

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АССОЦИАЦИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ С ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНА АЛЬФА РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНА (ESR α) ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

*М.Ю. Крылов, А.В. Греченко, Е.Ю. Самаркина, Н.В. Торопцова, Т.А. Короткова,
О.А. Никитинская, В.А. Мякоткин, Л.И. Беневоленская
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Резюме

Полиморфизмы длины рестриктивных фрагментов (ПДРФ) PvuII и XbaI сайтов рецептора гена эстрогена (ESR) и его связь с минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) были изучены у 96 жен. с остеопорозом (ОП) и 60 жен. без ОП сходного постменопаузального возраста (55 - 83). Показаны статистически достоверные различия в распределении частот PvuII генотипов в группе жен. с ОП и в контроле ($p < 0,05$) и отсутствие различий в распределении частот XbaI генотипов. Сходный показатель между изученными группами был отмечен в распределении частот комбинированных генотипов (PvuII/XbaI). Генотип rrxx у больных ОП встречался в 3 раза чаще, чем в контроле (29,2% и 10,0% соответственно, $p < 0,05$). Среди больных с PP генотипом среднее значение МПКТ позвоночника составляло $0,686 \pm 0,064$ гр/см² и было достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с генотипами Pr и rr ($0,733 \pm 0,073$ гр/см² и $0,739 \pm 0,099$ гр/см² соответственно). Среднее значение МПКТ позвоночника у больных с генотипом PPXx было достоверно ниже, чем у больных с генотипом rrxx ($0,667 \pm 0,076$ гр/см² и $0,744 \pm 0,102$ гр/см² соответственно, $p < 0,05$), а среднее значение МПКТ шейки бедра у больных с тем же генотипом (PPXx) было достоверно ниже МПКТ сходной области больных с генотипом PrXx ($0,577 \pm 0,079$ гр/см² и $0,627 \pm 0,054$ гр/см² соответственно, $p < 0,05$). Мы подтвердили, что некоторые генотипы и их комбинации гена ESR ассоциированы с низкими значениями МПКТ позвоночника и шейки бедра у больных ОП.

Ключевые слова: остеопороз, гены-кандидаты, ген рецептора эстрогена, минеральная плотность костной ткани

Переломы, связанные с остеопорозом (ОП), представляют серьезную проблему для лиц пожилого возраста. Снижение костной массы является одним из наиболее значимых факторов риска их развития и, как было показано, может иметь наследственную природу [19, 23]. Поэтому генетические маркеры, которые коррелируют с минеральной плотностью костной ткани (МПКТ), могут быть использованы, с одной стороны, для прогнозирования будущих переломов, а с другой, для выяснения механизмов потери костной массы при ОП. Исследование, проведенное N.A.Morrison с соавт. [15], показало, что BsmI полиморфизм длины рестриктивных фрагментов (ПДРФ) гена рецептора витамина Д (VDR) привносит более 70% вклада всей генетической детерминированности МПКТ у белых жителей Австралии, однако ряд исследований не подтвердили этих данных [4, 10, 16, 17], в то же время большое число последующих исследований, проведенных в других популяциях, подтвердили данные, представленные N.A.Morrison [9, 25].

Как показали многие авторы, эстрогены играют важную роль в костном обмене и поддержании костной массы. Дефицит гормона эстрогена у женщин постменопаузального возраста обуславливает усиление процесса потери костной

массы, что приводит, в свою очередь, к повышенной подверженности костей к переломам [20]. Эти данные хорошо согласуются с положительным эффектом назначения эстроген - заместительной терапии для профилактики и лечения снижения костной массы [13, 14], что обусловлено наличием эстрогеновых рецепторов на поверхности остеобластов [5] и остеокластов [18].

На данный момент идентифицированы два типа эстрогеновых рецепторов - ESR α и ESR β , между которыми существуют отличия в аминокислотных последовательностях, обуславливающих различия в их функционировании. Так, когда ESR α и ESR β связываются с эстрогенами, сигнальный импульс в сайте AF-1 этих двух рецепторов имеет диаметрально противоположную направленность: ESR α активирует, тогда как ESR β ингибирует транскрипцию гена эстрогена [3]. Обнаружена мутация в гене ESR, которая приводила к потере функциональных свойств рецептора эстрогена и снижению костной массы [24]. У ESR - нокаутных экспериментальных мышей также показано снижение костной массы [12], что подтверждает значение этого гена в детерминации МПКТ.

Обнаружение ESR в остеобластах и остеокластах, а также связи между наличием инактивирующих мутаций в гене ESR и низкими значениями костной массы у людей обоих полов послужило толчком для исследования аллельных ассоциаций этого гена с МПКТ в различных выборках. Показано, что ген ESR α обладает несколькими внутриген-

ными полиморфизмами: (ТА)- VNTR полиморфизмом в промоторной области и двумя полиморфизмами (PvuII и Xba I) в первом интроне ERS гена.

Ассоциация полиморфизма гена ESRα с МПКТ была впервые обнаружена среди японских женщин [11, 22], а затем и другими исследователями, однако данные в разных популяциях были противоречивыми [1, 6-8, 26].

В настоящем исследовании мы впервые изучили ассоциативную связь между внутригенным полиморфизмом (PvuII- и XbaI-ПДРФ) гена ESRα и МПКТ при первичном постменопаузальном ОП у российских женщин.

Материал и методы

Образцы периферической крови были получены от 96 жен. постменопаузального возраста (средний возраст 71,4 ± 4,0 года) с диагнозом ОП и 60 жен. сходного возраста без ОП.

Все женщины прошли медицинское обследование в ГУ Институте ревматологии РАМН в Центре профилактики ОП. МПКТ позвоночника (L1-L4) и шейки бедра была измерена у всех обследованных с помощью двойной энергетической абсорциометрии (DEXA) на аппарате Hologic. Диагноз ОП ставили на основании критериев ВОЗ: МПКТ L1 - L4 (< 0,772 г/см²) и / или МПКТ шейки бедра (< 0,572 г/см²) T J - 2,5 SD.

Анализ геномной ДНК

Геномная ДНК была экстрагирована из ядросодержащих клеток солевым методом. Анализ ДНК был проведен согласно методу описанному S. Kabayashi с соавт.[11]. Геномная ДНК (0.1 мкг) была амплифицирована в 50 мкл буферного раствора (10 mM трис-HCl, 50 mM KCl, 2.5 mM MgCl₂, 1% Triton X-100 и 200 μM каждого из четырех дезоксирибонуклеотидов). К смеси добавляли 1 ед. Taq полимеразы (компания Сибэнзим) и 0.4 μM каждого из олигонуклеотидных праймеров: 5'-CTGCCACCSTATCTGTATCTTTTCCSTATCTCC-3' в качестве прямого и 5'-TCTTTCTCTGCCACCSTGGCGTCGATTATCTGA-3' в качестве обратного. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) была проведена в течение 30 циклов по следующей схеме: 94°C - 30 сек, 61°C - 40 сек, 72°C - 90 сек в амплификаторе MC2 (компания ДНК-Технология). Продукт амплификации, содержащий часть 1 интрона и 2 экзона ESRα гена (1,3 тыс.пар оснований), был обработан рестриктазами (PvuII или XbaI, Сибэнзим) согласно рекомендациям производителя и подвергнут электрофорезу в 1,5% агарозном геле с последующим окрашиванием бромидом этидия.

Статистические методы

Различия в частотах аллелей и генотипов в двух исследуемых группах определяли с помощью метода χ² или точного критерия Фишера. Различия в средних значениях МПКТ определяли с помощью критерия Стьюдента. Значение p < 0,05 считалось статистически значимым.

Результаты

Продукты рестрикции были обозначены как Р или р (PvuII сайт) и Х или х (XbaI сайт), где заглавная буква обозначала отсутствие, а прописная - присутствие сайтов рестрикции. Анализ распределения частот PvuII генотипов среди изученных групп женщин (табл. 1) показал их достоверно значимые различия (p < 0,05). Частота pp генотипа в группе больных ОП была статистически достоверно более высокой по сравнению с контролем (31,3% и 15,0% соответственно, p < 0,05), а частота гетерозиготного Pp генотипа у больных ОП была достоверно ниже, чем в контроле (46,9% и 65,0% соответственно, p < 0,05). Следовательно, для женщин - носителей генотипа pp риск возникновения ОП в постменопаузе в 2,6 раза выше по сравнению с другими PvuII генотипами. В то же время не выявлено достоверных различий в распределении XbaI генотипов среди изученных групп женщин. Анализ распределения частот комбинированных генотипов (PvuII/XbaI) в изучаемых

группах женщин приведен в табл. 2. Из девяти возможных комбинаций генотипов в обеих группах были выявлены восемь. Частоты комбинированных генотипов в группе больных ОП и в контроле распределялись следующим образом: PPXX (8,3% и 11,7%), PPXx (11,4% и 5,0%), PPxx (2,1% и 3,3%), PpXX (1,0% и 3,3%), PpXx (35,4% и 35,0%), Ppxx (10,4% и 26,7%), ppXx (2,1% и 5,0%), ppxx (29,2% и 10,0%). Достоверно значимые различия в распределении частот комбинированных генотипов у больных ОП по сравнению с контролем были выявлены для генотипов Ppxx (10,0% и 26,7% соответственно, p < 0,001) и генотипа ppxx (29,2% и 10,0% соответственно, p < 0,001). Следовательно, для постменопаузальных женщин, которые являются обладателями генотипа ppxx, риск заболеваемости ОП в 3,7 раза больше, чем для носителей других комбинированных PvuII/XbaI генотипов.

Данные по анализу ассоциаций PvuII генотипов с МПКТ в группе больных ОП приведены в табл. 3. Выявлено, что средние показатели МПКТ позвоночника в зависимости от наличия у больных того или иного PvuII генотипа распределялись следующим образом: PP < Pp < pp

Таблица 1

ЧАСТОТА PvuII ГЕНОТИПОВ ГЕНА ESR СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ОСТЕОПОРОЗОМ И В КОНТРОЛЕ

Генотипы	Больные n=96 (%)	Контроль n=60 (%)	p
PP	21 (21,8)	12 (20,0)	
Pp	45 (46,9)	39 (65,0)	< 0,05
pp	30 (31,3)	9 (15,0)	< 0,05

Таблица 2

ЧАСТОТА PvuII ГЕНОТИПОВ ГЕНА ESR СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ОСТЕОПОРОЗОМ И В КОНТРОЛЕ

Генотипы	Больные n=96 (%)	Контроль n=60 (%)	p
PPXX	8 (8,3)	7 (11,7)	н.д
PpXX	1 (1,0)	2 (3,3)	н.д
PPXx	11 (11,4)	3 (5,0)	н.д
PpXx	34 (22,7)	21 (35,0)	н.д
PpXx	2 (2,1)	3 (5,0)	н.д
PPxx	2 (2,1)	2 (3,3)	н.д
Ppxx	10 (10,4)	16 (26,7)	< 0,05
ppxx	28 (29,2)	6 (10,0)	< 0,05

Таблица 3

СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МПКТ ПОЗВОНОЧНИКА И МПКТ ШЕЙКИ БЕДРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ PvuII ГЕНОТИПОВ У БОЛЬНЫХ ОП

Генотип	МПКТ поз-ка* гр/см ²	МПКТ ш.бедра* гр/см ²
PP	0,686 ± 0,064 ¹	0,608 ± 0,081
Pp	0,733 ± 0,073	0,622 ± 0,060
pp	0,739 ± 0,099	0,618 ± 0,084

*Значение МПКТ выражено как: среднее ± стандартное отклонение

¹p < 0,05 по сравнению с Pp и pp генотипами

(0,687 ± 0,064 гр/см², 0,733 ± 0,073 гр/см² и 0,739 ± 0,099 гр/см² соответственно). Достоверные различия по средним показателям ($p < 0,05$) установлены между генотипами rr и Rr, rr и RR, в отличие от МПКТ шейки бедра, где такой закономерности не выявлено. Сходная картина наблюдалась при анализе связи XbaI генотипов со средними показателями МПКТ позвоночника (XX < Xx < xx) и противоположный тренд был отмечен для МПКТ шейки бедра, однако различия в обеих областях скелета были не значимы (табл. 4). Не отмечено статистически достоверных различий между больными с разными RvuII и XbaI генотипами в средних значениях возраста, веса, роста и индекса массы тела.

Исходя из полученных данных, определенный интерес представлял анализ связи комбинированных генотипов с МПКТ позвоночника и шейки бедра в выборке больных ОП (табл. 5). Больные ОП с генотипом RPXx имели достоверно более низкий средний показатель МПКТ позвоночника по сравнению с больными с генотипом rpxx (0,667 ± 0,076 гр/см² и 0,744 ± 0,102 гр/см² соответственно, $p < 0,05$). С другой стороны, средний показатель МПКТ шейки бедра был достоверно наименьшим у больных с тем же RPXx генотипом по сравнению с лицами с гетерозиготным RrXx генотипом (0,577 ± 0,079 гр/см² и 0,627 ± 0,054 гр/см² соответственно, $p < 0,05$) и гомозиготным генотипом RPXX, хотя различия по средним показателям МПКТ в этом случае не достигали 5% уровня значимости.

Обсуждение

В настоящем исследовании частоты распределения RvuII и XbaI генотипов оказались сходными с теми, которые были выявлены среди европейских популяций.

Совместное распределение изученных RvuII и XbaI полиморфизмов указывает на то, что они находятся в неравновесном сцеплении в изученной выборке постменопаузальных женщин, что обусловлено их локализацией на близком расстоянии друг от друга в 1-м интроне ESR α гена. Мы показали, что оба полиморфизма имели сходный эффект на МПКТ позвоночника, а XbaI полиморфизм, в отличие от RvuII полиморфизма, выявил тренд от XX гомозигот к xx гомозиготам по средним значениям МПКТ шейки бедра. Эти данные могут указывать на определенный эффект двух изученных полиморфизмов гена ESR α на МПКТ в целом. Следует отметить неоднозначность результатов по изучению связи МПКТ и ДНК полиморфизмами ESR α гена. Так, L.Becherini с соавт. [2] среди 512 постменопаузальных женщин установили, что лица с генотипом rpxx (гомозиготы по наличию двух сайтов рестрикции) имели более низкие значения МПКТ, чем гомозиготы RPXX. В то же время M.Willing с соавт. [26] при изучении показателей МПКТ и их изменений за 3-х летний период никакой зависимости изменений МПКТ от RvuII и XbaI ПДРФ генотипов ESR α гена не выявили. Показано, что генотипы ESR α гена, предрасполагающие к низким или высоким значениям МПКТ, могут быть популяционно специфическими. Так, среди итальянских и японских женщин RR генотип RvuII ПДРФ в этого гена ассоциирован с низкими значениями МПКТ, тогда как в когортах американских и финских женщин низкие значения МПКТ ассоциировались с генотипом rr.

Интересно отметить, что в исследовании, проведенном на Роттердамской когорте, было показано, что у женщин с генотипом RR менопауза начиналась в среднем на один год раньше по сравнению с женщинами с генотипом rr. Кроме того, было установлено, что у женщин - носительниц RR генотипа риск хирургической менопаузы был в 2,4 раза выше по сравнению с женщинами, обладательницами генотипа rr.

S.Kobayashi с соавт.[11] в связи с определенной противоречивостью полученных данных по изучению ДНК полиморфизма ESR α гена предлагают две гипотезы. Согласно

Таблица 4
СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МПКТ ПОЗВОНОЧНИКА И МПКТ ШЕЙКИ БЕДРА И XbaI ГЕНОТИПЫ У БОЛЬНЫХ ОП

Генотип	МПКТ поз-ка* гр/см ²	МПКТ ш.бедра* гр/см ²
XX	0,703 ± 0,031	0,648 ± 0,077
Xx	0,719 ± 0,081	0,616 ± 0,062
xx	0,741 ± 0,093	0,613 ± 0,082

*Значение МПКТ выражено как: среднее ± стандартное отклонение

Таблица 5
СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МПКТ ПОЗВОНОЧНИКА И МПКТ ШЕЙКИ БЕДРА И RvuII/XbaI ГЕНОТИПЫ У БОЛЬНЫХ ОП

Генотип	МПКТ поз-ка* гр/см ²	МПКТ ш.бедра* гр/см ²
RPXX	0,697 ± 0,026	0,643 ± 0,080
RPXx	0,667 ± 0,076 ¹	0,577 ± 0,079 ²
RrXx	0,738 ± 0,077	0,627 ± 0,054 ²
Rrxx	0,733 ± 0,078	0,596 ± 0,079
rpxx	0,744 ± 0,102 ¹	0,616 ± 0,088

*Значение МПКТ выражено как: среднее ± стандартное отклонение

¹ $p < 0,05$ RPXx по сравнению с rpxx генотипом

² $p < 0,05$ RPXx по сравнению с RrXx генотипом

первой полиморфизмы ESR α гена могут быть сцеплены с мутацией в одном из экзонов, что может изменять функциональные свойства белковой молекулы эстрогенового рецептора. Сцепление может быть связано с мутацией, произошедшей в другом интроне или в регуляторных элементах промоторной области, которая способна изменить экспрессию белка на уровне транскрипционной регуляции. Согласно второй гипотезы полиморфизмы ESR α гена могут быть сцеплены с мутацией в другом неидентифицированном, гене примыкающем к ESR α гену, который либо сам является причиной низкой МПКТ, либо его влияние осуществляется косвенно. В исследовании E.P. Smith с соавт. [24] у одного больного была выявлена мутация во 2 экзоне, которая привела к потере функциональных свойств рецептора эстрогена: транслируемый белок имел усеченный размер, в котором отсутствовали домены, ответственные за ДНК- и гормон - связывающую активность, т.е. белок был функционально инертным. Указанные нарушения вызывали резкое снижение МПКТ костей больного и усиленный костный метаболизм. Сходные изменения в ESR гене, приводившие к потере физиологического ответа на эстрогены, были смоделированы на ESR - нокаутных мышах [12]. Приведенные данные подтверждают генетическую природу низкой МПКТ. Кроме того, постулируется, что уровень МПКТ, скорее всего, детерминируется несколькими совместно действующими генами, причем комбинация аллелей различных генов может оказаться более важной, чем предрасполагающий генотип одного локуса. Механизмы для большинства такого рода межгенных взаимодействий в настоящий момент неизвестны.

Дальнейшее изучение генетического разнообразия ESR α гена позволит понять природу механизма возникновения ОП. Использование генетических маркеров, ассоциированных с МПКТ, может помочь в предсказании ОП и в выявлении лиц молодого возраста с повышенным риском развития ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bagger Y.Z., Jorgensen H.L., Heegaard A.M. et al. No major effect of estrogen receptor polymorphisms on bone mineral density or bone loss in postmenopausal Danish women. *Bone*, 2000, 26,111-116.
2. Becherini L., Gennari L., Connelli S. et al. Estrogen - receptor - alpha gene polymorphism and osteoporosis: A large scale study on postmenopausal women. *Bone*, 1998, 23, 5 (suppl.), S 269.
3. Bord S., Horner A., Beavan S., Compston J. Estrogen receptors alpha and beta differentially expressed in developing human bone. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 2001, 86, 2309 - 2314.
4. Eisman J.A. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: an affirmative view [editorial]. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10,1289-1293.
5. Eriksen E.F., Colvard D.S., Berg N.J. et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science*, 1988, 241,84-86.
6. Gennari L., Becherini L., Masi L. et al. Vitamin D and estrogen receptor allelic variants in postmenopausal women: evidence of multiple gene contribution on bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83,939-944.
7. Han K.O., Moon I.G., Kang Y.S. et al. Non association of estrogen receptor genotypes with bone mineral density and estrogen responsiveness to hormone replacement therapy in Korean postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82,99-105.
8. Ho A.Y., Yeung S.S., Kung A.W. PvuII polymorphisms of the estrogen receptor gene alpha and bone mineral density in healthy Southern Chinese women. *Calcif. Tissue Int.*, 2000, 66,405-408.
9. Houston L.A., Grant S.F., Reid D.M., Ralston S.H. Vitamin D receptor polymorphism, bone mineral density, and osteoporotic vertebral fracture: studies in a UK population. *Bone*, 1996, 18,249-252.
10. Hustmayer F.G., Peacock M., Hui S. et al. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J. Clin. Invest.*, 1994, 94,2130-2134.
11. Kobayashi S., Inoue S., Hosoi T. et al. Association of bone mineral density with polymorphism of estrogen receptor gene. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11,306-311.
12. Korach K.S. Insights from the study of animals lacking functional estrogen receptor. *Science*, 1994, 266,1524-1527.
13. Lindsay R., Aitken J.M., Anderson J.B. et al. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen: evidence for an increased bone mass after delayed onset estrogen treatment. *Lancet*, 1976, 1,1038-1041.
14. Lufkin E.G., Carpenter P.C., Ory S.J. et al. Estrogen replacement therapy: current recommendations. *Mayo Clin. Proc.*, 1988, 63,453-460.
15. Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A., Kelly P.J. et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 1994, 367,284-287.
16. Peacock M., Hustmyer F.G., Hui S. et al. Vitamin D receptor genotype and bone mineral density. Evidence conflicts on link [letter; comment]. *Br. Med. J.*, 1995, 311,874-875.
17. Peacock M. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: a contrasting view [editorial]. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10,1294-1297.
18. Pensler J.M., Radosevich J.A., Higbee R., Langman C.B. Osteoclasts isolated from membranous bone in children exhibit nuclear estrogen and progesterone receptors. *J. Bone Miner. Res.*, 1990, 5,797-802.
19. Pocock N.A., Eisman J.A., Hopper J.L. et al. Genetic determinants of bone mass in adult. A twin study. *J. Clin. Invest.*, 1987, 80,706-710.
20. Riggs B.L., Melton L.J. III. Involutional osteoporosis. *New Engl. J. Med.*, 1986, 314,1676-1686.
21. Salamone L.M., Ferrell R., Black D.M. et al. The association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density at the spine, hip and whole-body in premenopausal women. *Osteoporos. Int.*, 1996, 6,63-68.
22. Sano M., Inoue S., Hosoi T. et al. Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 217,378-383.
23. Slemenda C.W., Christian J.C., Williams C.J. et al. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J. Bone Miner. Res.*, 1991, 6, 561-567.
24. Smith E.P., Boyd J., Frank G.R. et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331,1056-1061.
25. Uitterlinden A.G., Pols H.A., Burger H. et al. A large-scale population-based study of the association of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11,1241-1248.
26. Willing M., Sowers M., Aron D. et al. Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *J. Bone Miner. Res.*, 1998, 13,695-705.

Поступила 15.10.04

Abstract

M.Y. Krylov, A.V. Grechenko, E.Y. Samarkina, N.V. Toroptsova, T.A. Korotkova, O.A. Nikitinskaya, V.A. Myakotkin, L.I. Benevolenskaya

Mineral bone density association with estrogen alpha receptor gene (ESRa) polymorphisms at postmenopausal osteoporosis

Objective. To study restrict fragment length polymorphisms (RFLP) PvuII and XbaI of estrogen gene (EG) receptor sites and its association with bone mineral density (BMD).

Material and methods. 96 female with osteoporosis (OP) and 60 female without OP of comparable postmenopausal age (55-83 years) were included.

Results. Statistically significant differences of PvuII genotypes frequencies prevalence between women with OP and control group so as absence of differences of XbaI genotypes frequencies prevalence were shown ($p < 0,05$). Similar results were shown for combined genotypes PvuII/XbaI. Genotype ppxx in pts with OP was 3 times more frequent than in control group (29,2% and 10,0% respectively, $p < 0,05$). Among pts with PP genotype mean spine BMD value came to $0,686 \pm 0,064$ g/cm² and was significantly less ($p < 0,05$) in comparison with Pp and pp genotypes ($0,733 \pm 0,073$ g/cm² and $0,739 \pm 0,099$ g/cm² respectively). Mean spine BMD value in pts with PPXx genotype was significantly less than in pts with ppxx genotype ($0,667 \pm 0,076$ and $0,744 \pm 0,102$ g/cm² respectively, $p < 0,05$) and mean femoral neck BMD value in pts with the same genotype (PPXx) was significantly less than in pts with PpXx genotype ($0,577 \pm 0,079$ and $0,627 \pm 0,054$ g/cm² respectively).

Conclusion. We have confirmed that some EG genotypes and their combinations are associated with low spine and femoral neck BMD values in pts with OP.

Key words: osteoporosis, gene-candidates, estrogen receptor gene, bone mineral density