

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 618.173-06:616.71-007.234]+615.356:575

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-58-66

Влияние отдельных генетических полиморфизмов на эффективность лечения постменопаузального остеопороза

Н.А. Резниченко¹, В.В. Симрок², А.Г. Адунц³

¹Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

³Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк, ДНР

Цель: изучить ассоциации полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR, rs4988235 гена MCM6 и rs1801197 гена CALCR с показателями эффективности применения ибандроната у женщин с постменопаузальным остеопорозом. **Материалы и методы:** в динамике лечения ибандронатом в течение 12 месяцев обследовано 117 женщин с постменопаузальным остеопорозом. Оценка эффективности терапии основывалась на показателях прироста минеральной плотности в поясничных позвонках L1-L4, а также левой и правой бедренных костях. **Результаты:** установлена ассоциация генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена VDR с низкими показателями прироста минеральной плотности в поясничных позвонках L1-L4 ($3,41 \pm 0,60$ % против $5,51 \pm 0,78$ % у остальных женщин; $p = 0,036$). Влияния других изученных полиморфизмов (rs10735810 гена VDR, rs4988235 гена MCM6, rs1801197 гена CALCR) на эффективность лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом не обнаружено. **Заключение:** полученные результаты целесообразно использовать при разработке персонализированных схем антирезорбтивной терапии для женщин с постменопаузальным остеопорозом.

Ключевые слова: остеопороз, постменопауза, лечение, ибандронат, генетические полиморфизмы.

Для цитирования: Резниченко Н.А., Симрок В.В., Адунц А.Г. Влияние отдельных генетических полиморфизмов на эффективность лечения постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):58-66. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-58-66.

Контактное лицо: Адунц Анна Геннадиевна, anna.adync@gmail.com.

The influence of individual genetic polymorphisms on postmenopausal osteoporosis treatment effectiveness

N.A. Reznichenko¹, V.V. Simrok², A.G. Adunts³

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

³Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk, DPR

Objective: study of associations between VDR gene rs1544410 and rs10735810 polymorphisms, MCM6 gene rs4988235, CALCR gene rs1801197 one and ibandronate efficacy in women with postmenopausal osteoporosis. **Materials and methods:** 117 women with postmenopausal osteoporosis were examined for 12 months in the dynamics of treatment with ibandronate. Evaluation of therapy effectiveness was based on indicators of increase in bone mineral density in L1-L4 lumbar vertebrae, as well as left and right femurs. **Results:** An association of GG genotype of VDR gene rs1544410 polymorphism with low growth rates of mineral density of L1-L4 lumbar vertebrae ($3,41 \pm 0,60$ % versus $5,51 \pm 0,78$ % in other women; $p = 0,036$) was established. The effect of other studied polymorphisms (rs10735810 of VDR gene, rs4988235 of MCM6 gene, rs1801197 of CALCR gene) on treatment effectiveness was not found. **Conclusion:** it is advisable to use obtained results when developing personalized regimens for antiresorptive therapy for women with postmenopausal osteoporosis.

Key words: osteoporosis, postmenopause, treatment, ibandronate, genetic polymorphisms.

For citation: Reznichenko N.A., Simrok V.V., Adunts A.G. The influence of individual genetic polymorphisms on postmenopausal osteoporosis treatment effectiveness. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):58-66. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-58-66.

Corresponding author: Anna G. Adunts, anna.adync@gmail.com.

Введение

Постменопаузальный остеопороз (ОП) — широко распространенное среди женщин постменопаузального возраста заболевание, характеризующееся высокой хрупкостью костной ткани и склонностью к развитию низкоэнергетических переломов. Установлено, что 31 % российских женщин старше 50 лет нуждается в назначении терапии ОП [1].

К настоящему времени в арсенале врача имеется достаточно широкий перечень препаратов, предназначенных для лечения и профилактики ОП [2]. Среди них наиболее востребованными являются лекарственные средства антирезорбтивного действия, в частности бисфосфонаты (алендронат, золедронат, ибандронат, ризедронат) и моноклональные антитела к RANKL (деносумаб), а также анаболического (пептид паратгормона терипаратид и другие) и двойного действия [3]. Препаратами первой линии для лечения женщин с постменопаузальным ОП считаются пероральные бисфосфонаты [4, 5]. Основными клетками мишенями для данных препаратов являются остеокласты, а терапевтическое их действие обусловлено свойством подавлять функциональную активность вышеуказанных клеток и тем самым уменьшать резорбцию костной ткани.

Согласно современным алгоритмам ведения пациентов с постменопаузальным ОП, в случае отсутствия эффекта от приема таблетированных форм бисфосфонатов рекомендуется замена препаратов и переход на другие схемы терапии [5]. Необходимо отметить, что продолжительность лечения постменопаузального ОП должна быть не менее 3 – 5 лет, а в некоторых случаях — 10 лет и более. При этом контроль эффективности терапии путем повторной остеоденситометрии рекомендуется выполнять не ранее, чем через 12 месяцев после ее начала. Таким образом, сделать объективный вывод о результатах лечения постменопаузального ОП и принять решение, в случае необходимости, об изменении, корректировке схемы терапии врач может минимум спустя 1 год приема препаратов. В связи с этим большое значение имеют подходы, позволяющие заблаговременно и с высокой долей вероятности прогнозировать возможный результат лечения еще на стадии назначения того или иного препарата. При разработке таких подходов немаловажными и перспективными могут быть фармакогенетические исследования, направленные на поиск генетических факторов, ответственных за низкий терапевтический ответ костной ткани у женщин с постменопаузальным ОП [6].

Цель исследования — изучить ассоциации между показателями эффективности 12-месячного курса лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты и генотипами полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена рецептора витамина D (VDR), rs4988235 гена MCM6 (minichromosome maintenance complex component 6), rs1801197 гена рецептора кальцитонина (CALCR).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Донецкого клинического территориального медицинского объединения в

соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Всего в исследование было отобрано 133 женщины в постменопаузальном возрасте.

Критерии включения — женский пол, клиническое и лабораторное подтверждение постменопаузы, инструментально доказанный ОП, письменное добровольное информированное согласие женщины. Критерии исключения — прием женщинами антиостеопоротических препаратов или гормональной заместительной терапии, наличие вторичного ОП (хирургическая или медикаментозная менопауза, длительная иммобилизация, прием глюкокортикостероидных препаратов, хронические заболевания почек и печени, аутоиммунная патология, системные заболевания соединительной ткани, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет и др.).

Женщинам было назначено лечение ОП препаратом ибандроновой кислоты (по 150,0 мг 1 раз в месяц) длительностью 12 месяцев. К концу курса терапии по разным причинам из исследования были исключены 16 пациентов. Под наблюдением остались 117 женщин, при первом посещении у которых средний возраст составил $58,5 \pm 0,60$ лет, а длительность постменопаузы — $10,1 \pm 0,60$ лет. Показатели роста женщин в течение 12 месяцев лечения не изменялись (до лечения — $161,8 \pm 0,56$ см, после — $161,7 \pm 0,57$ см; $p = 0,952$). Однако, значения веса и индекса массы тела (ИМТ), которые в начале терапии составили соответственно $67,2 \pm 0,88$ кг и $20,8 \pm 0,27$, в динамике наблюдения увеличились до показателей соответственно $68,0 \pm 0,87$ кг ($p = 0,019$) и $21,1 \pm 0,27$ ($p = 0,018$). Вычисление ИМТ производили по формуле $ИМТ = m / h^2$, где m — масса тела (кг), h — рост (м).

Для оценки результатов лечения женщинам производилась остеоденситометрия до начала и после завершения приема ибандроната. Полученные при помощи денситометра «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) результаты выражались в виде показателей минеральной плотности кости (МПК) и Т-критерия. Объективная оценка терапии основывалась на показателях прироста МПК в процентах (Δ МПК), которые рассчитывались по формуле: Δ МПК = $[(МПК2 - МПК1) / МПК1] \times 100$, где МПК1 и МПК2 — значения минеральной плотности кости до и по окончании курса терапии.

Генетические полиморфизмы rs1544410 (283 A>G, BsmI) и rs10735810 (2 A>G, FokI) гена VDR, rs4988235 (-13910, T>C) гена MCM6, rs1801197 (P447L) гена CALCR определялись методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием амплификатора ДТ-96 и тест-систем производства «ДНК-Технология» и «ГеноТехнология» (РФ).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета прикладных программ «Medstat» и включала определение среднего значения (M), ошибки среднего (m), коэффициента парной корреляции Пирсона (r). Для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух связанных выборок использовался парный t-критерий Стьюдента, а при множественных сравнениях применялся метод Шеффе. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты

Выполненные исследования показали существенный прирост значений МПК в общей группе женщин с постменопаузальным ОП спустя 12 месяцев перорального приема ибандроната (табл. 1). Эффект от терапии был выявлен во всех исследованных участках скелета женщин ($p < 0,001$). При этом минимальный показатель Δ МПК отмечался в зоне шейки левого бедра ($2,71 \pm 0,53$ %), а максимальный — в поясничных позвонках L1 – L4 ($4,55 \pm 0,51$ %).

Исследование связи между значениями Δ МПК в различных участках скелета и основными характеристиками женщин перед приемом антиостеопоротического лечения не выявило ($p > 0,05$) наличие достоверных корреляций (табл. 2). Причем результаты лечения не имели ассоциаций с показателями роста, веса и ИМТ не только на момент начала лечения, но и спустя 12 месяцев ($p > 0,05$). Это позволило исключить влияние на эффективность лечения женщин с постменопаузальным ОП таких показателей как возраст, рост, вес, индекс массы тела, длительность постменопаузы.

Результаты изучения ассоциаций генетических маркеров с интенсивностью прироста МПК в результате 12-месячного курса приема ибандроната женщинами с постменопаузальным ОП представлены в табл. 3-6.

Исходя из данных генетического тестирования на полиморфные варианты гена MCM6 (rs4988235), все женщины были распределены в 3 группы. I группу составили пациенты с генотипом ТТ вышеуказанного полиморфизма ($n = 14$; 12,0 %), а II и III — соответственно с генотипами ТС ($n = 53$; 45,3 %) и СС ($n = 50$; 42,7 %). Сравнение выделенных 3-х групп женщин (табл. 3) показало отсутствие между ними различий по средним значениям Δ МПК во всех изученных участках скелета ($p = 0,199$ – $p = 0,764$).

Не было установлено влияния на эффективность лечения постменопаузального ОП ибандронатом и полиморфизма rs10735810 гена VDR ($p > 0,05$). Результаты лечения женщин, имеющих различные генотипы вышеуказанного полиморфизма (AA, AG, GG), представлены в табл. 4.

Генотипы другого исследованного полиморфизма гена VDR (rs1544410) также не обнаружили ассоциаций ($p > 0,05$) с динамикой прироста МПК в проксимальных отделах и шейках правого и левого бедра женщин (табл. 5). Однако была выявлена ассоциация вышеуказанного полиморфизма с результатами денситометрии зоны поясничных позвонков L1-L4 ($p < 0,05$). Сравнение МПК поясничных позвонков до и после терапии показало более низкий прирост значений плотности кости у женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 ($3,41 \pm 0,60$ %), чем у всех остальных женщин ($5,51 \pm 0,78$ %; $p = 0,036$) или у обладателей только генотипа AA ($7,94 \pm 1,83$ %; $p = 0,02$).

Изучение возможной роли полиморфизма rs1801197 гена CALCR в ответе костной системы женщин с ОП на прием ибандроната показало лишь наличие близкой к достоверности тенденции ($p = 0,082$) к более низким показателям Δ МПК в проксимальном отделе левой бедренной

кости у больных с генотипом СС вышеуказанного полиморфизма (табл. 6).

Обсуждение

В последние 10 – 15 лет происходят значительные перемены к лучшему в лечении постменопаузального ОП. Расширяются перечень групп антиостеопоротических средств и список препаратов, предлагаемых фармацевтическим рынком для лечения широко распространенного у женщин в постменопаузе заболевания. Назначение новых препаратов позволяет в целом повысить эффективность лечения, значительно улучшить переносимость лекарственных средств и приверженность больных терапии.

Однако необходимо учитывать, что результат от использования тех или иных антиостеопоротических средств не однозначен. У некоторых пациентов ожидаемого эффекта от лечения может и не быть [7]. В одних случаях после лечения снижается риск низкоэнергетических переломов, а в других нет. У одних женщин контрольная остеоденситометрия показывает хороший прирост МПК, а у других плотность кости не меняется. Вариабельность ответа пациентов с постменопаузальным ОП на лечение проявляется в ответ на использование различных препаратов, в том числе и на прием бисфосфонатов, которые относятся к препаратам первой линии в лечении ОП. Среди бисфосфонатов одним из наиболее востребованных и часто назначаемых препаратов является ибандронат.

Степень ответа костной ткани на антиостеопоротическую терапию, в том числе ибандроновой кислотой, зависит, в первую очередь, от генетических особенностей пациентов [6]. Поэтому установление генетических факторов, обуславливающих устойчивость к лечению ибандронатом, может дать возможность заблаговременно предсказывать эффект лечения и выбирать наиболее оптимальную схему терапии для каждой конкретной женщины.

Несмотря на высокую актуальность фармакогенетических исследований при ОП и частое использование в его лечении ибандроната, тем не менее, генетические аспекты назначения женщинам вышеуказанного препарата изучены недостаточно.

В настоящее время существует ряд работ, посвященных изучению ассоциаций некоторых полиморфизмов с эффектом лечения больных с ОП бисфосфонатами без разделения их на отдельные формы препаратов [8–11]. Это позволило изучить влияние на исход терапии бисфосфонатами полиморфизмов отдельных генов (SOST, PTH, FGF2, FDPS, GGPS1, LRP5, IL23R, IL17A, IL12B, INF- γ , VDR, IL1, MCP1, LEP, IL10, MHTFR, SPP1, CCR5, CCR5, PPARG и др.) и в ряде случаев доказать связь между генетическими особенностями женщин и интенсивностью прироста МПК. Достаточно исследований было направлено на изучение фармакогенетических аспектов применения бисфосфоната второго поколения алендроната [8; 12–16].

Вместе с тем в литературе пока недостаточно данных о возможном влиянии генетических факторов на ответ костной ткани пациента с постменопаузальным ОП на прием более современного препарата — бисфосфоната третьего поколения ибандроната. Проведены лишь еди-

Таблица / Table 1

**Минеральная плотность костной ткани в различных участках скелета у женщин с
постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения препаратом ибандроновой кислоты
Mineral bone density in skeleton various parts in women with postmenopausal osteoporosis in dynamics
of treatment with ibandronic acid**

Участок денситометрии / Densitometry section	Минеральная плотность кости (M±m, г/см ²) в динамике лечения / Bone mineral density (M±m, g/cm ²) in treatment dynamics:			P
	до / before	через 1 год / after 1 year	% прироста (ΔМПК) / % increase (ΔBMD)	
Поясничные позвонки / Lumbar vertebrae L1-L4 (n = 116)	0,819±0,011	0,854±0,010	4,55±0,51	<0,001
Шейка левого бедра / Left femur, neck (n = 113)	0,662±0,008	0,679±0,008	2,71±0,53	<0,001
Весь проксимальный отдел левого бедра / Left femur, total (n = 111)	0,795±0,009	0,819±0,009	3,07±0,43	<0,001
Шейка правого бедра / Right femur, neck (n = 104)	0,659±0,008	0,681±0,008	3,64±0,66	<0,001
Весь проксимальный отдел правого бедра / Right femur, total (n = 101)	0,809±0,011	0,835±0,010	3,64±0,66	<0,001

Таблица / Table 2

**Коэффициенты линейной корреляции между исходными основными характеристиками женщин
и величиной прироста минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета
в результате лечения постменопаузального остеопороза ибандроном в течение 12 месяцев
The linear correlation coefficients between the initial basic characteristics of women and increase in bone mineral
density in different parts of skeleton as a result of postmenopausal osteoporosis treatment with ibandronate for 12 months**

Показатели / Indicators	Прирост минеральной плотности (ΔМПК, %) в / The increase of mineral density (ΔBMD, %) in:				
	позвонках / vertebrae L1-L4	левой бедренной кости / left femur		правой бедренной кости / right femur	
		шейка / neck	весь прокси- мальный отдел / total	шейка / neck	весь прокси- мальный отдел / total
Возраст до лечения, лет / Age before treatment, years	-0,05	-0,01	-0,05	-0,04	0,05
Рост до лечения, см / Growth before treatment, cm	0,04	0,13	-0,10	-0,12	-0,02
Рост после лечения, см / Growth after treatment, cm	0,03	0,16	-0,11	-0,09	0,02
Вес до лечения, кг / Weight before treatment, kg	0,06	0,06	-0,06	0,03	0,03
Вес после лечения, кг / Weight after treatment, kg	0,05	0,03	-0,06	0,04	0,06
Индекс массы тела до лечения / Body mass index before treatment	0,04	0,02	-0,03	0,05	0,03
Индекс массы тела после лечения / Body mass index after treatment	0,04	-0,01	-0,02	0,06	0,05
Длительность постменопаузы до лечения, лет / Postmenopausal duration before treatment, years	-0,03	-0,01	-0,07	-0,16	-0,03

Таблица / Table 3

Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs4988235 гена MCM6
Dynamics of bone mineral density in various parts of skeleton in women with postmenopausal osteoporosis after 1 year of treatment with ibandronic acid, depending on the genotypes of MCM6 gene rs4988235 polymorphism

Участок денситометрии / Densitometry section	ΔМПК (M±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs4988235 / ΔBMD (M±m, %) in the dynamics of treatment in women with genotypes of rs4988235 polymorphism:			P
	ТТ (группа / group 1)	ТС (группа / group 2)	СС (группа / group 3)	
Поясничные позвонки / Lumbar vertebrae L1-L4	2,95±1,61 (n=14)	4,42±0,77 (n=52)	5,13±0,75 (n=50)	0,418
Шейка левого бедра / Left femur, neck	0,24±1,37 (n=13)	2,67±0,81 (n=51)	3,41±0,81 (n=49)	0,199
Весь проксимальный отдел левого бедра / Left femur, total	4,22±0,90 (n=14)	3,20±0,69 (n=51)	2,58±0,64 (n=46)	0,475
Шейка правого бедра / Right femur, neck	2,38±1,77 (n=13)	3,71±1,12 (n=45)	3,93±0,89 (n=46)	0,764
Весь проксимальный отдел правого бедра / Right femur, total	1,95±1,38 (n=13)	4,56±0,93 (n=45)	3,19±1,11 (n=43)	0,383

Таблица / Table 4

Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs10735810 гена VDR
Dynamics of bone mineral density in various parts of skeleton in women with postmenopausal osteoporosis after 1 year of treatment with ibandronic acid, depending on the genotypes of VDR gene rs10735810 polymorphism

Участок денситометрии / Densitometry section	ΔМПК (M±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs10735810 / ΔBMD (M±m, %) in the dynamics of treatment in women with genotypes of rs10735810 polymorphisms:			P
	АА (группа / group 1)	АG (группа / group 2)	GG (группа / group 3)	
Поясничные позвонки / Lumbar vertebrae L1-L4	5,17±1,15 (n=30)	3,89±0,66 (n=56)	5,30±1,06 (n=27)	0,426
Шейка левого бедра / Left femur, neck	3,04±1,27 (n=30)	2,67±0,73 (n=55)	2,42±0,89 (n=28)	0,914
Весь проксимальный отдел левого бедра / Left femur, total	2,31±1,00 (n=30)	3,18±0,54 (n=55)	3,73±0,87 (n=26)	0,489
Шейка правого бедра / Right femur, neck	4,22±1,37 (n=26)	3,34±1,02 (n=52)	3,66±1,04 (n=26)	0,870
Весь проксимальный отдел правого бедра / Right femur, total	3,96±1,81 (n=26)	2,99±0,73 (n=51)	4,68±1,21 (n=24)	0,562

нические исследования, целью которых было изучение влияния ибандроната на степень увеличения показателей МПК в зависимости от некоторых генетических поли-

морфизмов. Однако небольшое количество наблюдений в них, по всей видимости, не позволило сделать обоснованные выводы. Так, при обследовании 53 женщин в ди-

Таблица / Table 5

Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR
Dynamics of bone mineral density in various parts of skeleton in women with postmenopausal osteoporosis after 1 year of treatment with ibandronic acid, depending on the genotypes of VDR gene rs1544410 polymorphism

Участок денситометрии / Densitometry section	ΔМПК (M±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs1544410 / ΔBMD (M±m, %) in the dynamics of treatment in women with genotypes of rs1544410 polymorphism:			P	P между группами / between groups
	AA (группа / group 1)	AG (группа / group 2)	GG (группа / group 3)		
Поясничные позвонки / Lumbar vertebrae L1-L4	7,94±1,83 (n=14)	4,81±0,84 (n=50)	3,41±0,60 (n=52)	<0,05	1-2: 0,16 1-3: 0,02 2-3: 0,42
Шейка левого бедра / Left femur, neck	4,29±1,74 (n=13)	2,06±0,90 (n=49)	2,91±0,67 (n=51)	0,426	-
Весь проксимальный отдел левого бедра / Left femur, total	4,27±1,33 (n=13)	3,42±0,69 (n=47)	2,47±0,60 (n=51)	0,353	-
Шейка правого бедра / Right femur, neck	3,84±1,25 (n=13)	3,86±1,19 (n=48)	3,36±0,87 (n=43)	0,932	-
Весь проксимальный отдел правого бедра / Right femur, total	5,16±1,75 (n=12)	2,90±1,05 (n=46)	3,96±0,96 (n=43)	0,529	-

Таблица / Table 6

Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs1801197 гена CALCR
Dynamics of bone mineral density in various parts of skeleton in women with postmenopausal osteoporosis after 1 year of treatment with ibandronic acid, depending on the genotypes of CALCR gene rs1801197 polymorphism

Участок денситометрии / Densitometry section	ΔМПК (M±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs1801197 / ΔBMD (M±m, %) in the dynamics of treatment in women with genotypes of rs1801197 polymorphism:			P
	TT (группа / group 1)	TC (группа / group 2)	CC (группа / group 1)	
Поясничные позвонки / Lumbar vertebrae L1-L4	4,50±1,25 (n=28)	4,61±0,71 (n=53)	4,50±0,88 (n=35)	0,990
Шейка левого бедра / Left femur, neck	4,18±1,37 (n=27)	2,49±0,60 (n=53)	1,86±1,06 (n=33)	0,266
Весь проксимальный отдел левого бедра / Left femur, total	4,06±0,81 (n=28)	3,46±0,69 (n=50)	1,65±0,68 (n=33)	0,082
Шейка правого бедра / Right femur, neck	2,56±1,41 (n=27)	3,72±0,73 (n=46)	4,46±1,51 (n=31)	0,562
Весь проксимальный отдел правого бедра / Right femur, total	4,31±1,17 (n=27)	3,18±0,95 (n=43)	3,70±1,36 (n=31)	0,787

наиме терапии ибандроновой кислотой [17] не было выявлено влияния полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR на эффективность терапии.

В настоящей же работе была установлена связь ($p < 0,05$) полиморфизма rs1544410 вышеуказанного гена со степенью увеличения МПК под воздействием ибандро-

новой кислоты. Причем эта ассоциация была выявлена только в отношении поясничных позвонков L1-L4, но не проксимальных отделов бедренных костей. При этом неблагоприятным генотипом был генотип GG. Следует отметить, что для данного генотипа доказана и важная его роль в качестве предиктора постменопаузального ОП [18–20]. Кроме того, выводы ряда исследований свидетельствуют о связи полиморфизма BsmI (rs1544410) гена VDR с развитием ОП именно в области поясничных позвонков L1-L4 [18, 19, 21].

Полученные в настоящей работе данные и результаты других исследований, посвященных поиску генетических предикторов постменопаузального ОП, взаимно дополняют друг друга и доказывают важную роль полиморфизма rs1544410 гена VDR в костном метаболизме. Женщины в постменопаузальном возрасте, имеющие генотип GG полиморфизма rs1544410, отличаются как повышенным риском формирования ОП в поясничных позвонках, так и недостаточным ответом костной ткани в этой же зоне скелета на проводимую антиостеопоротическую терапию ибандроновой кислотой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX // *Медицинский совет*. – 2017. – №1С. – С.103-107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-103-107>
2. Ukon Y., Makino T., Kodama J., Tsukazaki H., Tateiwa D. et al. Molecular-Based Treatment Strategies for Osteoporosis: A Literature Review // *Int J Mol Sci*. – 2019. – V.20, №10. pii: E2557. <https://doi.org/10.3390/ijms20102557>.
3. Langdahl B.L. Overview of treatment approaches to osteoporosis // *Br. J. Pharmacol*. – 2020. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1111/bph.15024>
4. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Шаламанова Н.В., Колесник И.Ю., Лебедева Т.В., Титаренко О.В. Комплексный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т.21, №6. – Р.50-53. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.6.190530>
5. Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г. и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция Экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу // *Профилактическая медицина*. – 2019. – Т.22, №1. – С.57-65. <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>
6. Marini F, Brandi M.L. Pharmacogenetics of osteoporosis // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – V.28, №6. – P.783-793. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.07.004>.
7. Diez-Perez A, Adachi J.D., Agnusdei D., Bilezikian J.P., Compston J.E. et al. Treatment failure in osteoporosis // *Osteoporos Int*. – 2012. – V.23, №12. – P.2769-2774. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2093-8>.
8. Монахова А.И., Егорова Е.В., Лялина В.В., Сторожаков Г.И. Фармакогенетика бисфосфонатов в лечении постменопаузального остеопороза. Обзор литературы // *Лечебное дело*. – 2013. – №3. – С.53-58. eLIBRARY ID: 20864899
9. Крылов М.Ю., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Демин Н.В., Торопцова Н.В. Поиск генетических маркеров,

Заключение

При обследовании женщин с постменопаузальным ОП, получивших 12 месячный курс терапии препаратом ибандроновой кислоты, обнаружена ассоциация генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена VDR с низкими показателями прироста МПК в поясничных позвонках L1-L4 ($p < 0,05$). Влияния других изученных полиморфизмов (rs10735810 гена VDR, rs4988235 гена MCM6 и rs1801197 гена CALCR) на эффективность лечения постменопаузального ОП ибандрономатом не установлена. Полученные результаты могут быть использованы для разработки персонализированных схем антирезорбтивной терапии при постменопаузальном ОП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. Assessment of 10-year probability of osteoporotic fractures with the russian model of FRAX in a population-based sample 5 regions of Russia. *Meditinskij sovet*. 2017;18:103-107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-103-107>
2. Ukon Y, Makino T, Kodama J, Tsukazaki H, Tateiwa D. et al. Molecular-Based Treatment Strategies for Osteoporosis: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10). pii: E2557. <https://doi.org/10.3390/ijms20102557>.
3. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br. J. Pharmacol*. 2020. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1111/bph.15024>
4. Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Shalamanova N.V., Kolesnik I.Yu., Lebedeva T.V., Titarenko O.V. A comprehensive approach to the treatment of osteoporosis in the postmenopausal period in the context of international clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2019;21(6):50-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.6.190530>
5. Mazurov VI, Lesnyak OM, Belova KYu, Ershova OB, Zotkin EG et al. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(1):57-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>
6. Marini F, Brandi ML. Pharmacogenetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):783-93. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.07.004>.
7. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2769-74. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2093-8>.
8. Monakhova A.I., Egorova E.V., Lyalina V.V., Storozhakov G.I. Pharmacogenetics of Bisphosphonates in Postmenopausal Women with Osteoporosis. Literature Review. *Medical business*. 2013;3:53-8. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20864899
9. Krylov M.Yu., Nikitinskaya O.A., Samarkina E.Yu., Demin N.V., Toroptsova N.V. Search for genetic markers determining the efficiency of therapy with bisphosphonates in Russian

- определяющих эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование // *Научно-практическая ревматология*. – 2016. – Т.54, №4. – С.412-417. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-412-417>
10. Lima C.A., Javorski N.R., Souza A.P., Barbosa A.D., Valença A.P. et al. Polymorphisms in key bone modulator cytokines genes influence bisphosphonates therapy in postmenopausal women // *Inflammopharmacology*. – 2017. – V.25, №2. – P.191-201. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0322-7>
 11. Marozik P, Alekna V, Rudenko E., Tamulaitiene M., Rudenka A. et al. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis // *PLoS One*. – 2019. – V.14, №8. – e0221511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221511>
 12. Wang C., Zheng H., He J.W., Zhang H., Yue H. et al. Genetic polymorphisms in the mevalonate pathway affect the therapeutic response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with low bone mineral density // *Pharmacogenomics J.* – 2015. – V.15, №2. – P.158–164. <https://doi.org/10.1038/tpj.2014.52>
 13. Zhou P.R., Xu X.J., Zhang Z.L., Liao E.Y., Chen D.C. et al. SOST polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with osteoporosis // *Pharmacogenomics*. – 2015. – V.16, №10. – P.1077-1088. <https://doi.org/10.2217/pgs.15.76>
 14. Han L.W., Ma D.D., Xu X.J., Lu F., Liu Y. et al. Association Between Geranylgeranyl Pyrophosphate Synthase Gene Polymorphisms and Bone Phenotypes and Response to Alendronate Treatment in Chinese Osteoporotic Women // *Chinese medical sciences journal*. – 2016. – V.31, №1. – P.8–16. doi: 10.1016/s1001-9294(16)30016-5
 15. Zheng H., Wang C., He J.W., Fu W.Z., Zhang Z.L. OPG, RANKL, and RANK gene polymorphisms and the bone mineral density response to alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis or osteopenia // *Pharmacogenet Genomics*. – 2016. – V.26, №1. – P.12-19. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000181>
 16. Wang W.J., Fu W.Z., He J.W., Wang C., Zhang Z.L. Association between SOST gene polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with low bone mineral density // *Pharmacogenomics J.* – 2019. – V.19, №5. – P.490-498. <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0059-8>
 17. Conti V., Russomanno G., Corbi G., Toro G., Simeon V. et al. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy // *Int J Mol Sci.* – 2015. – V.16, №3. – P.5452-5466. <https://doi.org/10.3390/ijms16035452>
 18. Майлян Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе // *Медицинский вестник Юга России*. – 2016. – №4. – С.32-38. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-4>
 19. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*. – 2017. – Т.38, №12. – С.12-21. eLIBRARY ID: 29810905
 20. Руденко Е.В., Руденко Э.В., Самоховец О.Ю., Кобец Е.В., Марозик П.М. Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. – 2019. – Т.16, №2. – С.192-201. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201>
 - women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):412-417 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-412-417>
 10. Lima CA, Javorski NR, Souza AP, Barbosa AD, Valença AP et al. Polymorphisms in key bone modulator cytokines genes influence bisphosphonates therapy in postmenopausal women. *Inflammopharmacology*. 2017;25(2):191-201. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0322-7>
 11. Marozik P, Alekna V, Rudenko E, Tamulaitiene M, Rudenka A et al. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*. 2019;14(8): e0221511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221511>
 12. Wang C, Zheng H, He JW, Zhang H, Yue H et al. Genetic polymorphisms in the mevalonate pathway affect the therapeutic response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with low bone mineral density. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(2):158–64. <https://doi.org/10.1038/tpj.2014.52>
 13. Zhou PR, Xu XJ, Zhang ZL, Liao EY, Chen DC et al. SOST polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with osteoporosis. *Pharmacogenomics*. 2015;16(10):1077-88. <https://doi.org/10.2217/pgs.15.76>
 14. Han LW, Ma DD, Xu XJ, Lü F, Liu Y, Xia WB, et al. Association Between Geranylgeranyl Pyrophosphate Synthase Gene Polymorphisms and Bone Phenotypes and Response to Alendronate Treatment in Chinese Osteoporotic Women. *Chin Med Sci J*. 2016;31(1):8-16. doi: 10.1016/s1001-9294(16)30016-5
 15. Zheng H, Wang C, He JW, Fu WZ, Zhang ZL. OPG, RANKL, and RANK gene polymorphisms and the bone mineral density response to alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis or osteopenia. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(1):12-9. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000181>
 16. Wang WJ, Fu WZ, He JW, Wang C, Zhang ZL. Association between SOST gene polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with low bone mineral density. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(5):490-498. <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0059-8>
 17. Conti V, Russomanno G, Corbi G, Toro G, Simeon V et al. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):5452-66. <https://doi.org/10.3390/ijms16035452>
 18. Maylyan E.A. The effect of polymorphism 283 A>G (BSMI) of the vitamin D receptor gene on the osteoporosis in postmenopausal women development. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;4:32-8. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-4>
 19. Maylyan E.A. Associations between 283 A>G (BSMI) polymorphism of vitamin D receptor gene and osteoporosis in women depending on menopause duration. *Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2017;38(12):12-21. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29810905
 20. Rudenka AV, Rudenka EV, Samokhovec VY, Kobets KV, Marozik PM. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with a bone mineral density level in postmenopausal women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2019;16(2):192-201. (In Russ.) <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201>
 21. Mohammadi Z, Fayyazbakhsh F, Ebrahimi M, Amoli MM, Khashayar P et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI and BsmI) and osteoporosis: a systematic review. *J. Diabetes Metab. Disord*. 2014;13:98. <https://doi.org/10.1186/s40200-014-0098-x/>

21. Mohammadi Z., Fayyazbakhsh F., Ebrahimi M., Amoli M.M., Khashayar P. et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok1 and Bsm1) and osteoporosis: a systematic review // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2014. – №13. – P.98. <https://doi.org/10.1186/s40200-014-0098-x/>.

Информация об авторе

Резниченко Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-3396-1046. E-mail: professorreznichenko@mail.ru.

Симрок Василий Васильевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2721-715X. E-mail: professorreznichenko@mail.ru.

Адунц Анна Геннадиевна, врач акушер-гинеколог Донецкого клинического территориального медицинского объединения, Донецк, ДНР. ORCID: 0000-0002-1352-5098. E-mail: anna.adync@gmail.com.

Вклад авторов

Н.А. Резниченко определяла концепцию и дизайн исследования; производила поиск и анализ литературных источников, сопоставляла результаты имеющихся исследований и интерпретировала их; участвовала в написании и коррекции статьи; утверждала версию для публикации; разделила ответственность за все аспекты работы и гарантировала точность и добросовестность работы.

В.В. Симрок участвовал в разработке концепции и дизайна исследования; анализировал литературные источники и результаты имеющихся исследований по теме статьи; участвовал в написании и коррекции статьи; утверждал версию для публикации; разделил ответственность за все аспекты работы и гарантировал точность и добросовестность работы.

А.Г. Адунц участвовала в разработке концепции и дизайна исследования; проводила поиск, анализ и обобщение литературных данных; собирала клинико-anamnestические и лабораторные данные женщин; выполняла математическую обработку результатов; участвовала в написании статьи; утверждала версию для публикации; разделила ответственность за все аспекты работы и гарантировала ее точность и добросовестность.

Получено / Received: 24.04.2020

Принято к печати / Accepted: 30.04.2020

Information about the author

Natalya A. Reznichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-3396-1046. E-mail: professorreznichenko@mail.ru.

Vasily V. Simrok, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2721-715X. E-mail: professorreznichenko@mail.ru.

Anna G. Adunts, obstetrician-gynecologist, Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk, DPR. ORCID: 0000-0002-1352-5098. E-mail: anna.adync@gmail.com.

Authors contribution

Natalya A. Reznichenko determined the concept and design of the study; conducted a search and analysis of literary sources, compared the results of existing studies and interpreted them; participated in the article writing and correction; approved the version for publication; shared responsibility for all aspects of the work and guaranteed the accuracy and integrity of the work.

Vasily V. Simrok participated in the development of the concept and design of the study; analyzed literary sources and the results of existing research on the topic; participated in the writing and correction of the article; approved the version for publication; shared responsibility for all aspects of the work and guaranteed the accuracy and integrity of the work.

Anna G. Adunts participated in the development of the concept and design; conducted a search, analysis and synthesis of literature data; collected clinical and laboratory data of women; performed mathematical processing of the results; participated in the writing of the article; approved the version for publication; shared responsibility for all aspects of the work and guaranteed its accuracy and integrity.