2010). Несмотря на то, что риск переломов повышен при низком уровне МПКТ (высокая специфичность), нормальный уровень МПКТ не является фактором пониженного риска переломов (низкая чувствительность), ряд исследователей предполагают, что многочисленные гены оказывают влияние на предрасположенность к переломам независимо от показателей МПКТ (Andrew et al., 2005; Ralston and Uitterlinden, 2010).

Несмотря на значительные достижения в понимании механизмов костного метаболизма, проблема генетической предрасположенности к переломам чрезвычайно актуальна и еще далека от разрешения. Изучения генетических основ остеопороза позволит разработать эффективные методы диагностики, лечения и профилактики заболевания.

Цель исследования – поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов остеопороза с переломами и уровнем минеральной плотности костной ткани у женщин русской и татарской этнической принадлежности.

Материал и методы. Материалом исследования послужили образцы ДНК 882 женщин в возрасте от 45 до 80 лет, средний возраст составил 62 года, проживающих на территории Республики Башкортостан и Свердловской области. Формирование выборки осуществлялось на базе Городских клинических больниц №5, №21 и №22 г. Уфы и Областной клинической больницы №1 г. Екатеринбурга. У 471 женщины проведено исследование уровня МПКТ, среди них МПКТ шейки бедра исследованы у 383 женщин, МПКТ поясничного отдела позвоночника – у 384 женщин.

Проведено исследование 42 полиморфных вариантов 15 кандидатных генов, среди которых гены компонентов костного матрикса (альфа 1 цепи коллагена 1 типа (COL1A1), альфа 1 цепи коллагена 11 типа (COL11A1)), Wnt сигнального пути (LRP5, WLS, WNT4, WNT16), белков, участвующих в регуляции Са гомеостаза (витамин Д-связывающего белка (DBP), рецептора чувствительности к кальцию (CaSR)), гормонов и их рецепторов (кальцитонина (CALCA), рецептора кальцитонина (CALCR), паратиреоидного гормона (PTH)), ядерных рецепторов (рецептора витамина Д (VDR), рецептора эстрогенов альфа (ESR1)), цитокинов (остеопротегерина (TNFRSF11), рецептора фактора некроза опухоли 11 А (TNFRSF11A)) и ферментов (лактазы (LCT), ароматазы (CYP19A1)).

Результаты. Установлено, что на формирование переломов оказывают влияние полиморфные варианты rs3134069 и rs3102735 гена TNFRSF11B – в общей выборке женщин, rs2228570 гена VDR, (TAAA)n гена DBP – у женщин русской этнической принадлежности, rs3134069, rs2073618, rs3102734 гена OPG и rs2234693 гена ESR1, (CA)n гена CALCA – у женщин татарской этнической принадлежности.

На формирование низкого уровня МПКТ в общей выборке женщин влияют полиморфные варианты генов-кандидатов COL1A1 (rs180012, rs2412298), TNFRSF11B (rs3102734), PTH (rs7125774), у женщин русской этнической принадлежности – COL1A1 (rs180012 и rs2412298), TNFRSF11B (rs3102735), у женщин татарской этнической принадлежности – CYP19A1 (rs1062033, (TAAA)n) TNFRSF11B (rs3134069, rs3102734).

Выводы. Таким образом, выявлена значимость полиморфных вариантов генов коллагена 1 типа, кальцитонина и его рецептора, витамин Д-связывающего белка, остеопротегерина, ароматазы, рецепторов витамина Д, эстрогена альфа, паратиреоидного гормона в развитии переломов, гены коллагена 1 типа, остеопротегерина, ароматазы, паратиреоидного гормона также ассоциированы с низким уровнем МПКТ у женщин постменопаузального возраста из ВУР.