

А. В. Ремизонова

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ОСТЕОПОРОЗУ

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Л. М. Сычик

Кафедра биологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Изучены факторы, предрасполагающие к развитию остеопороза. Особое внимание уделено генетическим маркерам, провоцирующим возникновение данного заболевания: гену COL1A1, гену рецептора эстрогена и гену рецептора витамина D, определение которых является важным диагностическим критерием.

Ключевые слова: остеопороз, генетические маркеры, наследственная предрасположенность.

Resume. Factors predisposing to the development of osteoporosis have been studied. Special attention is paid to the genetic markers such as the gene COL1A1, the gene of estrogen receptor and the gene of vitamin D receptor. The identification of these markers provoking the disease is the major diagnostic criteria.

Keywords: osteoporosis, genetic markers, hereditary predisposition.

Актуальность. Остеопороз является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний, частота которого повышается с возрастом. Большой интерес к этому заболеванию вызван прежде всего высокой распространенностью среди населения как самого заболевания, так и его последствий – переломов шейки бедра и позвонков, особенно это касается переломов, возникающих спонтанно или от незначительной травмы. Это становится причиной временной нетрудоспособности, инвалидности, а также повышенной смертности [1].

Цель: Изучить генетические маркеры наследственной предрасположенности к развитию остеопороза, основываясь на современных литературных данных.

Материал и методы. Анализ современной медицинской литературы и изучение результатов проведенных исследований в медицинских центрах и научно-исследовательских лабораториях Республики Беларусь и стран ближнего зарубежья.

Результаты и их обсуждение. Остеопороз (синдром хрустального человека) - прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением структуры костной ткани, приводящее к повышению хрупкости кости и риску возникновения переломов. 86% костной массы взрослого человека формируется с 10 до 14 лет. Потеря костной массы происходит на третьем десятилетии жизни лиц обоего пола. Скорость потери минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у мужчин составляет 0,3-0,5% в год и сохраняется такой в течение жизни. У женщин процесс снижения МПКТ более сложный. До менопаузы она снижается на 0,7-1,3% в год, в первые 5-10 лет после наступления менопаузы ускоряется до 2-3% в год, а затем вновь стабилизируется на уровне 1% в год. В возрасте 50 лет 1 из 8 женщин в Европе имеют рентгенологические признаки

перелома, по крайней мере одного позвонка. Более высокая частота развития остеопороза у женщин объясняется тем, что у них конституционально меньше прочность позвонков из-за их меньшего размера (меньше масса в граммах), выше средняя продолжительность жизни и значительнее потеря костной массы на протяжении жизни (вследствие развития менопаузы) [2].

При данном заболевании кости становятся более пористыми за счет увеличения активности остеокластов, что приводит к образованию многочисленных впадин на поверхности кости, а активность остеобластов уменьшается, и они не успевают заполнить все впадины специальным белком, кость теряет кальций, истончается и становится более хрупкой, в результате возникают переломы.

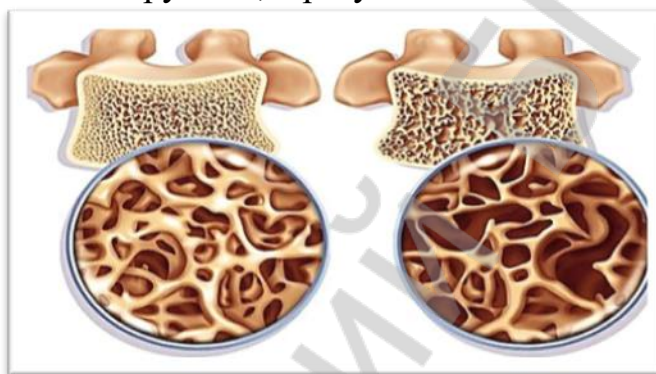


Рисунок 1 – Кость при остеопорозе

К факторам, провоцирующим возникновение данного заболевания, относятся:

1. Антропометрические: пожилой возраст; этническая предрасположенность (европеоидная и монголоидная раса); недостаточная масса тела (менее 54 кг); семейный анамнез переломов.

2. Гормональные: женский пол; ранняя менопауза; позднее начало менструации; аменорея; бесплодие.

3. Стиль жизни / особенности питания: курение; недостаточное или избыточная физическая нагрузка; злоупотребление кофеином; алкоголизм.

4. Генетические.

На сегодняшний день изучены и установлена локализация наиболее значимых генетических маркеров наследственной предрасположенности к развитию остеопороза [3].

Ген цепи $\alpha 1$ коллагена I типа (COL1A1) расположен на хромосоме 17q21.3—22.

Функция гена: Ген COL1A1 кодирует аминокислотную последовательность альфа-1 цепи коллагена I типа. Коллаген представляет собой белковую основу соединительных тканей (СТ), в том числе костной ткани. Он придает механическую прочность и выполняет морфогенетическую функцию, влияя на рост, миграцию и дифференцировку клеток, определяя их секреторную и синтетическую активность. Молекула коллагена состоит из трех полипептидных цепей, закрученных в спирали.

Благодаря коллагену костная ткань сочетает в себе прочность, гибкость и эластичность — свойства, обеспечивающее нормальное функционирование скелета [4].

Молекулярные особенности полиморфизма: Полиморфизм G2046T представляет собой точечную замену G на T в позиции 2046, локализованную в некодирующей области гена, затрагивающей сайт связывания фактора транскрипции гена альфа-1 цепи коллагена 1 типа.

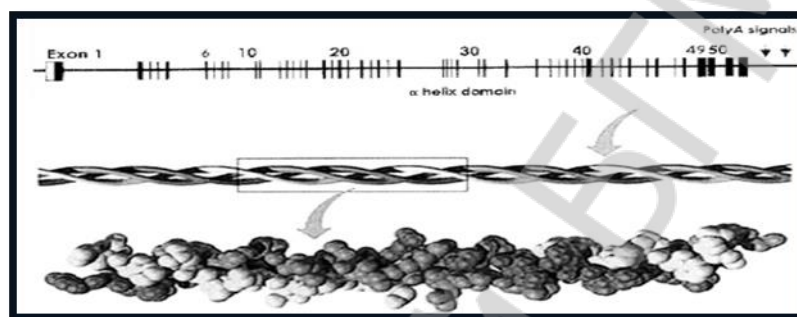


Рисунок 2 - Изображение гена $\alpha 1$ цепи коллагена I типа.

Второй генетический маркер- ген рецептора эстрогена. Эстрогены стимулируют синтез коллагеновых и неколлагеновых белков, мукополисахаридов основного вещества СТ. Эстрогены действуют через связывание и активацию эстрогенных рецепторов. Описаны два типа рецепторов эстрогенов — ER α и ER β . Ген ER α расположен на хромосоме 6q25. В этом гене были обнаружены несколько полиморфизмов.

Функцией эстрогена является трансформация рецепторов из неактивной формы в активную. Через активацию определенных генов они вмешиваются в клеточный метаболизм и функции, способствуя синтезу специфических, необходимых для воспроизводства, веществ.

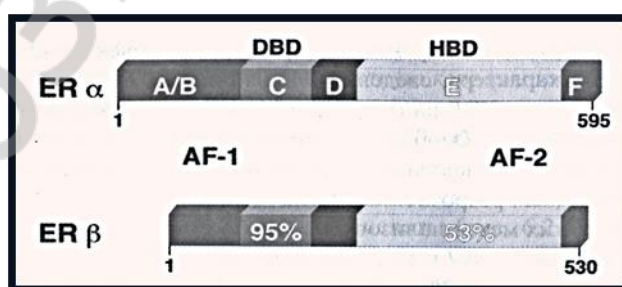


Рисунок 4 - Структура и функциональные домены эстрогеновых рецепторов

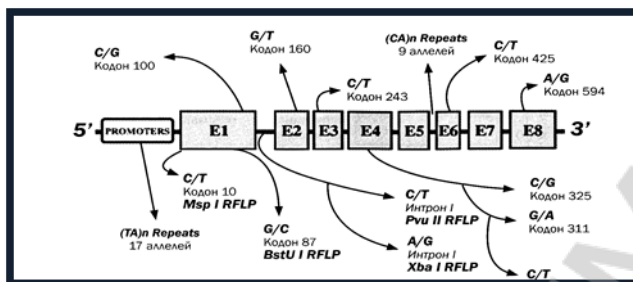


Рисунок 5 - Полиморфизм гена ERα

Третий генетический маркер - ген рецептора витамина D (VDR-3) локализован на хромосоме 12q13—14. Действие витамина D оказывается через рецептор (VDR), расположенный на поверхности моноцитов и активированных Т- и В-лимфоцитов. Идентифицированы 4 полиморфизма длины рестриционных фрагментов гена VDR. Полиморфизм FokI во втором экзоне гена VDR обусловлен заменой Т на С в первом сайте инициации трансляции, приводящей к синтезу укороченного на 3 аминокислоты белка, активность которого в 1,5 раз выше, чем у удлиненного варианта. Рецептор витамина D относится к суперсемейству стероидных рецепторов, так же он относится к ядерным рецепторам и подобно другим ядерным рецепторам регулирует активность многих генов путем связывания со специфическими последовательностями ДНК в их промоторных областях.

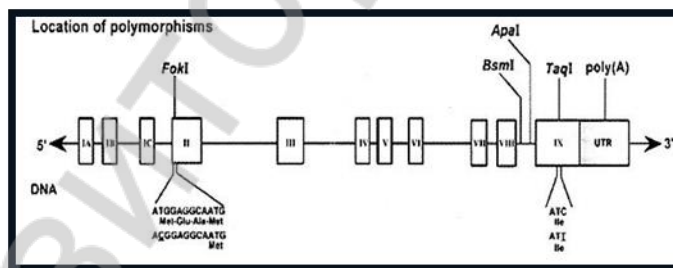


Рисунок 6 – Ген рецептора витамина D

В клинической практике выделяют следующие виды остеопороза:

- Старческий остеопороз - развивается у людей преклонного возраста из-за дефицита кальция и уменьшения активности костных клеток.
- Постклимактерический остеопороз. Возникает вследствие гормональных нарушений.
- Остеопороз кортикостероидный - после длительного применения кортикоидных препаратов кальций перестает всасываться в кишечнике.
- Вторичный остеопороз. В этом случае остеопороз развивается в качестве осложнения других заболеваний
- Идиопатический остеопороз. Развивается чаще у мужчин, чем у женщин.

Этиология данной формы неясна.

Каждая форма остеопороза в зависимости от стадии развития имеет 4 степени тяжести.

Остеопороз не является неизбежным “довеском” старости. Для того, чтобы это опасное и неприятное заболевание нас не коснулось, нужно заниматься его активной профилактикой:

- включение в рацион питания продуктов, содержащих кальций и витамин D;
- регулярные занятия физкультурой 3-4 раза в неделю по 30-40 минут способствуют увеличению костной массы на 3-5% в течение двух-трех месяцев.

- умеренный прием солнечных ванн даст организму возможность более активно синтезировать витамин D, и тем самым способствовать наращиванию костной массы;

- чтобы узнать степень риска развития остеопороза и обезопасить себя от переломов, следует ежегодно или хотя бы раз в 2 года проходить обследование, особенно женщинам старше 50 лет [5].

Выводы:

1. Определение генетических маркеров является важным диагностическим критерием остеопороза. Однако, в Республике Беларусь выяснение молекулярно-генетических причин заболевания имеет скорее научное значение, нежели практическое.

2. Использование современных методов профилактики и терапии, направленных на предупреждение и замедление потери костной ткани, способствует предотвращению такого угрожающего жизни пациентов осложнения, как переломы.

A. V. Remizonova

THE GENETIC MARKERS OF HEREDITARY PREDISPOSITION TO OSTEOPOROSIS

Tutor PhD, associate professor L. M. Sychik

Department of Biology

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Казимиренко, В.К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В.К. Казимиренко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев; под ред. Казимиренко В.К. – 2 изд., стереотип. – К.; Морион, 2006. – 106 с.

2. Лесняк, О.М. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Геотар - Медиа, 2009. - 272 с.

3. Селезнева, Л.И. Генетические аспекты остеопороза /Л.И. Селезнева, Р.И. Хусаинова, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика -2006. - №12. – С. 3-12.

4. Селезнева, Л.И. Анализ, ассоциаций полиморфизмов и гаплотипов 5' региона гена COL1A1 с риском развития остеопоретических переломов у женщин Волго-Уральского региона России / Л.И. Селезнева, Р.И. Хусаинова, Р.З. Нурлыгаянов // Генетика. - 2008. - №2.- С. 219-225.

70-я Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных
"Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2016"

5. Медведевская, С.Е. Профилактика остеопороза после билатеральной овариоэктомии у женщин перименопаузального возраста/ С.Е. Медведевская, Т.С. Дивакова // *Ars medica*. – 2009. - №4 (14). – С. 3-9.