

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D НА ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И РИСК ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ

***Руденко Е.В., **Морозик П.М., **Кобец Е.В., ***Руденко Э.В.**

**ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,*

*** ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»,*

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Минск, Беларусь

alenska.v.ru@gmail.com, P.Marozik@igc.by

e.kobets@igc.by, rudenka.ema@gmail.com

В настоящем исследовании проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (VDR) с показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и риском остеопороза у женщин менопаузального возраста. Авторами проанализированы анамнестические, клинико-лабораторные данные, результаты инструментальных методов исследования и генетического тестирования 236 женщин в менопаузе. Проведен статистический анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена VDR в группах. Определены наиболее информативные полиморфные варианты ApaI, BsmI и TaqI гена VDR, связанные с низкой МПКТ и риском остеопороза. Выявление неблагоприятных вариантов гена VDR позволит проводить индивидуальную оценку риска остеопороза задолго до развития заболевания, что поможет существенно повысить качество профилактики и терапии остеопороза.

Ключевые слова: *рецептор витамина D, остеопороз, минеральная плотность костной ткани*

EFFECT OF POLYMORPHIC LOCI OF VITAMIN D RECEPTOR GENE ON INDICATORS OF BONE MINERAL DENSITY AND RISK OF OSTEOPOROSIS IN MENOPAUSAL WOMEN

***Rudenska A.V., **Morozik P.M., **Kobets E.V., ***Rudenska E.V.**

**Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,*

**Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences,*

Belarussian State Medical University

Minsk, Belarus

In the present study, we analyzed the association of polymorphic variants of the vitamin D receptor (VDR) gene with indicators of bone mineral density (BMD) and the risk of osteoporosis in menopausal women. The authors analyzed anamnestic, clinical and laboratory data, the results of instrumental research methods and genetic testing of 236 menopausal women. Statistical analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes of polymorphic variants of the VDR gene in groups was carried out. The most informative polymorphic variants ApaI, BsmI, and TaqI of the VDR gene, associated with low BMD and the risk of osteoporosis, have been identified. The identification of unfavorable variants of the VDR gene will allow individual assessment of the risk of osteoporosis long before the development of the

disease, which will help to improve significantly the quality of prevention and therapy of osteoporosis.

Key words: *vitamin D receptor, osteoporosis, bone mineral density*

Витамин D не только играет ключевую роль в регуляции обмена кальция и фосфора, но и реализует разнообразные биологические эффекты путем модуляции экспрессии генов, которые опосредованы взаимодействием с внутриклеточным рецептором витамина D (vitamin D receptor–VDR). VDR является продуктом соответствующего гена – *VDR*, который определяет его структуру и функциональную активность [1]. Определение полиморфизмов гена *VDR*, ассоциированных с низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ), позволит выявить лиц с высоким риском раннего снижения МПКТ и развития остеопороза [2,3].

В представленной работе проведено определение частоты встречаемости полиморфных локусов гена рецептора витамина D у женщин в менопаузе и оценка их влияния на показатели МПКТ и риск остеопороза.

Группу исследования составили пациентки с постменопаузальным остеопорозом и низкоэнергетическими переломами в анамнезе (n=66, средний возраст $58,3 \pm 6,2$ лет), контрольную группу – 170 постменопаузальных женщин с нормальными значениями МПКТ (средний возраст $56,7 \pm 7,42$ лет). Проводилось анкетирование пациенток с целью выявления факторов риска остеопороза, клиническое обследование, включающее измерение роста и массы тела. Исследование МПКТ поясничных позвонков ($L_1 - L_4$) и шеек бедренных костей осуществлялось методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на рентгеновском денситометре “LUNARProdigy” фирмы “GE” (США). Оценка состояния МПКТ проводилась на основании показателей T-критерия для женщин европеоидной расы в соответствии с рекомендациями ВОЗ: T-критерий $-1,0$ и больше – норма, T-критерий в диапазоне от $-1,0$ до $-2,5$ – остеопения, $-2,5$ и меньше – остеопороз. Результаты измерений МПКТ представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка (в г/см²).

В качестве биологического материала для генотипирования использовали тотальную геномную ДНК, выделенную из буккального эпителия с помощью коммерческих наборов Нуклеосорб-А (ОДО «Праймтех», Беларусь) согласно инструкции производителя. Анализ полиморфных вариантов *VDR* ApaI (rs7975232), *VDR* BsmI (rs1544410), *VDR* TaqI (rs731236) и *VDR* Cdx2 (rs11568820) осуществляли с использованием коммерческих наборов праймеров и зондов TaqMan® компании Applied Biosystems (США) в соответствии с инструкцией производителя. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы R (<http://www.r-project.org/>) для Windows с помощью дополнительных пакетов для анализа генетических данных «SNPassoc» (версия 1.9-2).

В исследование было включено 66 женщин с постменопаузальным остеопорозом (группа ПМО) и 170 женщин группы сравнения (группа КОН). Исследуемые группы не отличались ($p > 0.1$) по возрасту ($58,2$ ($48,4; 69,0$) и $57,3$ ($45,7; 69,0$) лет соответственно), весу ($66,3$ ($57,0; 74,0$) и $68,5$ ($58,0; 76,5$))

кг), росту (159,8 (155,0;163,0) и 162,3 (157,0;166,0) см), индексу массы тела (25,8 (24,3; 27,9) и 26,5 (24,4; 28,7)). Наиболее существенные различия между исследуемыми группами в распределении частот генотипов и аллелей выявлены для полиморфизма ApaI гена VDR. Для лиц, гомозиготных по аллелю С (генотип С\С), риск остеопороза был значительно повышен по сравнению с носителями гомозиготного генотипа А\А (OR=2,7 [95% CI: 1,5-4,7], P=0,002). У пациенток с ПМО частота встречаемости аллеля С была выше чем в группе сравнения, OR=1,8 [95% CI: 1,3-2,5], P=0,001. В то же время, аллель А более распространён в группе КОН и является протекторным, снижая риск развития заболевания, OR=0,6 [95% CI: 0,4-0,8], P=0,001. Статистически значимые различия между исследуемыми группами также выявлены при анализе распределения частот генотипов полиморфного варианта BsmI гена VDR: среди носителей неблагоприятного генотипа G\G риск постменопаузального остеопороза повышен по сравнению с носителями генотипа А\А (OR=2,1 [95% CI: 1,0 - 4,4], P=0,02). При анализе распределения аллелей по варианту VDR BsmI также обнаружены статистически значимые различия между анализируемыми группами (P=0,007). Носительство благоприятного аллеля А ассоциировалось с существенным снижением риска остеопороза, OR=0,6 [95% CI: 0,4 – 0,9], P=0,007. Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму TaqI гена VDR не выявил их статистически значимой связи с риском остеопороза. Между группами ПМО и КОН наблюдалась статистически значимая ассоциация генотипа G\G с риском остеопороза – у носителей этого генотипа риск заболевания был существенно повышен, OR=2,1, [95% CI: 1,2 – 3,8], P=0,02. Аналогичный риск на уровне тенденции наблюдался и для носителей аллеля А (OR=2,1, [95% CI: 1,2 – 3,6], P=0,07). На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ ассоциации уровня МПКТ в поясничных позвонках (L₁-L₄) и шейках бедренных костей с результатами генотипирования в объединенной группе пациентов ПМО и КОН. Была выявлена статистически значимая ассоциация между показателями МПКТ шейки бедра и генотипами по вариантам ApaI и TaqI гена VDR. Так, среди носителей неблагоприятного генотипа ApaI С\С значения МПКТ были на 13,7% ниже по сравнению с носителями генотипа ApaI А\А (0,767 и 0,872 г/см², соответственно, p=0,04). Схожая картина выявлена и для носителей неблагоприятного варианта TaqI С\С, среди носителей которого уровень МПКТ был на 13,8% ниже по сравнению с благоприятным гомозиготным вариантом TaqI Т\Т (0,803 и 0,914 г/см², соответственно, p=0,03). Примечательно, что для носителей гетерозиготных вариантов по обоим маркерам наблюдается промежуточный уровень МПКТ. Не было выявлено статистически значимой ассоциации между уровнем МПКТ и вариантами генотипов по VDR BsmI. Наиболее вероятно, это объясняется тем, что этот полиморфный вариант локализован в 3'-некодируемом участке гена и вовлечен в регуляцию стабильности мРНК VDR. То есть, вариант BsmI не влияет непосредственно на аминокислотную последовательность рецептора витамина D, что возможно, объясняет отсутствие его ассоциации с уровнем МПКТ.

Выводы. Полиморфизм гена *VDR* играет ключевую роль в предрасположенности к остеопорозу и ассоциируется с уровнем МПКТ у женщин в постменопаузе. Наибольшей информативностью обладают полиморфные варианты *ApaI*, *BsmI* и *TaqI* гена *VDR*. Выявление неблагоприятных вариантов гена *VDR* позволит проводить индивидуальную оценку риска остеопороза задолго до развития заболевания, что поможет существенно повысить качество профилактики и терапии заболевания.

Список литературы

1. Jurutka P. W., Whitfield G. K., Hsieh J. C., Thompson P. D., Haussler C. A., Haussler M. R. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev Endocr Metab Disord.*, 2001, vol. 2, no. 2, pp. 203-216. doi: 10.1023/a:1010062929140.
2. Zhang L., Yin X., Wang J., Xu D., Wang Y., Yang J., Tao Y., Zhang S., Feng X., Yan C. Associations between *VDR* Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, p. 981. doi: 10.1038/s41598-017-18670-7.
3. Horst-Sikorska W., Kalak R., Wawrzyniak A., Marcinkowska M., Celczynska-Bajew L., Slomski R. Association analysis of the polymorphisms of the *VDR* gene with bone mineral density and the occurrence of fractures. *J Bone Miner Metab.*, 2007, vol. 25, no. 5, pp. 310- 319. doi:10.1007/s00774-007-0769-5.