Полиморфизмы генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном остеопорозе

К.А. Маслова, М.Ю. Крылов, Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, Т.А. Короткова, В.А. Мякоткин, Л.И. Беневоленская
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Введение. Эстрогены играют важнейшую роль в поддержании костной массы, воздействуя на костную ткань посредством своих рецепторов. Была показана ассоциация полиморфизмов генов эстрогеновых рецепторов (*ER*) с минеральной плотностью костной ткани (МПКТ), маркерами костного ремоделирования и переломами костей.

Цель. Изучить частотное распределение полиморфизмов генов *ER*α и *ER*β, а также их влияние на МПКТ в группах здоровых женщин в постменопаузальном периоде и имеющих остеопороз (ОП).

Материал и методы. 200 жительниц Москвы и Московской области, разделенные на две группы по показателям МПКТ согласно критериям ВОЗ: группа ОП и группа здорового контроля.

Результаты. Обнаружено накопление гомозиготного генотипа PP в группе ОП, генотипа xxppRR в группе ОП, а также генотипа xxPpRR в группе здорового контроля. Относительный риск заболеть ОП для носителей генотипа xxppRR составил 3,7. Обнаружена тенденция к повышению средних значений МПКТ всех отделов скелета у носителей генотипа xx (полиморфизм XbaI гена *ER*α) в группе ОП.

Заключение. Обнаруженные различия частотного распределения генотипов, а также их сочетаний, между группами ОП и здорового контроля указывают на наличие генотипов риска и протективных генотипов в отношении развития ОП. Подтверждена важная роль генов эстрогеновых рецепторов в патогенезе постменопаузального ОП и возможность использования этих генетических маркеров для оценки риска его развития в российской популяции.

Ключевые слова: *постменопаузальный остеопороз, гены эстрогеновых рецепторов, генотипы риска и протекции*

Остеопороз (ОП) – системное заболевание костей, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и нарушением ее микроархитектоники, приводящими к усиленной хрупкости костей и повышению риска переломов.

Постменопаузальный ОП как заболевание был впервые описан в 1940г. американским эндокринологом F. Albright, который предположил, что в основе заболевания лежит дефицит эстрогенов. В настоящее время значимая роль эстрогенов в поддержании костной массы доказана как у женщин, так и у мужчин. У женщин после наступления менопаузы степень снижения уровня эстрогенов в крови достигает 90%. Дефицит эстрогенов приводит к повышению количества и активности остеокластов, вследствие чего возрастает число сайтов ремоделирования костной ткани, и создается дисбаланс между активными остеокластами и остеобластами и, следовательно, между процессами резорбции и костеобразования. Повышенная резорбция, не компенсируемая адекватным костеобразованием, становится причиной необратимой потери кости.

Молекулярные механизмы действия эстрогенов на костную ткань достаточно изучены. Эстрогены подавляют синтез факторов дифференцировки и активности остеокластов: фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1,6), простагландина E_2 ($ПГЕ_2$), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), лиганда рецептора-активатора ядерного фактора кВ (RANKL); стимулируют синтез остеопротегерина (ОПГ), подавляющего активность остеокластов и способствующего их апоптозу, а также трансформирующего фактора роста β (ТФРβ), который увеличивает продолжительность существования остеобластов за счет снижения их апоптоза.

Эффект эстрогенов на костную ткань реализуется посредством их связывания со специфическими

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел/факс: 8-499-614-42-81

рецепторами, локализующимися в цитоплазме и ядре клетки. Эстрогеновые рецепторы принадлежат к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов и являются лиганд-индуцируемыми факторами транскрипции. На данный момент идентифицированы два типа эстрогеновых рецепторов – ERα и ERβ, которые кодируются разными генами. Оба типа эстрогеновых рецепторов экспрессируются в остеокластах, остеобластах и стромальных клетках. Имеются данные, указывающие на преобладание ERα в кортикальной кости, а ERβ в трабекулярной кости [1].

Полиморфизмы генов *ER* активно изучались в течение последних лет. Были обнаружены различные полиморфные сайты генов, многие из которых показали значимое влияние на костную массу и костный метаболизм.

В настоящее время ген *ER*α значительно лучше изучен. Предполагается, что полиморфизмы *ER*α оказывают влияние как на достижение пика, так и на скорость потери костной массы. В исследовании S. Kobayashi и соавт. [2] показана ассоциация полиморфизмов XbaI и PvuII *ER*α с минеральной плотностью в поясничном отделе позвоночника у японских женщин в постменопаузе. Однако похожее исследование, проведенное среди корейских женщин, получающих ЗГТ (заместительную гормональную терапию), не обнаружило значимых ассоциаций генотипов *ER*α с МПКТ [3]. В другом исследовании, проведенном среди пременопаузальных и пожилых постменопаузальных японских женщин, была обнаружена значимая ассоциация полиморфизмов *ER*α с пиком костной массы у взрослых, ослабляющаяся с возрастом [4]. В исследовании M. Willing и соавт. [5] выявлена значимая ассоциация полиморфизмов XbaI и PvuII с МПКТ поясничного отдела позвоночника у 253 пре- и постменопаузальных женщин европеоидной расы. Носители генотипа pp имели на 6,4% меньшие значения МПКТ по сравнению с носителями PP генотипа. При этом ассоциации полиморфизмов *ER*α с МПКТ могут быть противоположными в различных популяциях. Так, генотип PvuII (-/-) ассоциировался с более низкой МПКТ в популяциях японских и итальянских женщин [2,6], тогда как в популяциях американских и финских женщин с низкой МПКТ ассоциировался генотип PvuII (+/+) [7,8].

Таким образом, изучение ассоциаций полиморфизмов гена *ER*α с риском развития ОП дало противоречивые результаты. По результатам мета-анализа J. Ioannidis и соавт. 2002 [9], показана протективная роль генотипа XX в отношении риска заболевания ОП (генотип XX ассоциировался с высокой МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра), тогда как для полиморфизма PvuII никаких ассоциаций на выявлено. В мета-анализ было включено 30 работ, опубликованных в период до ноября 2001г., с общим количеством женщин-участниц исследования, равным 5 834.

В более поздний мета-анализ этих же авторов [10] было включено 18 917 индивидуумов из 8 Европейских центров (данная работа является на сегодняшний день самой крупной). Вновь подтверждена роль генотипа XX как протективного в отношении ОП, а также, что более важно, показано снижение риска всех переломов на 19%, переломов позвонков на 35% у носителей этого генотипа. При этом ассоциации полиморфизмов с МПКТ оказались недостоверными.

Противоречивый характер полученных данных может объясняться различием генофондов этнических групп и популяций, возраста и менопаузального статуса участниц, факторов окружающей среды в исследованиях, а также дизайна исследований и количества включенных индивидуумов. В этнических группах обнаружена вариабельность частотного распределения генотипов и гаплотипов генов. Этим могут объясняться специфические популяционные различия генотипов и гаплотипов, ассоциированных с высокой и низкой МПКТ. В большинстве исследований, проведенных на азиатских популяциях, показана ассоциация генотипов PP и/или xx с низкой МПКТ, тогда как исследования европейских популяций показали ассоциацию генотипов pp и/или xx с повышенным риском ОП. Существуют предположения о том, что генотипы pp и xx могут быть относительно эстроген-резистентны и, соответственно, носители аллелей P или X могут обладать более выраженным протективным эффектом эстрогенов на кость по сравнению с носителями аллелей p и x [11]. Таким образом, положительные и отрицательные ассоциации могут зависеть от уровней циркулирующих эстрогенов.

Изучение полиморфизма гена *ER*β началось с описания в 1998г. K. Tsukamoto и соавт. [12] полиморфного динуклеотидного CA-повтора в 5 интроне гена в японской популяции. При дальнейшем изучении этого полиморфизма в различных популяциях показана статистически значимая ассоциация количества динуклеотидных повторов с МПКТ как у женщин, так и у мужчин.

B. Arko и соавт. [13], исследовав RsaI полиморфизм 5 экзона (G1082C) в небольшой выборке постменопаузальных женщин в Словении, не обнаружили ассоциаций с МПКТ. В исследовании Z. Efstathiadou и соавт. [14], проведенном на когорте греческих пери- и постменопаузальных женщин, также не было выявлено ассоциаций RsaI (экзон 5) и AluI (экзон 8) полиморфизмов гена с МПКТ и маркерами костного ремоделирования.

В исследовании L. Becherini и соавт. [15] также было показано отсутствие влияния RsaI полиморфизма на МПКТ у постменопаузальных женщин.

В крупном китайском исследовании случай-контроль A.W. Kung и соавт. [16] было изучено 12 полиморфизмов гена *ER*β. В исследовании участвовали 752 пары. Статистически значимая ассоциация с МПКТ и риском переломов наблюдалась

для T1213C полиморфизма. Аллель С ассоциировался с более низкими значениями МПКТ позвоночника и бедра у женщин и мужчин, а также с высоким риском остеопоротических переломов. Постменопаузальные женщины-носители аллеля С имели в 2,22 раза больший риск развития переломов вне зависимости от показателей МПКТ.

Таким образом, за последние несколько лет проведено большое количество исследований генов *ER* при ОП, во многих из них обнаружены ассоциации с МПКТ и переломами. Результаты большинства этих исследований остаются противоречивыми, что вполне объяснимо, учитывая сложную и комплексную модель наследования предрасположенности к ОП как мультифакториальному заболеванию. В России проводились лишь единичные подобные исследования, в связи с чем представляло несомненный интерес изучить взаимосвязь между предрасположенностью к ОП в московской популяции и полиморфизмами генов *ER*α и *ER*β для выявления возможных генотипов риска и протективных генотипов в отношении данного заболевания. Нами было проведено исследование ассоциации полиморфизма генов *ER*α и *ER*β с МПКТ в выборке из 200 российских женщин в постменопаузе.

Материал и методы

Исследование проведено на выборке из 200 постменопаузальных женщин в возрасте 45 лет и старше, жительниц Москвы и Московской области. Участницы исследования были разделены на две группы по показателям МПКТ согласно критериям ВОЗ: постменопаузальные женщины, страдающие ОП (n=100), и группа контроля (n=100) с нормальными показателями МПКТ.

Критерии включения: женщины в возрасте 45 лет и старше в постменопаузе в течение 2–х и более лет; показатели МПКТ в соответствии с критериями ВОЗ:

– в группе остеопороза: МПКТ L1 – L4 (< 0,772 г/ см^2), T ≤ – 2,5 SD и/или МПКТ шейки бедра (< 0,572 г/см^2), T ≤ – 2,5 SD или МПКТ шейки бедра T ≤ – 2,0 SD в сочетании с остеопоротическим переломом позвонка(ов);

– в группе нормального контроля: значения Т-критерия от -1 до 1 SD в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедра.

Критерии исключения: вторичный остеопороз; прием глюкокортикоидов ≥ 3-х месяцев; гиперпаратиреоз; воспалительные заболевания кишечника; хронические заболевания печени; хронические заболевания почек.

Все пациентки обследовались в ГУ Институт ревматологии РАМН. Проведено анкетирование с использованием разработанной нами анкеты, включавшей в себя анамнез, жалобы, факторы риска развития ОП, статус больной, данные о переломах в анамнезе, антропометрические и гинекологические данные, сопутствующие заболевания, наследственность. Всем пациенткам проводились биохимический анализ крови, выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови с последующим определением полиморфизма генов *ER*α и *ER*β с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) с соответствующими олигонуклеотидными праймерами. Для изучения полиморфизмов T397C и C351G гена *ER*α применялось определение полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) с помощью рестриктаз PvuII и XbaI соответственно, для определения полиморфизма G1082C гена *ER*β – рестриктаза RsaI. Измерение МПКТ проводилось с помощью DEXA денситометра (Hologic). Статистический анализ результатов проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для оценки риска использовался показатель относительного риска (OR).

Клиническая характеристика пациенток представлена в табл. 1, из которой следует что, пациентки в группах ОП и нормального контроля были сопоставимы по возрасту. Показатель индекса массы тела (ИМТ) достоверно различался группами в сторону увеличения в группе нормального контроля. Обращает на себя внимание различная продолжительность периода менопаузы в группах: в группе ОП период менопаузы достоверно длиннее, т.е. наступление менопаузы происходило в более раннем возрасте.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИЦ ИССЛЕДОВАНИЯ

	Группа остеопороза (n=100)	Группа контроля (n=100)	p
Средний возраст	62,55±7,715	63,95±8,412	>0,05
ИМТ (кг/м2)	26,915±13,602	31,462±5,381	0,002
LS BMD (г/см2)	0,712±0,079	1,031±0,087	<0,0001
FN BMD (г/см2)	0,609±0,082	0,842±0,066	<0,001
Длительность менопаузы (годы)	13,9±6,743	6,96±6,741	0,034

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, LS BMD – МПКТ поясничного отдела позвоночника, FN BMD – МПКТ шейки бедра

Результаты

Частотное распределение генотипов. Изучение полиморфизмов XbaI и PvuII гена *ER*α проведено у 98 пациенток в группе ОП и 100 пациенток в группе контроля. Полиморфизм RsaI гена *ER*β исследован у 99 пациенток в группе ОП и 99 пациенток в группе контроля.

При анализе частотного распределения генотипов XbaI в группах ОП и нормы достоверных различий не выявлено (табл. 2).

Для полиморфизма PvuII выявлены статистически достоверные различия распределения генотипов в группах ОП и нормы в сторону накопления гомозигот PP (34,69% vs. 20,0%, p<0,01, OR=2,1[1,07-4,25]) и уменьшения количества гетерозигот Pp (42,86% vs. 61,0%, p<0,01, OR=0,48[0,25-0,88]) в группе ОП по сравнению с группой здорового контроля (рис. 1, табл. 3).

Таблица 2

ЧАСТОТНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ XBAI

Генотип	Группа остеопороза (n=98)	Группа контроля (n=100)	p
XX	26 (26,53%)	23 (23,0%)	н/д
Xx	48 (48,98%)	43 (43,0%)	н/д
xx	24 (24,49%)	34 (34,0%)	н/д

Критерий χ^2 между частотами генотипов в группах больных остеопорозом и контролем равен 2,16 при df=2 и p=0,34.

Таблица 3

ЧАСТОТНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПА PVUII

Генотип	Группа остеопороза (n=98)	Группа контроля (n=100)	p
PP	34 (34,69%)	20 (20,0%)	<0,01
Pp	42 (42,86%)	61 (61,0%)	<0,01
pp	22 (22,45%)	19 (19,0%)	н/д

Критерий χ^2 между частотами генотипов в группах больных остеопорозом и контролем равен 7,33 при df=2 и **p=0,03**.

Для гена *ER*β при анализе частотного распределения генотипов полиморфизма RsaI достоверных различий между группами не выявлено (табл. 4).

Таблица 4

ЧАСТОТНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПА RSAI

Генотип	Группа остеопороза (n=99)	Группа контроля (n=99)	p
RR	87 (87,88%)	78 (78,79%)	н/д
Rr	12 (12,12%)	14 (14,14%)	н/д
rr	0 (0,0%)	7 (7,07%)	н/д

Критерий χ^2 по Фишеру между частотами генотипов в группах больных остеопорозом и контролем равен 7,64 при df=2 и **p=0,022**.

При анализе частотного распределения сочетанных генотипов полиморфизмов XbaI и PvuII в группах ОП и нормы выявлены статистически значимые различия (рис.2). Достоверно реже в группе ОП встречались носители генотипа xxPp по сравнению с группой нормы (5,1% vs 23,0%, p<0,001, OR=0,18[0,06-0,53]). При этом обнаружена тенденция к накоплению в группе ОП гомозиготных генотипов XXPP и xxpp по сравнению с группой нормы (19,39% vs 11,0% и 14,29% vs 9,0% соответственно), не достигшая статистической значимости.

При анализе частотного распределения сочетанных генотипов *ER*α и *ER*β также выявлены статистически значимые различия. В группе ОП чаще встречался генотип xxppRR (13,4% vs 4,04%, p<0,05). При этом генотип xxPpRR накапливается в группе нормы (5,15% vs 20,2%, p<0,05). Данные представлены в табл. 5.

Относительный риск заболеть ОП для носителей гомозиготного генотипа PP полиморфизма PvuII гена *ER*α составил 2,13. При анализе сочетанных генотипов – относительный риск для носителей генотипов XXPP и xxpp обоих полиморфных маркеров *ER*α составил 1,9 и 1,7 соответственно; при сочетании с генотипами полиморфизма RsaI гена *ER*β – для носителей генотипа xxppRR – 3,7.

Рисунок 1

ЧАСТОТНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ PVUII В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОК С ОП И ЗДОРОВОГО КОНТРОЛЯ

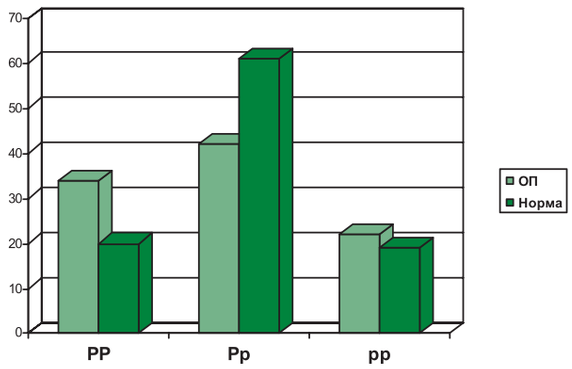
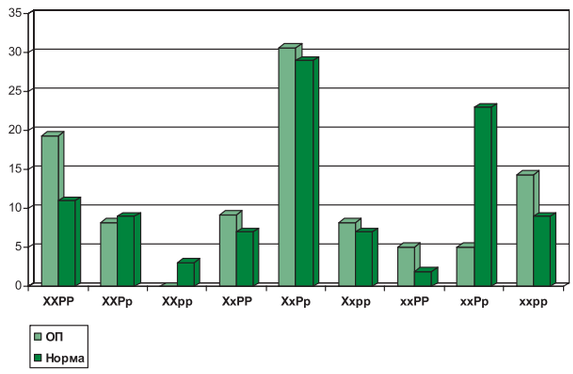


Рисунок 2

ЧАСТОТНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СОЧЕТАННЫХ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ XBAI И PVUII В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОК С ОП И ЗДОРОВОГО КОНТРОЛЯ (КРИТЕРИЙ χ^2 = 19,5 DF=8 ПРИ P=0,01)



Ассоциации с минеральной плотностью костной ткани. Для генотипов XbaI и PvuII *ER*α и RsaI *ER*β статистически достоверных ассоциаций со средними значениями МПКТ различных отделов скелета в группе ОП не обнаружено. Хотя при анализе ассоциаций генотипов XbaI с МПКТ различных областей скелета было выявлено, что носители генотипа xx имели более высокие средние значения МПКТ во всех отделах скелета по сравнению с носителями XX и Xx, однако данная тенденция не достигла статистической достоверности (табл. 6).

При анализе различий средних значений МПКТ между носителями сочетанных генотипов полиморфизмов генов *ER*α и *ER*β в группах больных ОП и нормального контроля статистически достоверных ассоциаций также не выявлено. Для генотипа XXPP в группе ОП выявлена тенденция к более низкой МПКТ по сравнению с носителями других генотипов. Статистически достоверных корреляций между генотипами (в том числе сочетанными) и МПКТ различных областей скелета не обнаружено.

Обсуждение

Во многих исследованиях было показано, что генетические варианты двух типов эстрогеновых

Таблица 5

ЧАСТОТНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СОЧЕТАННЫХ ГЕНОТИПОВ ERα И ERβ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОК С ОП И ЗДОРОВОГО КОНТРОЛЯ (КРИТЕРИЙ $\chi 2 = 36,8$ DF=22 ПРИ P=0,03).

Генотип	Группа остеопороза (n=97)	Группа контроля (n=99)	p
XXPPRR	16 (16,49%)	10 (10,10%)	н/д
XXPPRr	3 (3,09%)	1 (1,01%)	н/д
XXPpRR	8 (8,25%)	5 (5,05%)	н/д
XXPpRr	0 (0,0%)	4 (4,04%)	н/д
XXppRR	0 (0,0%)	1 (1,01%)	н/д
XXppRr	0 (0,0%)	1 (1,01%)	н/д
XxPPRR	8 (8,25%)	5 (5,05%)	н/д
XxPPRr	1 (1,03%)	1 (1,01%)	н/д
XxPPrr	0 (0,0%)	1 (1,01%)	н/д
XxPpRR	25 (25,77%)	24 (24,24%)	н/д
XxPpRr	5 (5,15%)	2 (2,02%)	н/д
XxPprr	0 (0,0%)	2 (2,02%)	н/д
XxppRR	6 (6,19%)	6 (6,06%)	н/д
XxppRr	1 (1,03%)	0 (0,0%)	н/д
Xxpprr	0 (0,0%)	1 (1,01%)	н/д
xxPPRR	4 (4,12%)	3 (3,03%)	н/д
xxPPRr	1 (1,03%)	0 (0,0%)	н/д
xxPpRR	5 (5,15%)	20 (20,2%)	0,0018
xxPpRr	0 (0,0%)	1 (1,01%)	н/д
xxPprr	0 (0,0%)	2 (2,02%)	н/д
xxppRR	13 (13,4%)	4 (4,04%)	0,0209
xxppRr	1 (1,03%)	4 (4,04%)	н/д
xxpprr	0 (0,0%)	1 (1,01%)	н/д

рецепторов оказывают влияние на костную массу и определяют предрасположенность некоторых индивидуумов к быстрой потере костной массы и развитию ОП. Молекулярные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфизмов генов *ER*α и *ER*β на массу и качество костной ткани, а также риск развития переломов в настоящее время интенсивно изучаются. XbaI и PvuII полиморфизмы находятся в нефункциональной области (1 интрон) гена *ER*α; полиморфизм RsaI гена *ER*β представляет собой молчащую замену G1082A внутри лиганд-связывающего домена в экзоне 5. Обнаруженные ассоциации аллельных вариантов полиморфизмов *ER*α и *ER*β с МПКТ в различных популяциях указывают на участие этих генов в патогенезе ОП.

В нашем исследовании обнаружено накопление носителей гомозиготного генотипа PP гена *ER*α. Эти данные согласуются с данными исследования популяций японских и итальянских женщин [2,6]. Накопление носителей гетерозиготного генотипа Pp среди индивидуумов с нормальной МПКТ указывает на снижение риска развития ОП при гетерозиготном носительстве аллеля P. Данная тенденция сохраняется при анализе сочетанных генотипов. Для сочетаний XbaI и PvuII обнаружено статистически значимое снижение частоты генотипа xxPp, а также тенденция к увеличению частоты гомозиготных генотипов XXPP и xxpp в группе ОП по сравнению с группой нормы. Для сочетаний всех трех полиморфизмов обнаружено накопление генотипа xxppRR в группе ОП и накопление генотипа xxPpRR в группе нормы. Генотип RR гена *ER*β при сочетанном анализе встречался в группах ОП и здорового контроля приблизительно с одинаковой частотой, что может указывать на первостепенное значение генотипа полиморфизмов *ER*α в развитии предрасположенности к ОП.

Таблица 6

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ МПКТ (Г/СМ²) РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЕЙ ИЗМЕРЕНИЯ МЕЖДУ НОСИТЕЛЯМИ ГЕНОТИПОВ XBAI ERα В ГРУППЕ ОП

Область измерения	XX n=26	Xx n=48	xx n=24
Поясничный отдел п-ка	0,619±0,07	0,698±0,08	0,722±0,07
Шейка бедра	0,615±0,08	0,596±0,09	0,616±0,06
Большой вертел	0,542±0,07	0,515±0,09	0,547±0,07
Межвертельная область	0,790±0,35	0,820±0,14	0,865±0,11
Общий показатель бедра	0,726±0,1	0,693±0,11	0,731±0,08
Область Варда	0,417±0,07	0,400±0,1	0,425±0,1

В нашем исследовании статистически достоверных ассоциаций изучаемых генотипов, а также их сочетаний с МПКТ не выявлено. У носителей гомозиготного генотипа xx выявляются более высокие значения МПКТ во всех отделах по сравнению с носителями генотипов XX и Xx, однако данная тенденция не достигла статистической значимости. При анализе сочетанных генотипов полиморфизмов *ER*α для генотипа XXPP в группе ОП выявлена тенденция к более низким показателям МПКТ по сравнению с носителями других генотипов.

Относительный риск заболеть ОП для носителей гомозиготного генотипа PP полиморфизма PvuII гена *ER*α составил 2,13. При анализе сочетанных генотипов всех трех полиморфизмов относительный риск для носителей генотипа xxppRR составил 3,7.

Итак, нами впервые на российской популяции постменопаузальных женщин проведено исследование участия полиморфизмов генов *ER*α и *ER*β в развитии постменопаузального ОП. Обнаружены различия частотного распределения изученных генотипов между группами ОП и здорового контроля в сторону накопления так называемых генотипов риска среди пациенток с ОП (для полиморфизма PvuII гена *ER*α это генотип PP, а также сочетанный генотип xxppRR). Выявлено увеличение показателей относительного риска развития ОП для женщин-носительниц определенных генотипов. Отсутствие статистически достоверных ассоциаций рассмотренных генотипов с МПКТ может объясняться недостаточным размером изученной выборки пациенток. В целом, полученные данные подтверждают важную роль *ER*α и *ER*β в патогенезе

постменопаузального ОП и указывают на необходимость дальнейших генетических исследований с возможной разработкой метода генетического скрининга пациенток для выявления предрасположенности к данному заболеванию.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Gennari L., Merlotti D., De Paola V. et al. Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: a HuGe review. Am. J. Epidemiology, 2005, 161(4), 307-320.*
2. *Kobayashi S., Inoue S., Hosoi T. et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. J. Bone Miner. Res., 1996, 11, 306-311.*
3. *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, 991-995.*
4. *Mizunuma H., Hosoi T., Okano H. et al. Estrogen receptor gene polymorphism and bone mineral density at the lumbar spine of pre- and postmenopausal women. Bone, 1997, 21, 379-383.*
5. *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 Mineral. Res., 1998, 13, 695-705.*
6. *Gennari L., Becherini L., Mazi L. et al. Vitamin D and estrogen receptor allelic variants in Italian postmenopausal women: Evidence of multiple gene contribution to bone mineral density. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 939-944.*
7. *Langdahl B., Carstens M., Stenkjaer L. et al. Polymorphisms of the estrogen receptor gene show different distributions in osteoporotic patients and normal controls. J. Bone Miner. Res., 1997, 12, S255.*
8. *Mahonen A., Heikkinen A., Salmon T. et al. Estrogen receptor gene polymorphism is associated with bone mineral density in perimenopausal Finnish women. J. Bone Miner. Res., 1997, 12, T614.*
9. *Ioannidis J., Stavrou I., Trikalinos T. et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. J. Bone Miner. Res., 2002, 17(11), 2048-2060.*
10. *Ioannidis J., Ralston S., Bennett S. et al. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporotic outcomes. JAMA, 2004, 3, 292(17), 2105-2114.*
11. *Khosla S., Riggs B., Atkinson E. et al. Relationship of estrogen-receptor genotypes to bone mineral density and rates of bone loss in men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004, 89, 1808-1816.*
12. *Tsukamoto K., Inoue S., Hosoi T. et al. Isolation and radiation hybrid mapping of dinucleotide repeat polymorphism at the human estrogen receptor beta locus. J. Hum. Genet., 1998, 43, 73-74.*
13. *Arko B., Prezelj J., Komel R. et al. No major effect of estrogen receptor beta gene RsaI polymorphism on bone mineral density and response to alendronate therapy in postmenopausal osteoporosis. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 2002, 81, 147-152.*
14. *Efstathiadou Z., Koukoulis G., Stakias N. et al. Correlation of estrogen receptor beta gene polymorphisms with spinal bone mineral density in peri- and postmenopausal Greek women. Maturitas, 2006, 20, 53(4), 380-385.*
15. *Becherini L., Semprini S., Mango R. et al. Estrogen receptor beta gene polymorphism and osteoporotic risk in aged males and females from Italy. Calcif. Tissue Int., 2001, 67, 496.*
16. *Kung A.W., Lai B.M., Ng M.Y. et al. T-1213C polymorphism of estrogen receptor beta is associated with low bone mineral density and osteoporotic fractures. Bone, 2006, 39(5), 1097-1106.*

Поступила 17.09.07

Проведенное исследование выполнено при поддержке гранта компании «Сервье»

Abstract

K.A. Maslova, M.Y. Krylov, N.V. Toroptsova, O.A. Nikitinskaya, T.A. Korotkova, V.A. Myakotkin, L.I. Benevolenskaya

Estrogenic receptors α and β gene polymorphisms in postmenopausal osteoporosis

Objective. To assess frequency distribution of estrogenic receptor (ER)α and *ER*β gene polymorphisms and their influence on bone mineral density (BMD) in groups of postmenopausal women with and without osteoporosis (OP).

Material and methods. 200 residents of Moscow and Moscow region were divided into two groups considering BMD values according to WHO criteria; OP group and healthy control group

Results. Differences of genotype and their combinations frequency distribution between OP and control groups show presence OP risk and protector genotypes. ER gene important role in pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and possibility to use these genetic markers for assessment of risk of OP development in Russian population was confirmed.

Key words: *postmenopausal osteoporosis, estrogen receptor genes, risk and protection genotypes*