

Р.И. Хусаинова, Л.И. Селезнева, Э.А. Фазлыева, Р.З. Нурлыгаянов,  
Д.Д. Надыршина, О.М. Лесняк, Э.К. Хуснутдинова

## РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНА- $\alpha$ (*ESR1*) В РАЗВИТИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА В ВОЛГО-УРАЛЬСКОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

УДК 575.1:599.9

Проведено изучение *c.454-397T>C*, *c.454-351A>G* и *(TA)n* полиморфных локусов гена *ESR1* у женщин постменопаузального возраста татарской и русской этнической принадлежности из Волго-Уральского региона и поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена *ESR1* с риском развития переломов, уровнем эстрадиола и минеральной плотности костной ткани. Обнаружена ассоциация генотипа *ESR1\*G\*A* полиморфизма *c.454-351A>G* с пониженным риском развития переломов ( $OR=0,61$ ; 95%CI 0,46-0,95), а аллеля *ESR1\*G* – с повышенным риском развития остеопороза ( $OR=1,57$ ; 95%CI 1,06-2,3) у женщин русской этнической принадлежности. Выявлена ассоциация генотипа *ESR1\*A\*A* и гаплотипа *ESR1\*T\*A* гена *ESR1* с повышенным уровнем эстрадиола у женщин татарской этнической принадлежности.

**Ключевые слова:** остеопороз, рецептор эстрогенов, полиморфные локусы, эстрадиол

The analysis of *c.454-397T>C*, *c.454-351A>G* and *(TA)n* polymorphic loci of *ESR1* gene in postmenopausal women Tatars and Russians origin from Volga-Ural region and association of the allelic variants and their combination with the risk of fracture development and BMD, estradiol level has been conducted. The association of *ESR1\*G\*A* genotype of *c.454-351A>G* polymorphic locus with the low risk of osteoporotic fractures has been discovered ( $OR=0,61$ ; 95%CI 0,46-0,95), and allele *ESR1\*G* – with the high risk of osteoporotic fractures ( $OR=1,57$ ; 95%CI 1,06-2,3) in Russians women. The associations of *ESR1\*A\*A* genotype and *ESR1\*T\*A* haplotype of *ESR1* gene with high level of estradiol has been shown in Tatars women.

**Keywords:** osteoporosis, estrogen receptor, polymorphic loci, estradiol.

Эстрогены играют важную роль в метаболизме костной ткани. Об этом свидетельствует значительное ускорение потери костной массы после наступления менопаузы и эффективность заместительной гормональной терапии в профилактике и лечении остеопороза [15, 18]. Считается, что эстрогены оказывают прямое и опосредованное действие на скелет [21]. Эстрогены ингибируют дифференцировку и пролиферацию остеокластов (ОК), а также активируют синтез кальцитонина, который оказывает ингибирующее действие на ОК [20]. Действие эстрогенов опосредовано через их связывание со специфическими рецепторами, обнаруженными на остеобластах, остеокластах и остеоцитах [14, 15]. Описано два типа рецепторов эстрогенов – *ERA* и *ERB*, действие эстрогенов на костную ткань опосредовано главным образом через *ERA* рецепторы и ген *ESR1* является одним из важнейших генов-кандидатов остеопороза (ОП). Ген *ESR1* расположен на хромосоме 6q25, содержит 8 экзонов и 7 интронов. В этом гене

обнаружено три полиморфных локуса: *c.454-397T>C* (*PvuII*, *rs2234693*) и *c.454-351A>G* (*XbaI*, *rs9340799*), расположенные в первом интроне, и *(TA)n* повторы (*rs3138774*) в промоторе гена *ESR1*. Ряд исследователей отмечают ассоциацию полиморфных вариантов гена *ESR1* с развитием остеопороза и уровнем МПКТ [4, 6, 11], тогда как другие не обнаруживают значимых ассоциаций [2, 7].

**Целью** данного исследования являлись: изучение *c.454-397T>C*, *c.454-351A>G* и *(TA)n* полиморфных локусов гена *ESR1* у женщин постменопаузального возраста татарской и русской этнической принадлежности из Волго-Уральского региона и поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена *ESR1* с риском развития переломов, уровнем эстрадиола и минеральной плотности костной ткани в различных отделах скелета.

### Материалы и методы исследования

В качестве материала исследования использованы образцы ДНК 477 женщин в возрасте от 48 до 77 лет, проживающих на территории Республики Башкортостан и Свердловской области (с информированного согласия на участие в исследовании). По этнической принадлежности и наличия переломов общая выборка разделена на русских – 372 женщины (175 с переломами, 197 без переломов) и татар – 105 (42 с переломами и 63 без переломов). В группы с переломами вошли женщины с наличием низкотравматичных переломов, произошедших в постменопаузе. Критериями исключения были сопутствующие заболевания и

состояния, которые могут привести к потере костной массы.

Оценка МПКТ шейки бедра и поясничного отдела позвоночника проводилась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на аппарате QDR 4500A («Hologic», США). Показатели МПКТ шейки бедра измерены у 185 женщин, МПКТ поясничного отдела позвоночника – у 203 женщин. Для диагностики ОП были использованы критерии ВОЗ (WHO, 1994), согласно которым к нормальным значениям МПКТ относятся показатели выше -1SD от референтной базы данных по Т-критерию, значения от -1SD до -2,5SD классифицируются как остеопения, отклонение ниже -2,5SD – остеопороз.

В группе из 168 женщин было проведено определение уровня эстрадиола в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Immulite 2000 («DPC», США).

ДНК выделяли из цельной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [13]. Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом ПЦР с последующей рестрикцией и электрофорезом в 7% ПААГ, согласно ранее описанным протоколам [10].

**Статистическая обработка полученных результатов.** Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ статистического анализа «SPSS v.13» [SPSS Inc., Chicago, Illinois]. Взаимосвязь между количественными признаками оценивали с помощью метода корреляционного анализа Спирмена. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, E-mail 021gen@mail.ru: ХУСАИНОВА Рита Игоревна – к.б.н., с.н.с., СЕЛЕЗНЕВА Лиана Ильдусовна – к.м.н., м.н.с., НАДЫРШИНА Дина Даяновна – аспирант, ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна – д.б.н., проф., зав. Отделом геномики; ФАЗЛЫЕВА Эльза Ахметовна – к.м.н., зав. женской консультацией №5, НУРЛЫГАЯНОВ Радик Зуфарович – к.м.н., врач-травматолог гор. больницы №21, ЛЕСНЯК Ольга Михайловна – д.м.н., зав. кафедрой Уральской медицинской академии, г. Екатеринбург.

(Odds Ratio, OR). Для оценки неравновесия по сцеплению применяли программу LDA, определение частот гаплотипов и тестирование различий в распределении частот гаплотипов в исследуемых группах проводили с помощью программы CHAPLIN [Epstein and Satten, 2003].

### Результаты и обсуждение

В результате изучения с.454-397T>C полиморфного локуса гена *ESR1* не обнаружено статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами с переломами и без переломов, как у женщин русской, так и татарской этнической принадлежности. У русских преобладающими в обеих группах были аллель *ESR1*\*T (56% у женщин с переломами и 52,1% в контроле) и генотип *ESR1*\*T\*C (45,7 и 50,3%, соответственно). В группе с переломами частота гомозиготного генотипа *ESR1*\*T\*T была выше и составила 33,1% по сравнению с 26,9% в группе без переломов, однако различия статистически не значимы ( $\chi^2=1,73$ ;  $p=0,421$ ;  $df=2$ ). В группе женщин с переломами татарской этнической принадлежности частота аллеля *ESR1*\*T составила 60,7%, у женщин без переломов – 55,5%, различия в распределении частот аллелей в исследуемых группах статистически не достоверны ( $\chi^2=0,36$ ;  $p=0,55$ ;  $df=1$ ). Частота генотипа *ESR1*\*T\*T у больных с переломами была выше по сравнению с контролем (42,8% и 33,4%, соответственно), генотипа *ESR1*\*T\*C – ниже (35,7% и 44,4%, соответственно), различия в распределении частот генотипов статистически не значимы ( $\chi^2=1,09$ ;  $p=0,58$ ;  $df=2$ ).

Мы провели анализ с.454-397T>C полиморфного варианта гена *ESR1* в выборках женщин с нормальными показателями МПКТ, с остеопенией и остеопорозом. Частота аллеля *ESR1*\*C в группе женщин с ОП составила 52%, в группе с остеопенией – 46%, у женщин с нормальными показателями МПКТ – 45%. У больных ОП частота генотипа *ESR*\*C\*C была наибольшей и составила 26,9%, в группе с остеопенией – 20,2%, у здоровых – 18,3%, однако различия в распределении частот аллелей и генотипов с.454-397T>C полиморфизма в исследуемых выборках не были статистически значимыми. В среднем самые высокие значения МПКТ шейки бедра и поясничных позвонков отмечались у женщин с генотипом *ESR1*\*T\*T, однако различия не достигали статистически достоверных значений.

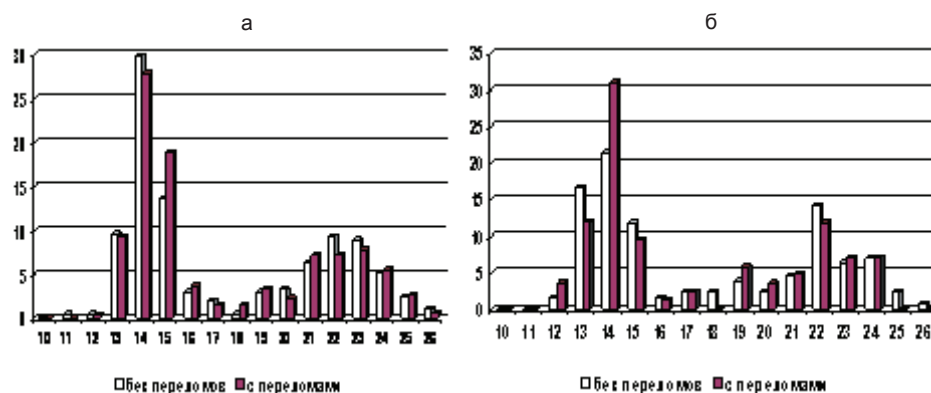


Рис. 1. Распределение частот аллелей ( $TA_n$ ) полиморфизма гена *ESR1* у женщин русской (а) и татарской (б) этнической принадлежности

Таким образом, в результате проведенных исследований не выявлена ассоциация с.454-397T>C полиморфного локуса гена *ESR1* с переломами и уровнем МПКТ у женщин постменопаузального возраста из Волга-Уральского региона.

В результате исследования с.454-351A>G полиморфного локуса гена *ESR1* не выявлено статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами женщин с переломами и без переломов татарской этнической принадлежности. У женщин без переломов русской этнической принадлежности выявлена достоверно высокая частота гетерозиготного генотипа *ESR1*\*A\*G (50,25%) по сравнению с группой с переломами (38,29%;  $\chi^2=4,89$ ;  $p=0,027$ ;  $df=1$ ), что позволяет рассматривать его в качестве маркера пониженного риска развития переломов (OR=0,61; 95%CI 0,46-0,95). Частота гомозиготного генотипа *ESR1*\*A\*A была выше в группе с переломами (43,52%) по сравнению с контролем (34,52%), отличия не достигли статистической значимости ( $p=0,09$ ).

Частота аллеля *ESR1*\*G в объединенной выборке здоровых и женщин с остеопенией составила 36,7%, в группе с ОП – 47,7% ( $\chi^2=5,68$ ;  $p=0,022$ ;  $df=1$ ). Таким образом, аллель *ESR1*\*G ассоциирован с развитием ОП у женщин русской этнической принадлежности (OR=1,57; 95%CI 1,06-2,3), что согласуется с исследованием, проведенным в Болгарии, где генотип *ESR1*\*G\*G также ассоциирован с повышенным риском развития ОП у женщин постменопаузального возраста [17]. Генотип *ESR1*\*G\*G чаще встречался у больных ОП по сравнению с женщинами с остеопенией и здоровыми (22,47; 12,12 и 11,67%, соответственно), однако различия не были статистически значимыми. У женщин с генотипом *ESR1*\*G\*G

в среднем отмечаются более низкие показатели МПКТ шейки бедра и поясничных позвонков по сравнению с носителями генотипа *ESR1*\*A\*A.

Таким образом, в результате изучения с.454-351A>G полиморфизма гена *ESR1* обнаружена ассоциация генотипа *ESR1*\*A\*G с пониженным риском развития переломов и аллеля *ESR1*\*G с повышенным риском развития ОП у женщин русской этнической принадлежности.

Существуют противоречивые литературные данные об ассоциации локусов с.454-397T>C и с.454-351A>G гена *ESR1* с риском развития переломов в различных популяциях. Так, не было выявлено ассоциации данных полиморфизмов с переломами у женщин из Дании [1] и Бельгии [12, 16], тогда как согласно многоцентровому исследованию, проведенному с участием ряда европейских стран, генотип *ESR*\*G\*G ассоциирован с пониженным риском развития переломов у женщин постменопаузального возраста [8]. В данном исследовании не было выявлено связи с.454-397T>C полиморфного локуса гена *ESR1* с переломами, что согласуется с полученными нами данными. Связь полиморфных локусов гена *ESR1* с уровнем МПКТ была исследована во многих популяциях, однако результаты весьма противоречивы. Так, не выявлена ассоциация с.454-397T>C, с.454-351A>G полиморфных вариантов с уровнем МПКТ у женщин из Испании [2], Италии [10], Дании [1], Бельгии [16]. Обнаружено, что локус с.454-397T>C ассоциирован с уровнем МПКТ у афро-американцев и китайцев [11]. Связь с.454-397T>C полиморфизма с показателями МПКТ у азиатских женщин была обнаружена в одних исследованиях [4, 6] и не выявлена в других [7].

Мы провели поиск ассоциаций ( $TA_n$ ) полиморфного локуса гена *ESR1* у жен-

щин с переломами и без переломов русской и татарской этнической принадлежности. В изученных нами группах обнаружено 17 вариантов аллелей, соответствующих числу ТА-повторов от 10 до 26 копий. Распределение частот аллелей (ТА)n полиморфизма в исследуемых выборках бимодальное, с пиками частот аллелей, соответствующих числу ТА-повторов 14 и 22-23, что согласуется с данными других исследователей [3, 10].

Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в распределении частот аллелей (ТА)n полиморфного локуса у женщин с переломами и без переломов русской этнической принадлежности ( $\chi^2=11,17$ ;  $p=0,87$ ;  $df=16$ ). Частота аллеля *ESR1\*14* была максимальной и составила 29,95% в группе без переломов и 27,91% у женщин с переломами. В группе с переломами отмечается повышение частот аллеля *ESR1\*15* (18,9%) по сравнению с контролем (13,7%), а также снижение частот аллелей *ESR1\*22* (7,3%) и *ESR1\*23* (7,8%) по сравнению с группой без переломов (9,4% и 8,9%, соответственно).

Наиболее частым у женщин татарской этнической принадлежности также был аллель *ESR1\*14*, который встречался с частотой 30,95% у лиц с переломами и 21,43% у женщин без переломов. Различия в распределении частот аллелей в выборках с переломами и без переломов женщин татарской этнической принадлежности не были статистически значимы ( $\chi^2=9,33$ ;  $p=0,81$ ;  $df=14$ ).

При изучении (ТА)n полиморфизма гена *ESR1* в исследуемых выборках выявлено 90 генотипов. Учитывая, что (ТА)n локус гена *ESR1* является высокополиморфным, а также бимодальное распределение частот аллелей, мы сгруппировали аллели в две группы: с числом повторов  $\geq 18$  (группа Н) и менее 18 повторов (группа L). По литературным данным, существуют противоречивые данные об ассоциации (ТА)n полиморфизма с переломами: с повышенным риском переломов ассоциированы аллели с низким числом ТА-повторов у женщин из Голландии [3], Италии [10] и аллели с числом ТА-повторов более 20 у женщин из Китая [19]. Согласно многоцентровому европейскому исследованию, не было выявлено

ассоциации (ТА)n полиморфизма гена *ESR1* с риском развития переломов [8].

Частота генотипа *ESR1\*L\*L* была несколько снижена у больных ОП (30,7%) по сравнению с группами с остеопенией и здоровыми (39,2 и 36,7% соответственно), однако различия в распределении частот генотипов в исследуемых группах не были статистически значимы. У женщин с гетерозиготным генотипом *ESR1\*H\*L* отмечаются в среднем более низкие показатели МПКТ шейки бедра и поясничных позвонков, различия статистически не значимы после поправки на возраст и ИМТ.

Таким образом, нами не выявлена ассоциация (ТА)n полиморфизма гена *ESR1* с риском развития переломов и уровнем МПКТ у женщин из Волго-Уральского региона.

Мы рассчитали показатель неравновесия по сцеплению *c.454-397T>C*, *c.454-351A>G* и (ТА)n полиморфных локусов гена *ESR1*, который составил 0,66-0,82. Учитывая существование неравновесия по сцеплению, мы провели гаплотипический анализ в исследуемых группах. Оказалось, что аллели *ESR1\*T* и *ESR1\*A*, тесно сцепленные друг с другом, сцеплены также с аллелями (ТА)n полиморфизма с низким числом ТА-повторов, а аллели *ESR1\*C* и *ESR1\*G* – с аллелями с высоким числом ТА-повторов. Так, частота гаплотипа *ESR1\*T\*A\*L* составила 48,23% у русских женщин и 48,03% у женщин татарской этнической принадлежности, гаплотипа *ESR1\*C\*G\*H* – 27,7% и 28,8%, соответственно. Отмечалось некоторое снижение частоты гаплотипов *ESR1\*C\*G\*L* (4,7%) и *ESR1\*C\*A\*H* (10,9%) у женщин с переломами по сравнению с контрольной группой (8,1% и 6,3%, соответственно), различия не были статистически значимыми.

Мы провели поиск ассоциаций гаплотипов *ESR1\*T\*A\*L* и *ESR1\*C\*G\*H* с уровнем МПКТ. Выявлено, что у лиц, гомозиготных по гаплотипу *ESR1\*T\*A\*L* в среднем отмечаются более высокие показатели МПКТ во всех точках измерения, однако различия статистически не значимы. Ассоциация аллелей с низким числом ТА-повторов (ТА)n полиморфизма с низкими показателями МПКТ была показана у женщин из Италии [10], Голландии [3], Дании [1], у женщин из Китая была выявлена противоположная ассоциация [19]. Согласно другим исследованиям, полиморфный локус (ТА)n не ассоциирован с МПКТ [5, 8].

Таким образом, не обнаружено связи (ТА)n полиморфных вариантов и гаплотипов гена *ESR1* с риском развития переломов и уровнем МПКТ у женщин из Волго-Уральского региона.

В результате анализа ассоциации полиморфных вариантов *c.454-397T>C*, *c.454-351A>G* и (ТА)n гена *ESR1* с уровнем эстрадиола обнаружили, что у женщин татарской этнической принадлежности с генотипом *ESR1\*A\*A* уровень эстрадиола был выше по сравнению с носителями генотипов *ESR1\*A\*G* ( $p=0,046$ ) и *ESR1\*G\*G* ( $p=0,011$ ). Также выявлено повышение уровня эстрадиола у женщин, гомозиготных по гаплотипу *c.454-397T/c.454-351A* по сравнению с носителями гаплотипа в гетерозиготном состоянии и с его отсутствием ( $p=0,035$ ). У женщин русской этнической принадлежности не обнаружено ассоциации уровня эстрадиола с полиморфными вариантами *c.454-397T>C*, *c.454-351A>G* и (ТА)n гена *ESR1*. Согласно литературным данным, гаплотип *c.454-397T/c.454-351A* гена *ESR1* ассоциирован с низким уровнем эстрадиола у женщин постменопаузального возраста из Голландии [9]. У женщин из Чехии не было обнаружено ассоциации *c.454-397T>C*

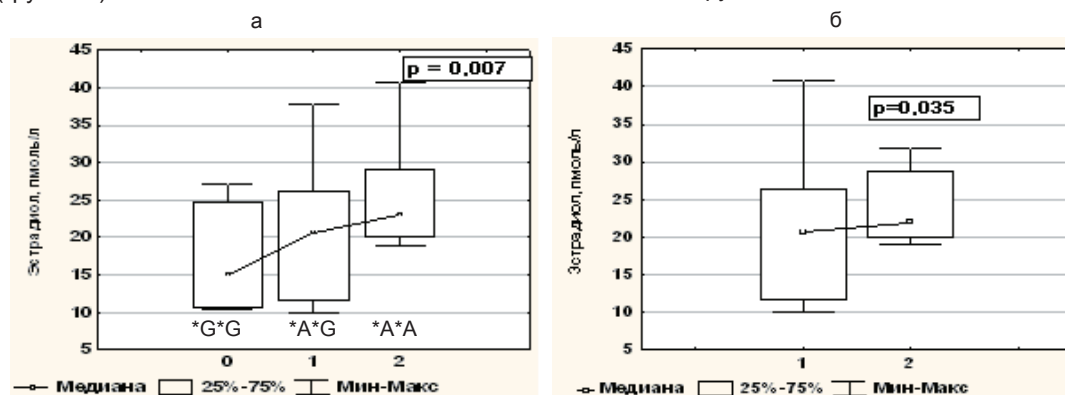


Рис. 2. Сравнительный анализ уровня эстрадиола у женщин татарской этнической принадлежности: а – с различными генотипами локуса *c.454-351A>G* гена *ESR1*, б – с 0, 1 копиями (группа 1) и 2 копиями (группа 2) гаплотипа *ESR1\*TA* гена *ESR*

и с.454-351A>G полиморфных локусов гена *ESR1* с уровнем эстрадиола [23].

Таким образом, изучение с.454-397T>C, с.454-351A>G и (TA)<sub>n</sub> полиморфных локусов гена *ESR1* выявило ассоциацию генотипа *ESR1*\*G\*A с пониженным риском развития переломов (OR=0,61; 95%CI 0,46-0,95), а аллеля *ESR1*\*G – с повышенным риском развития остеопороза (OR=1,57; 95%CI 1,06-2,3) у женщин русской этнической принадлежности. Генотип *ESR1*\*A\*A и гаплотип *ESR1*\*T\*A гена *ESR1* оказались ассоциированы с повышенным уровнем эстрадиола у женщин татарской этнической принадлежности. Не обнаружено связи с.454-397T>C и (TA)<sub>n</sub> полиморфных вариантов и гаплотипов гена *ESR1* с риском развития переломов и уровнем МПКТ у женщин из Волго-Уральского региона.

## Литература

1. A sequence variation: 713-8delC in the transforming growth factor-beta 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women / B.L. Langdahl [et al.] // *Bone*. – 1997. – Vol. 20, № 3. – P. 289-294.
2. Association between bone mineral density and polymorphisms of the VDR, ERalpha, COL1A1 and CTR genes in Spanish postmenopausal women / E. Bandres [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 312-321.
3. Association of 5' estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density, vertebral bone area and fracture risk / J.B. van Meurs [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – Vol. 12, № 14. – P. 1745-1754.
4. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women: a meta-analysis / C.L. Wang [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 295-305.
5. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with postmenopausal bone loss, bone mass, and quantitative ultrasound properties of bone / O.M. Albagha [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2005. – Vol. 42, № 3. – P. 240 – 246.
6. Association of estrogen receptor-alpha gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal Korean women / H.S. Nam [et al.] // *J. Bone. Miner. Metab.* – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 84-89.
7. Association of vitamin D receptor and estrogen receptor-alpha gene polymorphism with peak bone mass and bone size in Chinese women / Y.J. Qin [et al.] // *Acta. Pharmacol. Sin.* – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 462-468.
8. Differential genetic effects of *ESR1* gene polymorphisms on osteoporosis outcomes / J.P. Ioannidis [et al.] // *JAMA* – 2004. – Vol. 292, № 17. – P. 2105-2114.
9. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with estradiol levels in postmenopausal women / S.C. Schuit [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 153, № 2. – P. 327-334.
10. Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women / L. Becherini [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9, № 13. – P. 2043-2050.
11. Greendale, G.A. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study / G.A. Greendale, S. Edelstein, E. Barrett-Connor // *J. Bone. Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12, № 11. – P. 1833-1843.
12. Influence of the vitamin D receptor gene alleles on bone mineral density in postmenopausal and osteoporotic women / C. Vandevyver [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12, № 2. – P. 241-247.
13. Mathew, C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA / C.C. Mathew // *Methods in molecular biology*. – Ed. Walker J.M. N.Y.; Haman press, 1984. – P. 31-34.
14. Monroe, D.G. Overview of estrogen action in osteoblasts: role of the ligand, the receptor, and the co-regulators / D.G. Monroe, F.J. Secreto, T.C. Spelsberg // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 357-362;
15. Pacifici, R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis – the second decade / R. Pacifici // *Endocrinology*. – 1998. – Vol. 139, № 6. – P. 2659-2661.
16. Polymorphisms of the VDR, ER and COL1A1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women / J. Aerssens [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2000. – Vol. 11, № 7. – P. 583-591
17. *PvuII* and *XbaI* polymorphisms of the estrogen receptor gene and bone mineral density in a Bulgarian population sample / J.T. Ivanova, P.B. Doukova, M.A. Boyanov, P.R. Popivanov // *Hormones (Athens)*. – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 36-43.
18. Raisz, L.G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects / L.G. Raisz // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 12. – P. 3318-3325.
19. Relation of the estrogen receptor alpha gene microsatellite polymorphism to bone mineral density and the susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Chinese women in Taiwan / H.Y. Chen [et al.] // *Maturitas*. – 2001. – Vol. 40, № 2. – P. 143-150.
20. Teitelbaum, S.L. Bone resorption by osteoclasts / S.L. Teitelbaum // *Science*. – 2000. – Vol. 1, № 289(5484). – P. 1504-1508.
21. Turner, R.T. Skeletal effects of estrogen / R.T. Turner, B.L. Riggs, T.C. Spelsberg // *Endocr. Rev.* – 1994. – Vol. 15, № 3. – P. 275-300.
22. Weitzmann, M.N. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale / M.N. Weitzmann, R. Pacifici // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 5. – P. 1186-1194.
23. Zofkova, I. The estrogen receptor alpha gene determines serum androstenedione levels in postmenopausal women / I. Zofkova, K. Zajickova, M. Hill // *Steroids*. – 2002. – Vol. 67, № 10. – P. 815-819.

Л.В. Григорьева, Т.Р. Насибуллин, В.В. Паук, А.Н. Романова, С.А. Федорова, О.Е. Мустафина, А.Н. Ноговицына, Э.К. Хуснутдинова

## АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

УДК 575.174:599.9

**Цель исследования.** Анализ наследственной предрасположенности к развитию инфаркта миокарда в популяции якутов по полиморфизму генов-кандидатов.

**Материалы и методы.** Методом полимеразной цепной реакции и анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов были исследованы полиморфные маркеры генов – кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний (*APOE 2059C/T* и *2197C/T*, *APOB 34622C/T* и *41064A/G*, *LPL 22125T/G*, *CETP 20200A/G*, *NOS3 VNTR*, *PON1 16341G/A*, *ACE I/D*, *AT1R 1166A/C*) в группе мужчин, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда (n=102) и у здоровых лиц (n=152).

**Результаты исследования.** На основе анализа ассоциаций установлено, что в популяции якутов полиморфизмы генов *APOB*, *AT1R*, *APOE*, *NOS3* ассоциированы с риском развития инфаркта миокарда. Относительный риск заболевания повышен у носителей генотипов *APOB*\*X+/\*X+, *APOB*\*X+/\*X-, *AT1R*\*A/\*C и понижен у носителей генотипов *APOB*\*X-/\*X-, *APOE*\*3/\*3, *NOS3*\*4B/\*4B.

**Ключевые слова.** Полиморфизм, гены-кандидаты, инфаркт миокарда.

**The purpose of research.** Studying polymorphisms of some candidate genes of the cardiovascular diseases in Yakut with myocardial infarction.

**Summary:** We genotyped by the polymerase chain reaction (PCR) and RFLP – restriction fragment length polymorphism 254 male for the following polymorphisms: *2059C/T* and *2197C/T* of *APOE* gene, *34622C/T* and *41064A/G* of *APOB* gene, *22125T/G* of *LPL* gene, *20200A/G* of *CETP* gene, *VNTR* of *NOS3* gene, *16341G/A* of *PON1* gene, *I/D* of *ACE* gene, *1166A/C* of *AT1R* gene. The *41064A/G* of *APOB*, *1166A/C* of *AT1R*, *2059C/T* and *2197C/T* of *APOE*, *VNTR* of *NOS3*, *I/D* of *ACE* were associated with myocardial infarction in Yakut.

**Keywords:** polymorphism, candidate genes, myocardial infarction.

ЯНЦ комплексных мед. проблем СО РАМН: ГРИГОРЬЕВА Лена Валерьевна – к.м.н., зав. лаб., lenagrigo@rambler.ru, РОМАНОВА Анна Николаевна – к.м.н., зав. лаб., ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав. лаб., НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна – к.м.н., зав. лаб.; Институт биохимии УНЦ РАН: НАСИБУЛЛИН Тимур Русланович – к.м.н., с.н.с., ПАУК Вера Викторовна – к.б.н., н.с., МУСТАФИНА Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф., зав. лаб., ХУСНУТДИНОВА Эльза Камильевна – д.б.н., проф., руковод. Отдела.