УДК 614.8 : 616.33-002.2
DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-2-101-108

И.В. Трофимова, Л.Б. Дрыгина, В.Н. Эллиниди

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОН-РЕЦЕПТОРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ВИТАМИНА D ПРИ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России
(Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2)

Актуальность. Доказана взаимосвязь состояния верхнего отдела желудочно-кишечного тракта с изменением минеральной плотности костной ткани (МПК). Известно, что гормональная регуляция играет ключевую роль на фоне осложненной гастродуоденальной патологии. Свое действие на органы-мишени гормоны опосредуют с помощью специфических рецепторов, однако уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов и витамина D при кислотозависимых заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки и при сопутствующем нарушении обмена в костной ткани остается недостаточно исследованным.

Цель – изучить содержание рецепторов стероидных гормонов и витамина D в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и их гормонов в сыворотке крови у пациентов разных возрастных групп с кислотозависимыми заболеваниями желудка и изменением МПК.

Методология. Обследованы 30 спасателей МЧС России – мужчин в возрасте от 23 до 54 лет – 30 [27; 32] и 74 ликвидатора последствий аварии на Чернобыльской АЭС в возрасте от 55 до 80 лет – 59 [55; 71]. Проведено гистологическое исследование слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, иммуногистохимическое исследование рецепторов витамина D (DR), андрогенов (AR), эстрогенов альфа (ER-α) и бета (ER-β), прогестерона (PR) и глюкокортикоидов (GR), их гормонов в крови, МПК.

Результаты и их анализ. У всех пациентов были обнаружены хронический гастрит и хронический дуоденит. Нарушение МПК и остеопенический синдром выявлены у 40 % (12) спасателей и 64,8 % (48) ликвидаторов. Установлено, что в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС статистически достоверно обнаруживаются рецепторы DR (74 %), AR (52,7 %) и ER-β (37,8 %) и не определяются PR (0 %) и GR (0 %) в сравнении с пациентами группы спасателей – DR (30 %), AR (0 %), ER-β (0 %), PR (73,3 %), GR (73,3 %) соответственно ($p < 0{,}001$.) Выявлены статистически достоверные связи снижения МПК и остеопенического синдрома у ликвидаторов аварии с AR и ER-β в слизистой оболочке и тестостерона и эстрадиола в крови, тогда как у спасателей МЧС России эти проявления связаны с наличием PR и GR в слизистой оболочке и нормальным уровнем гормонов в сыворотке крови ($p < 0{,}05$). Цитоплазматическая локализация рецепторов PR и DR может указывать на нарушение механизма связывания прогестерона со своим рецептором на клеточно-молекулярном уровне и участие витамина D в патогенезе формирования остеопенического синдрома.

Заключение. Обнаруженные различия гормон-рецепторных взаимодействий при остеопеническом синдроме у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, с одной стороны, и у мужчин-спасателей (без фактора радиации), с другой, не исключают как общность его патогенеза, представляя различные стадии, характерные для разных возрастных групп, так и наличие двух разнонаправленных механизмов развития остеопороза, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: спасатель, ликвидатор последствий аварии, Чернобыльская АЭС, кислотозависимое заболевание желудка, рецептор стероидного гормона, рецептор витамина D, минеральная плотность костной ткани.

Введение

Многолетний опыт наблюдения за состоянием здоровья участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) и спасателей аварийно-спасательных служб и формирований МЧС России показал широкое распространение среди этих групп населения заболеваний органов пищеварения и костно-мышечной системы [1, 3, 4, 6, 8]. В настоящее время доказана взаимозависимость состояния верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) со снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) [2, 7], однако гормональные механизмы этих взаимодействий до конца не изучены. Гормональная регуляция играет ключевую роль

Трофимова Ирина Владимировна – канд. мед. наук доц., Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: trofimova@arcerm.spb.ru;

Дрыгина Лариса Борисовна – д-р биол. наук проф., Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: drygina@arcerm.spb.ru;

Эллиниди Вера Николаевна – канд. мед. наук доц., Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: ellinidiv@rambler.ru

на фоне осложненной гастродуоденальной патологии. Свое действие на органы-мишени гормоны опосредуют с помощью специфических рецепторов, например, рецепторов андрогенов (AR), эстрогенов типа альфа (ER-α) и бета (ER-β), прогестерона (PR), глюкокортикоидов (GR) и витамина D (DR) [14]. Рецепторы стероидных гормонов удается обнаружить во всех отделах ЖКТ млекопитающих, но уровень их экспрессии в разных отделах ЖКТ различен [9, 11, 13]. Также имеются единичные публикации по выявлению рецепторов стероидных гормонов при кислотозависимых заболеваниях у людей, у которых показана зависимость экспрессии стероидных гормонов от стадии и тяжести заболевания [10, 12]. Прямой эффект андрогенов на кость обусловлен наличием AR [2]. Эстрогены и андрогены оказывают стимулирующее влияние на экспрессию DR на поверхности эпителиальной клетки кишечника, обеспечивают биологические эффекты витамина D в его транспорте через слизистую оболочку тонкой кишки и метаболизм кальция в костях.

Цель – изучить содержание рецепторов стероидных гормонов и витамина D в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и в сыворотке крови у спасателей МЧС России и ликвидаторов аварии на ЧАЭС – пациентов разных возрастных групп с кислотозависимыми заболеваниями желудка и изменением МПК.

Материал и методы

Сформировали две группы пациентов в зависимости от продолжительности у них болезней органов ЖКТ. Обследовали 30 сотрудников регионального отряда спасателей МЧС России (г. Вытегра, Вологодская обл.) – мужчин в возрасте от 23 до 54 лет (1-я группа) и 74 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в возрасте от 55 до 80 лет (2-я группа). Средний возраст спасателей составил 30 [27; 32] лет, ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – 59 [55; 71] лет. Группа обследованных спасателей МЧС России была преимущественно в возрасте до 40 лет (лишь 4 из них были в возрасте от 46 до 54 лет). По Международной классификации возраста ВОЗ 1-я группа пациентов состояла из молодых людей.

Все обследованные лица проходили плановое лечение на базе клинического отдела терапии и профпатологии клиники № 1 Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (зав. отд. – проф. О.А. Саблин) по поводу заболеваний верхнего отдела ЖКТ: хронического гастрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и язвенной болезни. Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС были обследованы в 2007–2008 гг., спасатели – в 2009–2011 гг. Продолжительность заболеваний ЖКТ у пациентов 1-й группы составляла от 5 до 10 лет, а у пациентов 2-й группы – более 20 лет.

Гистологическое исследование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки провели всем 104 пациентам. Иммуногистохимическое исследование рецепторов витамина D, стероидных гормонов и глюкокортикоидов выполняли на парафиновых срезах полимерным EnVision-методом с использованием полимерной системы визуализации («Dako Cytomation», Дания) и следующих антител: моноклональных антител (clone 1D5, RTU, «Dako Cytomation», Дания) к ER-α; моноклональных антител (clone PgR636, RTU, «Dako Cytomation», Дания) к PR; моноклональных антител (clone AR441, «Dako Cytomation», Дания) в рабочем разведении 1: 50 к AR; поликлональных кроличьих антител (RTU, «Thermo Scientific», США) к ER-β; моноклональных антител [VDR (D-6), 200 мкг/мл, «Santa Cruz», США] в разведении 1: 50 к DR; моноклональных антител (clone 4H2, «Leica Micosystems», Великобритания) в разведении 1: 10 к GR.

Демаскировку антигена проводили в трис-ЭДТА-буфере, pH 9,0, фирмы «Dako Cytomation», (Дания). Реакцию проявляли диаминобензидином (DAB kit, «Dako Cytomation», Дания). Положительный результат оценивали по коричневому окрашиванию ядер клеток AR, ER-α, ER-β, PR и GR и цитоплазматическому и ядерному окрашиванию – для DR. Подсчет проводили при использовании микроскопа «Leica DM200» полуколичественным способом, при котором подсчитывали в биоптате процент положительно окрашенных клеток (от 0 до 100 %) и учитывали степень интенсивности окрашивания (0 – нет окрашивания, отрицательный результат; 1 – слабоположительный; 2 – умеренное и 3 – интенсивное окрашивание).

В сыворотке крови определяли следующие гормональные показатели: эстрадиол, тестостерон, кортизол, тиреотропный гормон, стероидсвязывающий глобулин на хемилюминесцентном анализаторе «Immulite 2000» (фирмы «Siemens», Германия); витамин D, свободный тестостерон – иммуноферментными тест-системами «DRG» (Германия). Кровь для исследования забирали утром натощак на 2-й день госпитализации.

Оценку МПК пациентам проводили на остеоденситометре DPX-L фирмы «Lunar» (США) в отделе лучевой терапии (руков. – канд. мед. наук И.Д. Никифорова).

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. В таблицах представлены медианы значений и межквартильные размахи – Me [q25; q75]. При сравнении показателей использовали статистику Манна–Уитни. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась по методике ранговых корреляций Спирмена.

Результаты и их анализ

В табл. 1 представлено количество позитивных случаев выявления у обследованных пациентов рецепторов при иммуногистохимическом исследовании. У пациентов 1-й группы в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки статистически достоверно в 2,4 раза чаще выявлялись рецепторы GR и PR в сравнении с рецепторами DR и не определялись рецепторы AR, ER-α и ER-β.

Тогда как у всех пациентов 2-й группы в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки были обнаружены рецепторы DR, реже AR и ER-β, и не определялись GR, PR, ER-α (см. табл. 1). Различия по всем рецепторам между группами были статистически достоверными ($p < 0,001$).

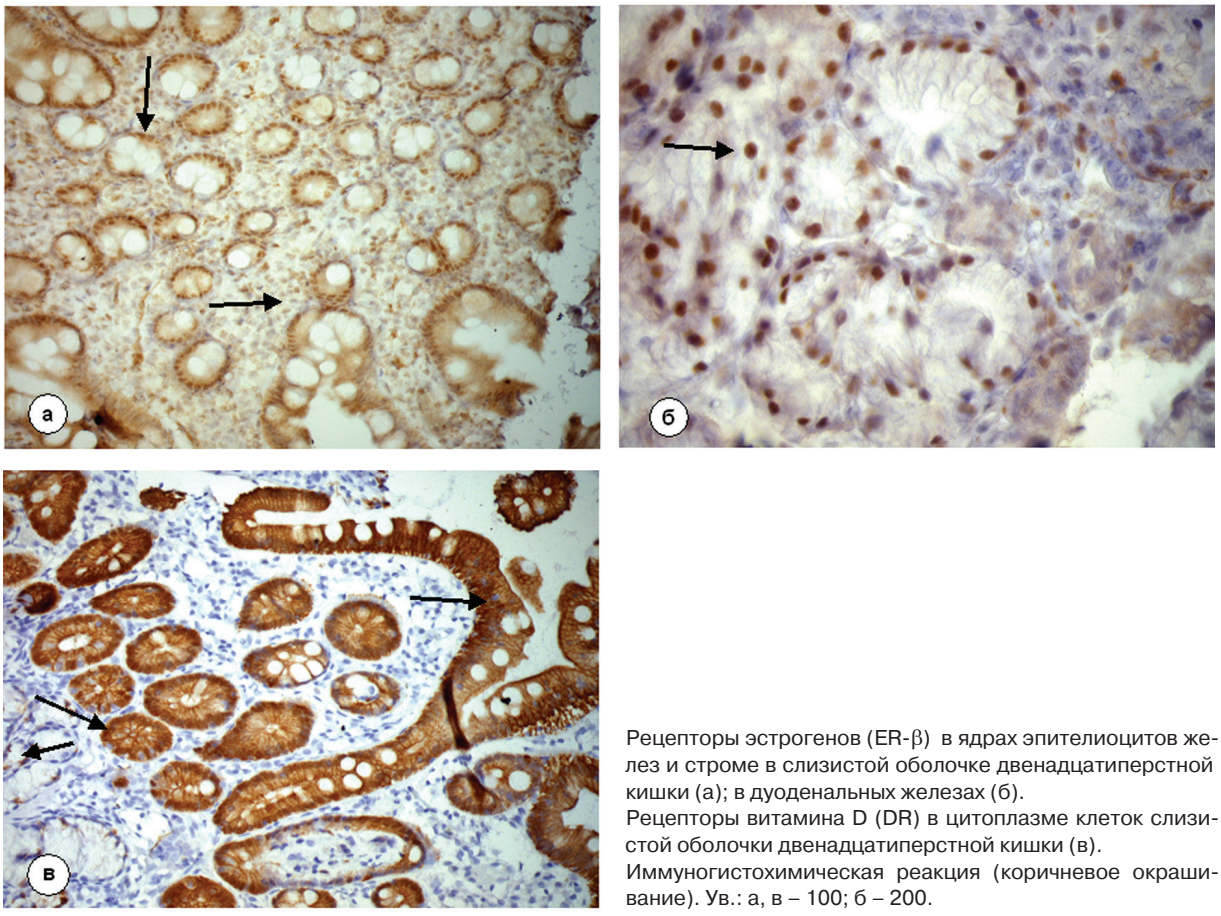
Таблица 1

Выявление рецепторов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки пациентов, n (%)

Рецептор	Группа		p <
	1-я	2-я	
Эстрогенов (ER-α)	0 (0)	0 (0)	
Эстрогенов ER-β	0 (0)	28 (37,8)	0,001
Андрогенов (AR)	0 (0)	39 (52,7)	0,001
Прогестерона (PR)	22 (73,3)	0 (0)	
Глюкокортикостероидов (GR)	22 (73,3)	0 (0)	
Витамина D (DR)	10(30)	74(100)	0,001

Рецепторы стероидных (ER-β и AR) гормонов, PR, GR и DR в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки характеризуются постоянством их содержания и в эпителиоцитах ворсинок, криптах и дуоденальных (бруннеровых) железах с двумя типами локализации: ядерной – для ER, AR и GR и цитоплазматической – для DR и PR. На рисунке представлена локализация ER-β и DR в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

По степени интенсивности экспрессии в слизистой оболочке двенадцатиперстной



Рецепторы эстрогенов (ER-β) в ядрах эпителиоцитов желез и строме в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (а); в дуоденальных железах (б).
Рецепторы витамина D (DR) в цитоплазме клеток слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (в).
Иммуногистохимическая реакция (коричневое окрашивание). Ув.: а, в – 100; б – 200.

Таблица 2

Показатели гормонов и витамина D в сыворотке крови у пациентов 1-й и 2-й групп, Me [q25; q75]

Показатель (референтный интервал)	Группа		p <
	1-я	2-я	
Эстрадиол (менее 205,0), пмоль/л	151,5 [119,0; 181,0]	168,5 [126,0; 201,0]	0,05
Тестостерон общий (более 12,0), нмоль/л	Не определялся	15,1 [11,0;18,0]	
Тестостерон свободный (15,6–145,7), нмоль/л	44,6 [27,0; 63,8]	36,6 [19,0; 55,0]	
Стероидсвязывающий глобулин (13,0–71,0), пмоль/л	27,3 [20,2; 35,0]	36,0 [28,0; 62,0]	0,05
Тиреотропный гормон (0,4–4,0), мМЕ/л	1,48 [1,19;2,0]	1,28 [1,1; 1,9]	
Кортизол (185–624), нмоль/л	325,5 [242,0; 401,0]	330,0 [245,0; 420,0]	
Витамин D (47,7–144,0), нмоль/л	60,2 [47,5; 95,7]	52,06 [44,0; 89,0]	

кишки определялась слабая экспрессия ER-β и AR. Рецепторы эстрогенов ER-α не были обнаружены у пациентов 1-й и 2-й группы (см. табл. 1), что согласуется с данными экспериментального исследования [9]. Преобладание экспрессии ER-β над ER-α, по мнению авторов статьи [12], может влиять на эффекты эстрогенов, уменьшая воспалительный процесс. Кроме того, ER-β играет фундаментальную роль в росте, организации и поддержании нормальной эпителиальной структуры двенадцатиперстной кишки [12]. В последние десятилетия внимание исследователей всего мира в основном было обращено к 1-му типу рецепторов эстрогенов – ER-α. И лишь в последние годы стали уделять пристальное внимание 2-му типу рецепторов – ER-β, которые участвуют в передаче сигналов стероидных гормонов в клетку. Известно, что такие органы, как легкие, почки, толстая и тонкая кишка, мочевой пузырь, находятся под влиянием эстрогенов ER-β, при этом ER-α в них отсутствуют или определяются в минимальных количествах.

В табл. 2 представлены результаты определения гормональных показателей и уровня витамина D в сыворотке крови у пациентов 1-й и 2-й группы. Уровень эстрадиола у спасателей МЧС России был в границах референтного интервала, но статистически достоверно ниже, чем у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Обратная значимая зависимость была установлена в группах для стероидсвязывающего глобулина.

Нарушение МПК и остеопенический синдром были обнаружены у 12 (40 %) спасателей и 48 (64,8 %) ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

У спасателей МЧС России со сниженной МПК уровень стероидсвязывающего глобулина в сыворотке крови составлял 35,0 [26,3; 51,3] пмоль/л, при неизмененной МПК – 23,1 [18,8; 31,5] пмоль/л, выявлено достоверное повышение данного показателя (p = 0,02). Показаны корреляционная зависимость концентрации стероидсвязывающего глобулина в сыворотке крови и экспрессии PR в бокаловидных клетках слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (r = 0,57; p < 0,05); положительная корреляционная связь между PR и тиреотропным гормоном (r = 0,56; p< 0,05) и отрицательные связи межу PR и витамином D (r = 0,44; p< 0,05), PR и уровнем кортизола (r = –0,45; p < 0,05).

При проведении корреляционного анализа Спирмена выявлены слабая обратная зависимость экспрессии AR в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки от уровня эстрадиола в сыворотке крови (r = –0,31; p = 0,03) и прямая слабая корреляция – от локального содержания ER (суммарно α и β) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (r = 0,30; p = 0,03).

По содержанию AR в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и количеству тестостерона и эстрадиола в крови у пациентов 2-й группы были выделены два иммунофенотипа: AR-позитивный – у 39 (52,7 %) пациентов с наличием AR и AR-негативный– у 35 (47,3 %) пациентов с отсутствием AR (табл. 3).

В подгруппе AR-позитивных пациентов гормональный коэффициент отношения эстрадиола общего к тестостерону свободному в сыворотке крови (Э/Т) был равен 7, а в подгруппе AR-негативных – 5, экспрессия ER-β была у 20 пациентов (против 8 у AR-негативных). Эти подгруппы достоверно отличались как по гормональному коэффициенту Э/Т (p = 0,004), так и по экспрессии ER в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (p = 0,06).

Таблица 3

Содержание эстрадиола и тестостерона в крови в зависимости от типа рецепторов андрогенов у пациентов 2-й группы, Me [q25; q75]

Тип AR	Эстрадиол, пмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	p <
AR-позитивный	131 [105; 145]	19,3 [16,0; 22,0]	0,05
AR-негативный	179 [152; 195]	36,6 [25,3; 85,0]	

При разделении пациентов 2-й группы в зависимости от показателей МПК было показано, что экспрессия AR в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с остеопеническим синдромом (остеопенией или остеопорозом) достоверно отличалась от значений у пациентов с нормальной МПК ($p = 0,04$), также при остеопеническом синдроме и без него были выявлены изменения по уровню тестостерона и эстрадиола ($p = 0,04$). Установлено, что эстрогены и андрогены играют важную роль в костном метаболизме у пациентов в возрасте 59 лет с кислотозависимыми заболеваниями желудка, у которых оно было выявлено более 20 лет назад.

Следует отметить, что в 1-й группе (средний возраст – 30 лет) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки экспрессии AR и ER не было выявлено. В то же время, GR и PR в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки статистически достоверно обнаруживались у 22 из 30 спасателей (73,3%), у которых отмечалось снижение МПК в различных отделах скелета, таких как позвоночник, проксимальный отдел бедра, дистальный отдел лучевой кости и их сочетание ($p < 0,05$).

Этот факт различного гормон-рецепторного взаимодействия в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, возможно, объясняется возрастными особенностями пациентов и уровнем свободного тестостерона, эстрадиола в крови, который был нормальным у молодых пациентов 1-й группы (см. табл. 2). В то же время, он не исключает различий патогенеза остеопатического синдрома в двух исследуемых группах.

Известно, что глюкокортикоиды оказывают наиболее выраженное действие на развитие остеопороза. Глюкокортикоиды замедляют костеобразование вследствие торможения созревания остеобластов, ингибирования стимулирующего действия простагландинов на ростовые факторы и усиления ингибирующего действия паратгормона на зрелые остеобласты. Уменьшение всасывания в кишечнике кальция и снижение реабсорбции кальция в почках под влиянием глюкокортикоидов приводят к гипокальциемии, повышению в крови уровня паратгормона, снижению уровня кальцитонина, повышению резорбции кости. Аналогичные изменения происходят в организме пациентов, вынужденных принимать глюкокортикоидные препараты. Известен и повреждающий эффект глюкокортикоидов на слизистую оболочку желудка (ульцерогенный эффект). Реализация биологического эффекта гормона возможна лишь при взаимодействии его со специфическим рецептором в органе-мишени. Это взаимодействие приводит к инициации синтеза соответствующих РНК, ДНК, белков, реализующих биологический эффект. Факт наличия рецептора в том или ином органе свидетельствует о возможности реализации биологического эффекта изучаемого гормона в данном органе. Высокая степень экспрессии рецептора в органе еще более подтверждает этот факт.

Полученные данные о высокой степени экспрессии (от 40 до 94%) GR в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у спасателей со сниженной МПК свидетельствуют о важной роли глюкокортикоидов в реализации их биологического эффекта в двенадцатиперстной кишке, хотя так называемые тонкие механизмы их влияния требуют дальнейшего изучения.

Исследование PR в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки представляет особый интерес. Роль прогестерона в мужском организме плохо изучена, хотя он присутствует в крови и у мужчин, и у женщин. Известно, что PR локализуется в ядре клетки, где и происходит его связывание с гормоном, что обеспечивает реализацию основных гормональных эффектов, в том числе и влияющих на ЖКТ, таких как спазмолитический эффект на мускулатуру кишечника, замедление продвижения содержимого по кишечнику, и способствует вздутию живота, появлению запоров. Эти эффекты связывают с влиянием его на парасимпатическую нервную систему. Важно, что из прогестерона с участием ферментных систем в надпочечниках синтезируется тестостерон [2].

В нашем исследовании PR были обнаружены в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки в нетипичной для него ядерной локализации, а исключительно в цитоплазме бокаловидных клеток. Бокаловидные клетки – это железистые эпителиальные клетки, которые расположены среди столбчатых эпителиоцитов в тонкой кишке. В цитоплазме этих клеток находятся комплекс Гольджи и гранулярная эндоплазматическая сеть – центры синтеза углеводно-протеиновых комплексов – муцинов. Количество бокаловидных клеток возрастает от проксимального к дистальному отделам кишечника. Максимальное их количество располагается в тощей кишке. Физиологическая роль этих клеток – выработка муцинов, выполняющих защитную функ-

цию слизистой оболочки и способствующих перемещению содержимого по кишечнику.

Локализация PR в цитоплазме клеток не исключает нарушенного механизма связывания его с гормоном в ядре и отсутствие реализации полноценного гормонального эффекта. О влиянии прогестерона на всасывание кальция и витамина D в доступной литературе сведений не получено. Но факт уменьшения уровня этих рецепторов у пациентов со сниженной МПК не исключает участия прогестерона в нарушении минерального обмена и развитии остеопении и/или остеопороза.

Заключение

Результаты проведенного исследования стероидных гормонов и витамина D в сыворотке крови и их рецепторов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у лиц старшей возрастной группы – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с кислотозависимыми заболеваниями позволили установить особенности их тканевой локализации, динамику гормон-рецепторных взаимоотношений в зависимости от морфофункционального состояния слизистой оболочки и степени выраженности снижения минеральной плотности костной ткани.

На примере обследования ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС было показано, что у пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани и патологией органов желудочно-кишечного тракта (выявлена более 20 лет назад) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки статистически достоверно чаще обнаруживались рецепторы витамина D (74%), рецепторы андрогенов и β-рецепторы эстрогенов. Эстрогены и андрогены оказывают стимулирующее влияние на экспрессию рецептора витамина D на поверхности эпителиальной клетки кишечника, обеспечивают биологические эффекты витамина D в метаболизме кальция в костях и его транспорте через слизистую оболочку тонкой кишки.

Тогда как у пациентов молодого возраста и без радиационного фактора в анамнезе со сниженной минеральной плотностью костной ткани и заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, наоборот, выявлена высокая экспрессия рецепторов прогестерона и глюкокортикоидов, что позволяет рассматривать двенадцатиперстную кишку как орган-мишень для действия данных гормонов. Высокая экспрессия рецепторов глюкокортикоидов в изученных биоптатах подтверждает их активную роль в реализации присущих им биологических эффектов. Наличие рецепторов прогестерона в бокаловидных клетках и повышение их экспрессии у спасателей со сниженной минеральной плотностью костной ткани свидетельствуют о безусловном участии прогестерона в патогенезе формирования остеопенического синдрома.

Обнаруженные различия гормон-рецепторных взаимодействий у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и спасателей МЧС России при остеопеническом синдроме не исключают как общность его патогенеза, представляя, возможно, разные стадии остеопенического синдрома, так и их отличия в реализации разнонаправленных механизмов, имеющих патогенетическую связь с фактором радиации, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. 30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции : монография / под ред. С.С. Алексанина. СПб. : Политехника-принт, 2016. 506 с.

2. Ершова О.Б., Синицына О.С., Белов К.Ю. [и др.]. Влияние гормонального статуса на развитие остеопороза и переломов костей у мужчин (обзор литературы) // Мед. совет. 2013. № 3. С. 72–75.

3. Калинина Н.М., Зыбина Н.Н., Дрыгина Л.Б. Клиническая лабораторная диагностика соматической патологии у спасателей и пожарных МЧС России : учеб. пособие / под ред. С.С. Алексанина. СПб. : Политехника-сервис, 2014. 63 с.

4. Лабораторная диагностика соматической патологии у спасателей, сотрудников Федеральной противопожарной службы Государственной противопожарной службы России и участников ликвидации радиационных аварий (метод. рекомендации) / под ред. С.С. Алексанина. СПб., 2015. 66 с.

5. Лычкова А. Эстрогены // Серотонинергическая регуляция эндокринной и половой систем. М. : Изд-во РАМН, 2014. С. 154–171.

6. Оценка функционального состояния и формирования групп риска развития заболеваний органов пищеварения и костно-мышечной системы у сотрудников Федеральной противопожарной службы и спасателей аварийно-спасательных формирований и аварийно-спасательных служб МЧС России : метод. рекомендации / под ред. С.С. Алексанина. СПб. : Политехника-сервис, 2015. 21 с.

7. Слохова Н.К., Тотров И.Н. Изменения костной ткани при хронических заболеваниях желудка и тонкой кишки // Вестн. молодого ученого. 2014. № 3/4. С. 13–15.

8. Трофимова И.В., Дрыгина Л.Б., Саблин О.А. Показатели остеопенического синдрома при кислотозависимых заболеваниях желудка у спасателей МЧС России // Мед.-биол. и пробл. соц.-психол. безопасности в чрезв. ситуациях. 2016. № 4. С. 60–66.

9. Choijookhuu N., Hino S., Oo P.S. [et al.]. Ontogenetic changes in the expression of estrogen receptor β in mouse duodenal epithelium // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2015. Vol. 39, N 4. P. 499–507. DOI 10.1016/j.clinre.2015.01.004

10. Duzhiy I.D., Romanyuk A.M., Lyndin M.C. [et al.]. Hormonal-genetic screening in patients, suffering gastroduodenal ulcer hemmorrhagi // Klin. Khir. 2015. Vol. 11. P. 24–27.

11. Pfaffl M.W., Lange I.G., Meyer H.H. The gastrointestinal tract as target of steroid hormone action quantification of steroid receptor mRNA expression (AR, ERalfa, ERbeta and PR) in 10 bovine gastrointestinal tract compartments by kinetic Rt-PCR // Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2003. Vol. 84, N 2/3. P. 159–166.

12. Pierdominici M., Maselli A., Varano B. [et al.]. Linking estrogen receptor β expression with inflammatory bowel disease activity // Oncotarget. 2015. Vol. 6, N 38. P. 40443–40451. DOI 10.18632/oncotarget.6217

13. Sauerwein H., Pfaffl M., Hagen-Mann K. [et al.]. Expression of estrogen and androgen receptor in the bovine gastrointestinal tract // Dtsch. Tierarztl. Wochensch. 1995. Vol. 102, N 4. P. 164–168.

14. Xue Y., Fleet J.C. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice // Gastroenterology. 2009. Vol. 136, N 4. P. 1317–1327. DOI 10.1053/j.gastro.2008.12.051

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.
Поступила 15.02.2017 г.

Для цитирования. Трофимова И.В., Дрыгина Л.Б., Эллиниди В.Н. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия стероидных гормонов и витамина D при остеопеническом синдроме // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 2. С. 101–108. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-2-101-108

Features of hormone-receptor interaction between steroid hormones and vitamin D in osteopenic syndrome

Trofimova I.V., Drygina L.B., Ellinidi V.N.

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia
(Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia)

Irina Vladimirovna Trofimova – PhD Med. Sci. Associate Prof., Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: trofimova@arcerm.spb.ru;

Drygina Larisa Borisovna – Dr. Biol. Sci. Prof., Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: drygina@arcerm.spb.ru;

Vera Nikolaevna Ellinidi – PhD Med. Sci. Associate Prof., Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Russia, 194044, St. Petersburg, Academica Lebedeva Str., 4/2), e-mail: ellinidi@arcerm.spb.ru

Abstract

Relevance. The interrelation of the state of the upper gastrointestinal tract with the change of bone mineral density (BMD) is proved. It is known that hormonal regulation plays a key role against the background of complicated gastroduodenal pathology. Its effect on target organs hormones are mediated by specific receptors, but the level of expression of steroid hormone receptors and vitamin D in acid-dependent diseases of the stomach and in concomitant metabolic disorders in bone tissue remains not sufficiently investigated.

Intention. The aim is to study the content of steroid hormone receptors and vitamin D in the duodenal mucosa and their hormones in blood serum in patients of different age groups with acid-dependent diseases of the stomach and changes in IPC.

Methodology – 30 rescuers of EMERCOM of Russia – men aged 23 to 54 years 30 [27; 32] and 74 liquidators of consequences of accident on Chernobyl NPP (ChNPP) aged from 55 to 80 years 59 [55; 71] were examined. Histological examination of duodenal mucosa, immunohistochemical study of vitamin d receptors (DR), androgens (AR), estrogens alpha (ER-α) and beta (ER-β), progesterone (PR) and glucocorticoids (GR) and their hormones in the blood.

Results and Discussion. All patients were diagnosed with chronic gastritis and chronic duodenitis. Violation of IPC and osteopenic syndrome was found in 40 % (12) of rescuers and 64.8 % (48) of liquidators. It was found that in duodenal mucosa in liquidators of consequences at ChNPP, receptors DR (74 %), AR (52.7 %) and ER-β (37.8%) are statistically reliably detected, and PR (0 %) and GR (0 %) are not determined in comparison with patients of rescue group, respectively DR (30 %), AR (0 %) and ER-β (0 %), PR (73.3 %), GR (73.3 %) ($p < 0.001$) Statistically significant correlation between decrease of IPC and osteopenic syndrome in liquidators with AR and ER-β in mucosa and decrease of testosterone and estradiol in blood was revealed. Whereas in rescuers, these manifestations are associated with the presence of PR and GR in the mucosa and the normal level of hormones in the blood serum ($p < 0.05$). Cytoplasmic localization of PR and DR receptors may indicate a violation of the mechanism of binding of progesterone to its receptor at the cellular and molecular level and the participation of vitamin d in the pathogenesis of osteopathic syndrome.

Conclusion. The revealed differences of hormone-receptor interactions in osteopenic syndrome in liquidators of consequences at ChNPP, on the one hand, and in men (without radiation factor), rescuers, do not exclude both the commonality of its pathogenesis, presenting different stages characteristic of different age groups, and the presence of two multidirectional mechanisms of osteoporosis development, which requires further study.

Keywords: rescuer, liquidator of consequences of accident, Chernobyl NPP, acid-dependent stomach disease, steroid hormone receptor, vitamin D receptor, bone mineral density.

References

1. 30 let posle Chernobylya: patogenetocheskie mechanismy formirovaniya somatocheskoy patologii, opyt medicinskogo soprovoschdeniya uchastnikov likvidacii posledstviy avarii na Chernobylskoy atomnoy elektrostancii [30 years after Chernobyl: pathogenetic mechanisms of formation of somatic pathology, the experience of medical maintenance of participants of liquidation of consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant]. Ed. S.S. Aleksanin. Sankt-Peterburg. 2016. 506 p. (In Russ.)

2. Yershova O.B., Sinitsyn O.S., Belov K.Y. [et al.] Vliyanie gormonalnogo statusa na razvitie osteoporoza i perelomov kostey u muschchin (obzor literatury) [The effect of hormonal status on osteoporosis and bone fracture in men (review)] *Medicinskiy sovet* [Medical advice]. 2013. N 3. Pp. 72–75. (In Russ.)

3. Kalinina N.M., Zybina N.N., Drygina L.B. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika somaticheskoi patologii u spasatelei i pozharnykh MChS Rossii [Clinical laboratory diagnosis of somatic disease in rescue workers and firefighters MES of Russia]. Ed. S.S. Aleksanin. Sankt-Peterburg. 2014. 63 p. (In Russ.)

4. Laboratornaya diagnostika somatocheskoy patologii u spasateley, sotrudnikov federalnoy protivoposcharnoy sluschby gosydarstvennoy protivoposcharnoy sluschby MChS Rossii i uchastnikov likvidacii radiacionnych avariy [Laboratory diagnosis of somatic pathology rescuers, employees of the Federal fire service of State fire service of EMERCOM of Russia and participants of liquidation of radiation accidents]. Ed. S.S. Aleksanin. Sankt-Peterburg. 2015. 66 p. (In Russ.)

5. Lychkova A. Serotoninergicheskaya regulyaciya endokrinnoy i polovoy system [Serotonergic regulation of the endocrine and reproductive systems]. Moskva. 2014. Pp.154–171. (In Russ.)

6. Ocenka funkcionalnogo sostoyaniya i formirovaniya grupp riska razvitiya zabolevaniy organov pizchevareniya i kostno-myschechnoy sistemy u sotrudnikov federalnoy protivoposcharnoy sluschby i spasateley avariyno-spasatelnych formirovaniy i avariyno-spasatelnych служб MChS Rossii [Functional assessment and formation of groups of risk of development of diseases of the digestive system and the musculoskeletal system at employees of the Federal fire service and rescue emergency rescue teams and emergency rescue services of the EMERCOM of Russia]. Ed. S.S. Aleksanin. Sankt-Peterburg. 2015. 21 p. (In Russ.)

7. Slochova N.K. [et al.]. Ismeneniya kostnoy tkani pri chronicheskich sabolevaniyach zheludka i tonkoy kischki [Changes of bone in chronic diseases of the stomach and small intestine]. *Vestnik molodogo uchenogo* [Herald young scientist]. 2014. N 3/4. Pp. 13–15. (In Russ.)

8. Trofimova I.V., Drygina L.B., Sablin O.A. Pokazateli osteopenicheskogo sindroma pri kislotosavisimych sabolevaniyach zheludka u spasatelei MChS Rossii [Osteopenia syndrome indicators in EMERCOM of Russia rescuer workers with acid-related diseases]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2016. N 4. Pp. 60–66. (In Russ.)

9. Choijookhuu N., Hino S., Oo P.S. [et al.]. Ontogenetic changes in the expression of estrogen receptor β in mouse duodenal epithelium. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol*. 2015. Vol. 39, N 4. Pp. 499–507. DOI 10.1016/j.clinre.2015.01.004

10. Duzhiy I.D., Romanyuk A.M., Lyndin M.C. [et al.]. Hormonal-genetic screening in patients, suffering gastroduodenal ulcer hemmorrhagi. *Klin. Khir*. 2015. Vol. 11. Pp. 24–27. (In Ukrainian)

11. Pfaffl M.W., Lange I.G., Meyer H.H. The gastrointestinal tract as target of steroid hormone action quantification of steroid receptor mRNA expression (AR, ERalfa, ERbeta and PR) in 10 bovine gastrointestinal tract compartments by kinetic Rt-PCR. *Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2003. Vol. 84. N 2/3. Pp. 159–166.

12. Pierdominici M., Maselli A., Varano B. [et al.]. Linking estrogen receptor β expression with inflammatory bowel disease activity. *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, N 38. Pp. 40 443–40 451. DOI 10.18632/oncotarget.6217

13. Sauerwein H., Pfaffl M., Hagen-Mann K. [et al.]. Expression of estrogen and androgen receptor in the bovine gastrointestinal tract. *Dtsch. Tierarztl. Wochensch*. 1995. Vol. 102, N 4. Pp. 164–168.

14. Xue Y., Fleet J.C. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136, N 4. Pp. 1317–1327. DOI 10.1053/j.gastro.2008.12.051

Received 15.02.2017.

For citing: Trofimova I.V., Drygina L.B., Ellinidi V.N. Osobennosti gormon-retseptornogo vzaimodeistvija steroidnych gormonov i vitamina D pri osteopenicheskom sindrome. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2018. N 2. Pp. 101–108. **(In Russ.)**

Trofimova I.V., Drygina L.B., Ellinidi V.N. Features of hormone-receptor interaction between steroid hormones and vitamin D in osteopenic syndrome. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018. N 2. Pp. 101–108. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-2-101-108