

ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОСТЕОПОРТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИН

ХУСАИНОВА Р.И., ХУСНУТДИНОВА Э.К.

ФГБУН Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа

Проведен поиск ассоциаций 149 локусов, расположенных на всех хромосомах человека (кроме Y), с переломами различных отделов скелета у 882 женщин постменопаузального возраста из Волго-Уральского региона России.

Установлена ассоциация полиморфных вариантов генов CALCR (rs1801197), FGF2 (rs6854081), PLEKHG1 (rs17054320), ESR1(rs2234693, rs9340799), LRP5 (rs3736228), FOXL1 (rs10048146) с переломами позвонков и бедра, C12orf23 (rs1053051), RSPO3 (rs13204965) – с переломами позвонков, JAG1 (rs3790160), IFLTD1 (rs11048046), LIN7C (rs10835187), ALK (rs13413210), C6orf97 (rs4869742) – бедра, AXIN1 (rs9921222), Xp22.31 (rs5926033), CDC5 (rs163879), SALL1 (rs1566045), WLS (rs17482952), PKIA (rs13272568), COL1A1 (rs1107946) – лучевой кости, SMG6 (rs4790881), DUSP21 (rs5952638), ZNF239 (rs10793442) – с любыми другими переломами.

Используя мета-анализ, удалось обнаружить ассоциации локусов rs2228570, rs3102734, rs5926033, rs163879 с перело-

мами в целом, по локусам rs3134069 и rs10793442 выявлена высокая гетерогенность выборки ($I^2 > 50\%$), мы применили значения рандомизированного р для модели со случайным эффектом и оказалось, что эти локусы являются этносpezifическими маркерами переломов у женщин татарского происхождения.

Для выявления связи между качественными и количественными признаками и объединения клинических и молекулярно-генетических данных проведен многофакторный логистический регрессионный анализ и получены модели прогнозирующие развитие остеопоротических переломов в целом, а также переломы различных отделов скелета: локусы rs4869742 (C6orf97), rs3736228 (LRP5) и индекс массы тела (ИМТ) прогнозируют развитие переломов бедра с вероятностью 74,1%; rs3134069 (OPG), rs4869742 (C6orf97), rs10048146 (FOXL1) и возраст – переломы позвонков (74,6%); rs3134069 (OPG), rs4869742 (C6orf97) и уровень МПКТ шейки бедра – переломы в целом (67,7%).

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ НА ТЕРАПИЮ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФАРНЕЗИЛДИФОСФАТ-СИНТЕТАЗЫ

ЮРЕНЕВА С.В., ЯКУШЕВСКАЯ О.В., ДОННИКОВ А.Е., КУЗНЕЦОВ С.Ю., ТРОФИМОВ Д.Ю., ИВАНЕЦ Т.Ю., СУХИХ Г.Т.

ФГБУ Научный Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии им. В. И. Кулакова «Минздрава РФ», г. Москва

Цель: Изучить эффективность золедроновой кислоты в терапии постменопаузального остеопороза (ПМО) с учетом полиморфизма гена фарнезилдифосфат-синтетазы (FDPS).

Методы исследования: клинический, определение биохимических маркеров костного метаболизма (БМКР) – электрохемилюминесцентным методом («Хоффманн-Ла Рош ЛТД», Швейцария). Измерение МПК проводили с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позвонков поясничной области (L1-L4) и шейки бедренной кости (Neck left, Neck total left). Молекулярно-генетический (определение однонуклеотидного полиморфизма гена FDPS (rs2297480) – методом «примыкающих проб» с анализом кривых плавления (ЗАО «НПФ ДНК-Технология, Россия)).

Результаты. Обследовано 225 женщин с постменопаузальным остеопорозом. Средний возраст составил 59 (54-66) лет. Средняя продолжительность периода постменопаузы 7 (2-13) лет. ИМТ=27,2(23,6-29,05) кг/м². Распределение аллелей (AA:AC:CC) составило 55,1(n=144):39,5(n=103):5,4(n=14). Базальные уровни биохимических маркеров костного ремоделирования (БМКР) соответствовали периоду постменопаузы и статистически значимо не различались в зависимости от генотипа FDPS. Средние показатели МПК в поясничном отделе позвоночника и/или шейке бедра соответствовали остеопорозу. Всем пациенткам проводили терапию золедроновой кислотой (zo1) в дозе 5 мг в виде внутривенной инфузии 1 раз в 12 месяцев в течение 2 лет. До-

полнительно все пациенты получали кальций 1000 мг/сут и витамин Д3 800МЕ/сут. Реакция БМКР на инфузию zo1 различалась в зависимости от генотипа FDPS.

Через 6 месяцев после 1-ой инфузии достоверно более выраженное снижение В-Crosslaps 92 (91-93)% отмечено у пациентов с С/С генотипом ($p=0,056$), по сравнению с 82% у носителей аллеля А ($p=0,07$). Через 9 месяцев после инфузии В-Crosslaps у носителей аллеля А повышались до 75%, остеокальцина – 44,4% от исходного. Тогда как у носителей генотипа С/С как В-Crosslaps – (87%), так и osteocalcine – (53,6%) оставались по-прежнему низкими ($p=0,056$). К 12 месяцу после инфузии уровни В-Crosslaps и osteocalcin у носителей аллеля А повышались и соответствовали пременопаузальным значениям, тогда как у носителей С/С генотипа оставались в пределах ниже нижней границы нормы для пременопаузы. У пациентов с СС генотипом на фоне выраженного снижения БМКР после 2ой инфузии золедроновой кислоты произошло снижение МПК на 5,6%.

Выводы. Различная реакция на терапию золедроновой кислотой у пациенток с ПМО связана с полиморфизмом гена FDPS (rs2297480). Для пациентов с генотипом С/С характерно «гиперторможение» костного обмена в ответ на терапию золедроновой кислотой, что возможно, было причиной отрицательной динамики МПК в поясничном отделе позвоночника на втором году терапии золедроновой кислотой.