

УДК 616.71-007.234-056.7

*Е.А. Кочеткова, О.Ю. Бубнов, Т.Г. Васильева, О.А. Белых*

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТЕОПОРОЗА

Владивостокский государственный медицинский университет,  
Владивостокский филиал НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН

*Ключевые слова: генетика, остеопороз, гены-кандидаты, минеральная плотность костной ткани.*

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящей к повышенной ломкости костей и риску переломов. Понятие «прочность кости» отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральную плотность костной ткани и качество кости. В свою очередь, качество кости зависит от строения (архитектоники), интенсивности обмена, накопления повреждений и степени минерализации костной ткани [10].

В основе ОП лежит нарушение процессов костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением костеобразования [22]. Полагают, что ремоделирование необходимо для поддержания гомеостаза, структурной интеграции и функциональной активности не только костной ткани, но и других компонентов организма человека [21]. Новые данные о молекулярных и клеточных механизмах ремоделирования костной ткани с участием системы «RANKL-RANK и остеопротегерин», по современным представлениям занимающей центральное место в клеточном взаимодействии, создали основу для лучшего понимания процессов ремоделирования в норме и их нарушений при системных метаболических заболеваниях скелета, в том числе и при ОП [22].

В настоящее время установлено, что в число элементов, играющих важную роль в патогенезе ОП, входят генетические факторы, а также низкий пик костной массы, особенности геометрии кости, травма, неполноценное питание, низкая физическая активность и др. [7]. При вторичном ОП к перечисленным элементам присоединяются и патогенетические факторы основного заболевания, а также негативное действие лекарственных средств [4]. Исследования показывают, что около 70–80% изменчивости минеральной плотности костной ткани в популяции определяется генетически. [14, 17]. Суммарно вклад средовых факторов в фенотипическую изменчивость минеральной плотности костей позвоночника составляет 23%, бедра — 13%, запястья — 8–22%. В то же время аддитивные эффекты генов были ответственны за 56% вариабельности минеральной плотности костной ткани позвоночника, 37–53% — бедра

и 37–71% — запястья, т.е. просматривается отчетливое превалирование генетических факторов над средовыми. Было установлено, что мужчины и женщины с наличием ОП в семейном анамнезе имели относительно низкие показатели плотности костной ткани [4]. Кроме того, такие предикторы остеопоротических переломов, как геометрия кости и костный обмен, также генетически детерминированы [22].

Наиболее полно изучено влияние генетических факторов на формирование пика костной массы. Так, в исследованиях близнецов показано, что монозиготные sibсы имеют меньше различий в пиковой костной массе, чем дизиготные [2]. В пользу генетической природы заболевания свидетельствуют половые и расовые различия в частоте и проявлениях ОП [8], семейная предрасположенность к привычным переломам [7], высокая конкордантность заболевания у монозиготных близнецов [9].

Таким образом, результаты семейных и близнецовых исследований свидетельствуют о том, что ОП является классическим мультифакториальным заболеванием, генетическая составляющая которого формируется за счет взаимодействия многих генов.

В качестве кандидатных генов, детерминирующих МПКТ, изучено большое число маркеров. Гены-кандидаты включают гены гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1, гены их рецепторов и связывающих их протеинов. Высокая костная масса, как и различия в костной массе у близнецов, связаны с участком хромосомы 11 (q12–13) [18]. К другим генам, влияние которых на кость доказано, относят гены рецепторов витамина D, рецепторов эстрогенов,  $\alpha$ 1-цепи коллагена I типа и аполипопротеина E [6, 17, 22]. Имеются также единичные сообщения об ассоциациях пониженной минеральной плотности костной ткани с полиморфизмом генов  $\alpha$ 2-HS-nn-копротеина (AHSG), остеокальцина (BGP), рецептора чувствительности к кальцию (CASR), антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL1-RA),  $\beta$ 3-адренергического рецептора ф3-ARG), рецептора глюкокортикоидов (GR), семейства генов CCN, необходимых для нормального роста кости. В последнее время активно исследуются ген TNFRSF 11B, кодирующий синтез рецептора остеопротегерина, ген TNFRSF 11, ответственный за синтез белка (RANKL), связывающего с рецептором-активатором ядерного фактора  $\kappa$ B (RANK), и ген TNFRSF 11A, кодирующий синтез самой RANK [12, 23]. Интерес представляет изучение гена коллагена I типа. Напомним, что он является главным составляющим белком костной ткани. Аминокислотная структура коллагена I типа кодируется генами COL1A1 и COL1A2. Полиморфизм в регуляторной области гена COL1A1 приводит к увеличению уровня транскрипции этого гена, к изменению соотношения  $\alpha$ 1 и  $\alpha$ 2 цепей данного белка и, как следствие этого, к дезорганизации коллагена кости, что может быть причиной прогрессирующего снижения костной плотности [16].

Итак, существенный вклад в изучение наследственных факторов ОП внесли работы по идентификации генов, вовлеченных в процесс остеогенеза. Среди многих генов-кандидатов, участвующих в регуляции содержания кальция в кости и в метаболизме костной ткани, особенно важная роль принадлежит генам рецептора витамина D (VDR) и коллагена I типа.

Из множества кандидатных генов, детерминирующих минеральную плотность костной ткани, ген VDR изучен лучше всего. В нем известны 4 полиморфизма длины рестрикционных фрагментов — Bsm I, Apa I, Taq I и Fok I. Метаанализ результатов 16 работ показал, что обладатели BB-генотипа имеют на 1,5—2,5% более низкую минеральную плотность костной ткани, чем лица с bb-генотипом [4, 5]. Другими из известных полиморфизмов гена VDR является Taq I и Apa I фрагмента рестрикции (T и t, A и a аллели соответственно). Многочисленными исследованиями было показано, что более высокие значения минеральной плотности костной ткани ассоциированы с TTbbaa-генотипом [11]. Установлено, что женщины с ff-генотипом Fok I ПДРФ на 12,8% чаще, чем женщины с FF-генотипом, имели более низкие значения минеральной плотности костной ткани. При сравнении пременопаузальных белых женщин с FF- и ff-генотипами оказалось, что у носительниц ff-генотипа частота низких значений минеральной плотности костной ткани всего тела больше на 4,3%, а шейки бедра — на 12,1%, чем у женщин с FF-генотипом [22]. При изучении двух полиморфизмов длины фрагментов (Pvu II и Xba I) гена рецептора эстрогенов (ER) выявлена ассоциация минеральной плотности костной ткани с носительством гомозиготного генотипа rpxx. Лица с этим генотипом имели более низкие значения этого показателя, чем гомозиготы PPXX [23].

Ассоциации минеральной плотности костной ткани с различными аллельными вариантами генов витамина D и полиморфизмом в регуляторной области гена COL1A1 посвящены многочисленные исследования последних лет [13, 15, 19, 21]. Однако в этих работах получены противоречивые результаты, что, вероятно, связано с разной этнической принадлежностью больных. Примечательно, что большинство авторов приходят к заключению о наличии определенной зависимости между ОП, снижением минеральной плотности костной ткани и функциональной неполноценностью генов VDR3 и COL1A1. Так, было продемонстрировано, что у 139 женщин в постменопаузе, имеющих остеопению и ОП, частоты аллелей и генотипов Taq I полиморфизма 9 экзона гена VDR3 и Apa I полиморфизма регуляторной области гена COL1A1 достоверно не отличались внутри групп женщин, у которых менопауза наступала в результате хирургического вмешательства или женщин с естественной менопаузой [1].

Показана также значимая роль генетических факторов и в процессах обмена костной ткани. Выявле-

но, что у женщин-близнецов межиндивидуальная изменчивость по маркерам костеобразования и резорбции на 65% определяется генетически [9]. Так, у женщин с первичным ОП обнаружены достоверные различия между средними значениями остеокальцина при генотипах BB и bb (Bsm I-полиморфизм). Сходные различия были получены для генотипов TT и tt (Taq I-полиморфизм). Подобные результаты подтверждены и для маркера остеоформирования при генотипе aabbTT и AABbt [3]. Таким образом, полиморфизм гена рецептора витамина D ассоциирован с уровнем маркера костного формирования у женщин с первичным ОП. Аналогичные результаты были получены и для маркеров костной резорбции [10].

В исследовании M. Harris et al. была установлена взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани и рядом показателей, характеризующих костный обмен [14]. Так, повышение уровня специфической костной щелочной фосфатазы в сыворотке крови на одно стандартное отклонение от нормы сопровождалось снижением плотности костной ткани позвоночника и шейки бедра на 4%. Однако дисперсионный генетический анализ показал, что вклад изменчивости уровня специфической костной щелочной фосфатазы в определяемую генетически вариабельность минеральной плотности костей поясничного отдела позвоночника составляет 12%, а шейки бедра — только 4%, что, по мнению авторов, свидетельствует об участии преимущественно различных систем генов и генотипов в детерминации вариабельности минеральной плотности и процессов обмена костной ткани.

В настоящее время активно рассматривается и возможная роль ряда генов в детерминации скорости потери кости. Однако предварительные результаты здесь неоднозначны. Так, в 3-летнем исследовании на выборке здоровых постменопаузальных MZ- и DZ-близнецов, не принимавших препараты, способные оказать влияние на массу кости, установлено, что полученные коэффициенты корреляции между показателями минеральной плотности костной ткани у монозиготных близнецов были недостаточно высоки (0,29 для поясничного отдела позвоночника, 0,19 для шейки бедра и 0,32 для бедра в целом), чтобы можно было говорить о преобладающей роли генетических факторов [17]. Частоты гетерозигот (генотип Tt) среди женщин с быстрой потерей минеральной плотности костной ткани составила 68% и была достоверно выше таковой в популяции (50%) и у женщин с медленной ее потерей (19,5%). Частота TT-гомозигот в этой группе составила всего 19,2% по сравнению с 42,3% в популяции и 15,6% гомозигот среди женщин с медленной потерей минеральной плотности костной ткани. При анализе групп пациенток с минимальной скоростью потери минеральной плотности (до 3% в зоне L1—L4 за 12 мес.) и с высокой скоростью ее потери (более 3%) выявлено, что женщины с медленной потерей костной массы, имеющие генотип tt (Taq I полиморфизма 9 экзона) гена VDR3, составляют 4,9%, что статистически значимо отличается от

популяционной частоты данного генотипа (7,7%) и от его частоты в группе женщин с быстрой потерей минеральной плотности костной ткани (12,9%). Аналогичный характер распределения наблюдается и при анализе генотипов по функционально неполноценному аллелю гена COL1A1 (ss-генотип) [1]. Вместе с тем женщины с медленной потерей массы костной ткани оказались преимущественно гомозиготами по нормальному аллелю S. Полученные результаты, безусловно, доказывают наличие ассоциации неполноценных аллелей рецептора витамина D<sub>3</sub> и гена COL1A1 со скоростью потери минеральной плотности костей. В свою очередь распределение аллелей может позволять рассчитывать относительный риск развития заболевания в зависимости от генотипов генов VDR3 и COL1A1.

Несмотря на то что изучению аллельной ассоциации остеопороза и аллельных вариантов генов VDR3 и COL1A1 посвящено большое количество работ, имеющиеся данные не позволяют сделать окончательный вывод о роли этих генов в патогенезе остеопенического синдрома. Но результаты многочисленных исследований согласуются о влиянии функционально неполноценных аллелей генов VDR3 и COL1A1 на скорость потери минеральной плотности костной ткани, в частности, в раннем постменопаузальном периоде. Причем это влияние не зависит от пикового значения костной плотности.

Интересно отметить, что гормонозаместительная терапия у женщин постменопаузального периода значительно снижает негативное влияние функционально неполноценных аллелей ряда генов-кандидатов, детерминирующих развитие остеопенического синдрома. Так, на фоне терапии, несмотря на наличие неблагоприятной в отношении ОП аллели s, не происходит снижение минеральной плотности костной ткани [15, 19].

Необходимо отметить, что наследственность и внешние факторы взаимосвязаны [20, 24, 25]. Так, в исследовании E.A. Fiona et al. проводилась оценка взаимосвязи минеральной плотности костной ткани и полиморфизма генов рецепторов витамина D, эстрогенового рецептора-а и коллагена I типа α1 и связи с другими факторами, такими как масса тела при рождении, питание, упражнения в популяции. Исследователи пришли к выводу, что минеральная плотность костной ткани регулируется частично совпадающими, но индивидуальными внешнесредовыми и генетическими факторами, которые отличаются у мужчин и женщин. Установлено, что внешние факторы в сочетании с полиморфизмом кандидатных генов рецепторов витамина D и эстрогеновых рецепторов объясняют 18% отклонений пиковой костной массы у женщин и 14% у мужчин [8]. Однако в проводимом исследовании не найдено объяснений отклонений в минеральной плотности костной ткани, что наводит на мысль о том, что большинство генов, принимающих участие в ее регуляции, необходимо исследовать в дальнейшем, либо существует значи-

тельное количество внешних факторов, влияющих на минеральную плотность костной ткани, которые до сих пор еще не выявлены.

Таким образом, определение генетических механизмов и факторов, влияющих на остеогенез и минеральную плотность костной ткани, имеет важное значение в понимании патофизиологических процессов ремоделирования кости. Тестирование генов-кандидатов предрасположенности к ОП открывает реальные возможности для раннего доклинического выявления групп высокого риска развития различных форм этого заболевания. В свою очередь дальнейшее изучение молекулярных и физиологических механизмов действия компонентов этой генной сети позволит не только приблизиться к пониманию геномики нормального и патологического остеогенеза, но и будет иметь ключевое значение для прогноза развития и прогрессирования остеопенического синдрома, выбора его оптимальной терапии и профилактики.

#### Литература

1. Зазерская И.Е., Асеев М.В., Кузнецова Л.В. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2002. — № 2. — С. 2—6.
2. Короткова Т.А. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2004. — №3. — С. 34-37.
3. Крылов М.Ю., Мякоткин В.А., Беневоленская Л.И. // *Материалы I Российского конгресса по остеопорозу*. — 2003. — С. 30.
4. Мякоткин В.А. // *Материалы I Российского конгресса по остеопорозу*. — 2003. — С. 27—29.
5. Beavan S. // *Lancet*. — 1996. — Vol. 348. — P. 136-137.
6. Dawson P.A. // *J. Bone Miner. Res.* — 1999. — Vol. 14. — P. 449-455.
7. Efstathiadou Z. // *J. Bone Miner. Res.* — 2001. — Vol. 16, No. 9. — P. 1586-1592.
8. Fiona E.A., Charlotte E. // *J. Bone Miner. Res.* — 2002. — Vol. 17. — P. 1273-1279.
9. Fox K.M., Cummings S.R. // *Osteoporosis Int.* — 1998. — Vol. 8, No. 6. — P. 557-562.
10. Gasrnero P., Arden N.K., Griffiths G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 140-146.
11. Gong G., Stern H.S., Cheng S.C. et al. // *Osteoporosis Int.* — 1999. — Vol. 9. — P. 55-64.
12. Gowen M., Wood D.D., Ihrie E.J. et al. // *Nature* — 1983. — Vol. 306. — P. 378-380.
13. Grant S.F., Reid D.M., Blake G. // *Nat Genet.* — 1996. — Vol. 14, No. 2. — P. 203-205.
14. Harris S.S., Nguyen T. V., Kelly P.J. // *Bone*. — 1998. — Vol. 22. — P. 141-145.
15. Harris S.S., Pettel M.S., Cole D.E.C. et al. // *Calcif. Tissue Int.* — 2000. — Vol. 66. — P. 268-271.
16. Hobson E., Dean V., Grant S.F.A. // *J. Med. Genet.* — 1998. — Vol. 35. — P. 32-37.
17. Keen R.W., Baker J.R., Kelly P.J. et al. // *Bone*. — 1998. — Vol. 23, No. 5(Suppl.). — P. 274.
18. Koller E.L., Rodriguez L.A., Christian I.C. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1998. — Vol. 13. — P. 1903-1908.

19. MacDonald H.M., McGuigan F.A., New S.A. et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 2001. - Vol. 16, No. 9. - P. 1634-1641.
20. Mora S., Pitukcheewanont P., Kaufman F.R. // *J. Bone Miner. Res.* - 1999. - No. 14. - P. 271-275.
21. Morrison N.A., Tokita J.C., Kelly P.J. // *Natur.* - 1994. - Vol. 367. - P. 284-287.
22. Ralston S.H. // *Bone.* - 1999. - Vol. 25, No. 1. - P. 85-86.
23. Slemenda C.W., Christian J.C. // *J. Bone Miner. Res.* - 1991. - Vol. 6. - P. 561-567.
24. Slemenda C.W., Miller J.Z., Hui S.L. et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 1991. - Vol. 6. - P. 1227-1233.
25. Welten D.C., Kemper H.C.G., Post G.B. et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 1994. - Vol. 9. - P. 1089-1096.

Поступила в редакцию 26.03.05.

#### GENETIC ASPECTS OF OSTEOPOROSIS

E.A. Kochetkova, O.Yu. Bubnov, T.G. Vasilieva, O.A. Belykh  
Vladivostok State Medical University, Vladivostok Branch  
of Research Centre of Medical Genetics (Tomsk Research Centre  
of the Siberian Branch of RAMS)

*Summary* — This paper provides a literature review on a role of genetic factors in developing osteoporosis. The authors give data on the current investigations of genes that encode vitamin D receptors and I type collagen metabolism, and their effect on mineral bone density. They also highlight that the testing of genes-candidates responsible for pre-osteoporosis provides insight into early pre-clinical detection of patients who are very likely to risk getting this disease in various forms.

*Pacific Medical Journal, 2005, No. 2, p. 14-17.*

УДК 611.31-018.73-013:573.533.35

Г.И. Оскольский, А.В. Юркевич, Ю.Ю. Первов

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРНЫХ РЕАКЦИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА В ПРОЦЕССЕ ОНТОГЕНЕЗА

Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск)

*Ключевые слова:* эпителий, световая микроскопия, электронная микроскопия.

Морфологические особенности слизистой оболочки полости рта, осуществляющей наряду с барьерной, трофической, пластической и амортизирующей функциями рефлекторную регуляцию жевательного давления, достаточно подробно освещены в специальной литературе [2, 6, 10, 11, 14, 15, 19]. С одной стороны, обнаруженные биологические качества эпителия слизистой оболочки полости рта объясняются различием эмбриогенеза эпителиальных тканей [9]. Самый передний отдел кишечной трубки образован не кишечной эктодермой, а материалом прехондральной пластинки, представляющей собой полипотентный зачаток. Медиальный участок ее, разрастаясь, образует эпителиальную выстилку переднего отдела кишечной трубки. Эпителий, образующийся из материала прехондральной пластинки, в противоположность кишечному эпителию, является многослойным плоским и относится к эпителиям кожного типа [1].

На месте соприкосновения переднего, слепого конца кишечной трубки с кожной эктодермой последняя образует выпячивание — ротовую бухту. Ее дно вместе с эпителием переднего конца кишечной трубки представляет первичную глоточную перепонку [12]. Позднее, когда происходит прорыв глоточной перепонки, эктодерма ротовой бухты и выстилка передней кишки смыкаются по краям разрыва и оказываются постепенно переходящими друг в друга, так как они являются частями единой эктодермы и, следовательно, не чужеродны друг другу.

Из эктодермы ротовой бухты развивается эпителий преддверия ротовой полости, а из материала прехондральной пластинки — эпителиальная выстилка остальной (большей) части ротовой полости, глотки, пищевода и дыхательных путей (от трахеи до легочных альвеол). Граница между производными обоих зачатков проходит примерно по линии смыкания зубов [1].

С другой стороны, слизистая оболочка полости рта характеризуется определенной структурной организацией, и ее морфологическая неоднородность связана с функциональной спецификой локализации. Это дало основание авторам разделить слизистую оболочку полости рта на: а) участвующую в формировании пищевого комка (язык), б) выполняющую покровную функцию (губа, щека, дно полости рта, ретромолярная область), в) принимающую участие в акте жевания (десна, твердое небо).

Схожесть морфологического строения слизистой оболочки полости рта в определенном возрасте позволяет выделить три группы: 0—16 лет, 17—60 лет, 61—87 лет. Однако отдельные работы и наши наблюдения указывают на целесообразность использования для возрастной морфологической характеристики слизистой оболочки полости рта и, в частности, протезного ложа унифицированной возрастной периодизации, принятой на 7-й Международной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965): 0—1 год (период новорожденности), 1—3 года (грудной период), 3—6 лет (детский возраст), 6—16 лет (подростковый период), 17—20 лет (юношеский период), 21—35 лет (первый период зрелого возраста), 36—60 лет (второй период зрелого возраста), 61—75 лет (пожилой возраст), 75 лет и старше (старческий возраст) [5, 8].

#### СВЕТООПТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДЕСНЫ И ТВЕРДОГО НЕБА

Слизистая оболочка десны и твердого неба состоит из многослойного плоского эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки. В эпителии различают три слоя клеток: базальный слой, слой шиповатых и плоских клеток. Ряд авторов не исключает здесь