

УДК 618.173:616.71-007.234]+615.356:575

Э.А. Майлян

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА 283 A>G (BSMI) ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D НА РАЗВИТИЕ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького,
ДНР, 283003, Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: mea095@yandex.ru

Цель: изучить ассоциации полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR с остеопоротическими изменениями в различных участках скелета у женщин в постменопаузальном возрасте. **Материалы и методы:** обследованы 525 женщин в постменопаузе. Остеоденситометрия выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Полиморфизм 283 A>G (BsmI) гена VDR исследовался методом ПЦР в режиме реального времени. **Результаты:** установлены корреляционные связи ($P<0,05$) минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левого и правого бедра, шеек правой и левой бедренных костей, дистального отдела предплечья недоминантной руки с весом женщин (r_s от 0,36 до 0,54), индексом массы тела (r_s от 0,28 до 0,42), длительностью постменопаузального периода (r_s от -0,13 до -0,51). Остеопороз у женщин в области поясничных позвонков L1-L4 имел ассоциации с генотипом GG ($P=0,009$) и аллелем G ($P=0,016$) полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR. Роль полиморфизма 283 A>G (BsmI) в остеопоротических изменениях проксимального отдела бедренных костей и дистального отдела предплечья не установлена ($P>0,05$). **Заключение:** полученные данные могут быть использованы для выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин в постменопаузу и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ген рецептора витамина D, полиморфизм, BsmI, женщины, постменопауза, остеопороз.

E.A. Maylyan

THE INFLUENCE OF VITAMIN D RECEPTOR GEN 283 A>G (BSMI) POLYMORPHISM ON OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
16 Illich Ave., Donetsk 283003, DPR

Objective: to study associations between VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism and osteoporotic changes in various sites of skeleton in postmenopausal women. **Materials and methods:** 525 postmenopausal women were examined. The densitometry was carried out by dual energy X-ray absorptiometry. VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism was investigated by the real-time PCR method. **Results:** this investigation determined correlation ($P<0,05$) between mineral density of lumbar vertebrae L1-L4, left and right proximal femoral neck and total hip, distal forearm of not dominant arm and women body weight (r_s from 0,36 to 0,54), body mass index (r_s from 0,28 to 0,42), postmenopausal period duration (r_s from -0,13 to -0,51). The osteoporosis at L1-L4 lumbar vertebrae had associations with GG genotype ($P=0,009$) and G allele ($P=0,016$) of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism. Correlation between 283 A>G (BsmI) polymorphism and osteoporotic changes in proximal femoral neck and total hip, distal forearm was not established ($P>0,05$). **Conclusions:** the obtained data can be used for detection of predisposition to osteoporosis development in postmenopausal women and treatment-and-prophylactic actions efficiency risings.

Key words: vitamin the D receptor gene, polymorphism, BsmI, women, postmenopause, osteoporosis.

Введение

В структуре заболеваемости по социально-экономической и медицинской значимости остеопороз является ведущей патологией костно-мышечной системы. В развитых странах с увеличением продолжительности жизни наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями остеопороз становится одной из главных причин смерти и потери здоровья как женщин, так и мужчин [1]. Самой распространенной формой заболевания является постменопаузальный остеопороз. В России остеопороз имеет каждая третья женщина в возрасте 50 лет и старше. Статистический анализ показывает, что 40-50% женщин в течение жизни ожидает как минимум 1 перелом, обусловленный остеопорозом [2]. Для предупреждения тяжёлых последствий остеопороза важны эффективная профилактика заболевания, ранняя и качественная диагностика, своевременно начатое эффективное лечение.

Учитывая генетическую составляющую в этиологии и патогенезе остеопороза, практическую значимость могут иметь молекулярно-генетические методы исследования для индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий. Предполагается, что наличие определенных мутаций в некоторых генах может повышать или снижать риск развития остеопороза, влиять на эффективность стандартных профилактических и терапевтических подходов. Одним из генов-кандидатов остеопороза является ген рецептора витамина D (VDR). Ген VDR, который локализован на хромосоме 12q13.11, содержит ряд однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе полиморфизм BsmI (rs1544410) [3].

Анализ имеющихся данных демонстрирует, с одной стороны, несомненную роль гена VDR в формировании костной ткани, а с другой – наличие противоречий в полученных результатах при исследовании ассоциаций его полиморфизмов с показателями минеральной плотности костной ткани и/или риска остеопоротических переломов у женщин в различных регионах мира [4-8]. Кроме того, следует отметить, что изучению роли в развитии постменопаузального остеопороза полиморфизма BsmI гена VDR в странах СНГ внимание уделено крайне недостаточно, а имеющиеся единичные публикации [9,10] не позволяют сделать достаточно обоснованные выводы. Кроме того, комплексные исследования, посвященные изучению связи полиморфизма BsmI гена VDR с показателями остеоденситометрии различных участков скелета женщин в постменопаузальном возрасте, не выполнялись.

Цель исследования — изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR у женщин в постменопаузальном возрасте с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей и дистального отдела предплечья недоминантной руки.

Материалы и методы

Всего были обследованы 525 женщин в постменопаузальном возрасте. На момент обследования все

женщины имели стойкое отсутствие менструаций как минимум в течение одного года. Критериями исключения являлись прием заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, длительный прием глюкокортикостероидных и психотропных препаратов, гепарина, длительная иммобилизация, наличие овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, ревматических и хронических воспалительных заболеваний.

У всех обследованных женщин устанавливались возраст, рост, вес, длительность постменопаузального периода.

Минеральная плотность костной ткани измерялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Исследование проводилось на уровне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренной кости (Total Hip), в том числе зоны шейки левого и правого бедра (Neck), а также дистального отдела костей предплечья недоминантной руки. Измерения выполнялись с помощью денситометров «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США). Результаты остеоденситометрии представлялись в виде показателей минеральной плотности костной ткани и T-критерия.

Для определения генетического полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR (rs1544410) использовалась периферическая кровь женщин, отобранная натощак с антикоагулянтном динатриевой солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). Выделение ДНК и детекция полиморфизма осуществлялась с помощью коммерческих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ) методом ПЦР в режиме реального времени согласно прилагающихся инструкций. Учет реакции производился на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ «MedStat» и «STATISTICA for Windows 10.0» (StatSoft, Inc.). Для проверки распределения показателей на нормальность использовался критерий хи-квадрат (χ^2). В связи с тем что распределение отдельных показателей отличалось от нормального, в описательной статистике использовались непараметрические методы. Вычислялись медиана (Me), ошибка медианы (m), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей между группами оценивали при помощи χ^2 (анализ таблиц сопряженности – таблицы k x m) и методом углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Для оценки соответствия распределения данных молекулярно-генетического тестирования закону Hardy-Weinberg использовался критерий χ^2 [11]. Степень ассоциации генотипа и аллелей с остеопенией и остеопорозом оценивалась по величине отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительного интервала (95% CI). Статистически значимыми отличия считались при $P < 0,05$.

Результаты

Возраст обследованных женщин — от 38 до 88 лет, максимальная длительность постменопаузы составила

40 лет. Средние показатели (медиана±ошибка) возраста и длительности постменопаузы составили соответственно 62,0±0,49 и 13,0±0,48 лет. Рост и вес обследованных лиц были установлены на уровне 162,0±0,44 см и 72,0±0,74 кг соответственно. Индекс массы тела, который определялся по формуле $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела (кг), h – рост (м), равнялся 27,9±0,68.

В табл. 1 представлены результаты корреляционного анализа вышеуказанных показателей и данных денситометрии костной ткани различных участков скелета. Установлено, что вес и индекс массы тела имели ($P<0,05$) положительные ассоциации с минеральной плотностью и Т-критерием на уровне поясничных позвонков L1-L4 (значения r_s от 0,42 до 0,47), всего проксимального отдела левого ($r_s=0,41-0,46$) и правого ($r_s=0,34-0,40$) бедра, шейек левой ($r_s=0,30-0,38$) и правой ($r_s=0,28-0,36$) бедренных костей, дистального отдела предплечья ($r_s=0,48-0,54$). Наряду с этим, результаты денситометрии всех изученных участков скелета имели обратные корреляции ($P<0,05$) с длительностью постменопаузального периода (значения r_s от -0,13 до -0,51). Кроме того, большинство показателей костной ткани имело прямую связь с ростом женщин ($r_s=0,14-0,20$). Исключение составили только лишь ре-

зультаты денситометрии (Т-критерий) на уровне дистального отдела предплечья ($P>0,05$).

Анализ результатов молекулярно-генетического тестирования показал, что распределение генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR соответствовало равновесию Hardy-Weinberg ($P=0,50$). Подробная частотная характеристика изученного локуса представлена в табл. 2. В общей группе женщин, обследованных в постменопаузальном возрасте, частота аллеля А составила 0,37, а аллеля G – 0,63.

С целью выявления ассоциаций полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR с показателями двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на различных участках скелета все обследованные женщины были поделены на 3 группы исходя из значений Т-критерия (здоровые, пациенты с остеопенией и остеопорозом). Выделение трех групп производилось дифференцированно при анализе результатов денситометрии на уровне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левого и правого бедра, шейки левой и правой бедренных костей, дистального отдела костей предплечья недоминантной руки. К группе здоровых по минеральной плотности кости на каждом участке скелета относились женщины с показате-

Таблица 1.

**Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями, полученными при обследовании женщин в постменопаузальном периоде.
Spearman rank correlation coefficients between the indexes obtained in survey of postmenopausal women.**

Показатели денситометрии костной ткани <i>Bone densitometry indexes</i>	Рост, см <i>Height, cm</i>	Вес, кг <i>Weight, kg</i>	ИМТ <i>BMI</i>	ДПМ, лет <i>MD, years</i>
МПК на уровне позвонков L1-L4, г/см ² (n=525) <i>Lumbar vertebrae L1-L4 BMD, g/cm² (n = 525)</i>	0,14	0,47	0,42	-0,13
Т-критерий на уровне позвонков L1-L4 (n=525) <i>Lumbar vertebrae L1-L4 T Score (n = 525)</i>	0,14	0,47	0,42	-0,14
МПК на уровне проксимального отдела левого бедра, г/см ² (n=522) <i>Left total hip BMD, g/cm² (n = 522)</i>	0,14	0,46	0,41	-0,24
Т-критерий на уровне проксимального отдела левого бедра (n=522) <i>Left total hip T Score (n = 522)</i>	0,14	0,46	0,42	-0,24
МПК на уровне шейки левого бедра, г/см ² (n=384) <i>Left femoral neck BMD, g/cm² (n = 384)</i>	0,19	0,37	0,30	-0,26
Т-критерий на уровне шейки левого бедра (n=384) <i>Left femoral neck T Score (n = 384)</i>	0,20	0,38	0,30	-0,26
МПК на уровне проксимального отдела правого бедра, г/см ² (n=303) <i>Right total hip BMD, g/cm² (n = 303)</i>	0,14	0,40	0,35	-0,21
Т-критерий на уровне проксимального отдела правого бедра (n=303) <i>Right total hip T Score (n = 303)</i>	0,14	0,40	0,34	-0,22
МПК на уровне шейки правого бедра, г/см ² (n=303) <i>Right femoral neck BMD, g/cm² (n = 303)</i>	0,20	0,36	0,28	-0,26
Т-критерий на уровне шейки правого бедра (n=303) <i>Right femoral neck T Score (n = 303)</i>	0,20	0,36	0,28	-0,26
Т-критерий на уровне дистального отдела предплечья (n=138) <i>Distal forearm level T Score (n = 138)</i>	-	0,54	0,48	-0,51

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; МПК – минеральная плотность кости; ДПМ – длительность постменопаузы; в таблице указаны только статистически значимые ($P<0,05$) значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена.

Note: BMI – body mass index; the BMD – bone mineral density; MD – menopause duration; the table shows only the statistically significant ($P<0,05$) Spearman rank correlation coefficients.

Таблица 2.

Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR у женщин в постменопаузальном возрасте.

Compliance of VDR gene 283 G>A (BsmI) polymorphism genotypes to the Hardy-Weinberg distribution in surveyed postmenopausal women

Генотипы полиморфизма 283 A>G гена VDR <i>VDR gene 283 G>A polymorphism genotypes</i>	Установленные частоты <i>Identified frequency</i>		Ожидаемые частоты <i>Expected frequency</i>		χ^2	P
	abc	%	abc	%		
AA	64	13,3	67,5	14,0	0,45	0,50
AG	233	48,2	226,1	46,8		
GG	186	38,5	189,4	39,2		
Всего <i>Total</i>	483	100,0	483	100,0		

Таблица 3.

Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4.
The frequency of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism genotypes and alleles in postmenopausal healthy women, women with osteopenia and osteoporosis in lumbar vertebrae L1-L4 level

Генотипы и аллели <i>Genotypes and alleles</i>	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G гена VDR среди женщин: <i>The frequency of 283 G> polymorphism genotypes and alleles among women:</i>			P
	с остеопорозом <i>with osteoporosis</i> (n=125)	с остеопенией <i>with osteopenia</i> (n=172)	здоровых <i>healthy</i> (n=186)	
AA, n (%)	13 (10,4)	26 (15,1)	25 (13,5)	0,014
AG, n (%)	51 (40,8)	96 (55,8)	86 (46,2)	
GG, n (%)	61 (48,8)	50 (29,1)	75 (40,3)	
A, n (%)	77 (30,8)	148 (43,0)	136 (36,6)	0,009

Таблица 4.

Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне проксимального отдела левого бедра.
The frequency of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism genotypes and alleles in postmenopausal healthy women, women with osteopenia and osteoporosis in left total hip and left femoral neck

Генотипы и аллели <i>Genotypes and alleles</i>	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G гена VDR среди женщин: <i>The frequency of 283 G>A polymorphism genotypes and alleles among women:</i>			P
	с остеопорозом <i>with osteoporosis</i>	с остеопенией <i>with osteopenia</i>	Здоровых <i>Healthy</i>	
Денситометрия на уровне всего проксимального отдела левого бедра (Total Hip), n=480 <i>Densitometry in left total hip, n=480</i>				
AA, n (%)	5 (11,40)	25 (13,0)	34 (14,0)	0,98
AG, n (%)	21 (47,7)	96 (49,7)	116 (47,7)	
GG, n (%)	18 (40,9)	72 (37,3)	93 (38,3)	
A, n (%)	31 (35,2)	146 (37,8)	184 (37,9)	0,55
G, n (%)	57 (64,8)	240 (62,2)	302 (62,1)	
Денситометрия на уровне шейки левого бедра (Neck), n=384 <i>Densitometry in left femoral neck, n=384</i>				
AA, n (%)	5 (11,6)	30 (14,4)	16 (12,0)	0,69
AG, n (%)	23 (53,5)	93 (44,7)	69 (51,9)	
GG, n (%)	15 (34,9)	85 (40,9)	48 (36,1)	
A, n (%)	33 (38,4)	153 (36,8)	101 (38,0)	0,93
G, n (%)	53(61,6)	263 (63,2)	165 (62,0)	

лями Т-критерия до -1,0 стандартных отклонений от пиковой костной массы. Более низкие значения Т-критерия соответствовали остеопении (ниже -1,0 до -2,5 стандартных отклонений) и остеопорозу (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

Выполненная статистическая обработка материала показала наличие статистически значимых различий в распределении генотипов ($P=0,014$) и аллелей ($P=0,009$) среди здоровых женщин и пациентов с остеопорозом и остеопенией на уровне поясничных позвонков L1-L4 (табл.3). При этом удельный вес лиц, имеющих генотип AA, в трех изученных группах существенно не отличался. Генотип же GG с повышенной частотой регистрировался в группе больных с остеопорозом как по сравнению со всеми остальными обследованными ($OR=1,78$; 95% CI 1,18-2,68; $P=0,009$), так и с пациентами, имеющими осте-

опению ($OR=2,33$; 95% CI 1,44-3,76; $P<0,001$). Кроме того, среди женщин с остеопорозом по сравнению с пациентами, имеющими остеопению, был установлен пониженный удельный вес носителей генотипа AG ($OR=0,55$; 95% CI 0,34-0,87; $P=0,015$).

Анализ частот аллелей полиморфизма 283 A>G показал, что в группе женщин с остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 реже встречался аллель А ($OR=0,68$; 95% CI 0,50-0,92; $P=0,016$), тогда как регистрация аллеля G, наоборот, была повышена ($OR=1,48$; 95% CI 1,09-2,01; $P=0,016$).

Статистическая обработка результатов остеоденситометрии в зоне левой и правой бедренных костей показала отсутствие их связи с полиморфизмом 283 A>G гена VDR у женщин в постменопаузальный период (табл.4 и табл.5). Частоты распределения генотипов AA, AG и GG,

Таблица 5.

Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне проксимального отдела правого бедра.
The frequency of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism genotypes and alleles in postmenopausal healthy women, women with osteopenia and osteoporosis in right total hip and right femoral neck

Генотипы и аллели <i>Genotypes and alleles</i>	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G гена VDR среди женщин: <i>The frequency of 283 G>A polymorphism genotypes and alleles among women:</i>			P
	с остеопорозом <i>with osteoporosis</i>	с остеопенией <i>with osteopenia</i>	Здоровых <i>healthy</i>	
Денситометрия на уровне всего проксимального отдела правого бедра (Total Hip), n=303 <i>Densitometry in right total hip, n=303</i>				
AA, n (%)	3 (15,8)	13 (10,1)	26 (16,8)	0,40
AG, n (%)	10 (52,6)	58 (45,0)	72 (46,4)	
GG, n (%)	6 (31,6)	58 (44,9)	57 (36,8)	
A, n (%)	16 (42,1)	84 (32,6)	124 (40,0)	0,17
G, n (%)	22 (57,9)	174 (67,4)	186 (60,0)	
Денситометрия на уровне шейки правого бедра (Neck), n=303 <i>Densitometry in right femoral neck, n=303</i>				
AA, n (%)	4 (9,8)	23 (15,0)	15 (13,8)	0,91
AG, n (%)	21 (51,2)	70 (45,8)	49 (44,9)	
GG, n (%)	16 (39,0)	60 (39,2)	45 (41,3)	
A, n (%)	29 (35,4)	116 (37,9)	79 (36,2)	0,88
G, n (%)	53 (64,6)	190 (62,1)	139 (63,8)	

Таблица 6.

Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне дистального отдела предплечья.
The frequency of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism genotypes and alleles in postmenopausal healthy women, women with osteopenia and osteoporosis in distal forearm

Генотипы и аллели <i>Genotypes and alleles</i>	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G гена VDR среди женщин: <i>The frequency of 283 G>A polymorphism genotypes and alleles among women:</i>			P (χ^2)
	с остеопорозом, n=32 <i>with osteoporosis (n=32)</i>	с остеопенией, n=38 <i>with osteopenia (n=38)</i>	здоровых, n=26 <i>healthy (n=26)</i>	
AA, n (%)	5 (15,6)	5 (13,2)	3 (11,5)	0,48
AG, n (%)	14 (43,8)	23 (60,5)	11 (42,3)	
GG, n (%)	13 (40,6)	10 (26,3)	12 (46,2)	
A, n (%)	24 (37,5)	33 (43,4)	17 (32,7)	0,46
G, n (%)	40 (62,5)	43 (56,6)	35 (67,3)	

а также аллелей А и G изученного полиморфизма среди больных остеопорозом и остеопенией на уровне всего проксимального отдела бедренных костей, так же как и в зоне их шеек, существенно не отличались от показателей здоровых женщин ($P>0,05$).

Аналогичная картина, свидетельствующая об отсутствии достоверных отличий ($P>0,05$) распределения генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR в выделенных группах женщин (здоровые, с остеопенией и остеопорозом), установлена и при анализе результатов остеоденситометрии в зоне дистального отдела предплечья (табл. 6).

Обсуждение

Самой распространенной формой остеопороза является постменопаузальный, удельный вес которого составляет до 80% среди всех видов заболевания [12]. Поэтому именно с развитием остеопороза у женщин в климатическом периоде связывают значительные медико-социальные и экономические проблемы общества.

По этиологии остеопороз, в том числе постменопаузальный, является многофакторным заболеванием. Перечень факторов, способствующих развитию патологии, достаточно разнообразен. К ним относят дефицит эстрогенов, витамина D и кальция, иммунные нарушения, особенности образа жизни и т.д. Однако, следует отметить, что до 90% случаев остеопороза генетически детерминировано и это доказано результатами многочисленных эпидемиологических исследований, семейных и близнецовых наблюдений [13].

Среди первых плодотворных работ по идентификации генов остеопороза можно выделить исследование Morrison N.A. и соавт. [14], которые объяснили генетическими особенностями гена VDR наличие разнообразия в уровнях минеральной плотности кости поясничной области позвоночника. После данного сообщения стали появляться другие публикации, посвященные изучению роли полиморфизмов гена VDR, в том числе BsmI, в патогенезе постменопаузального остеопороза.

Анализ опубликованных с 2000 г. результатов научных исследований свидетельствует о том, что только в 65,9% работах была выявлена достоверная связь полиморфизма BsmI гена VDR с минеральной плотностью костной ткани человека, риском развития остеопороза и/или случаев низкоэнергетических переломов [6].

Следует отметить, что в результатах настоящей работы также имеются некоторые противоречия. Были установлены связи полиморфизма BsmI гена VDR с развитием остеопороза только в области поясничных позвонков L1-L4 ($P<0,05$), но не с изменениями костной ткани в других участках скелета (правое и левое бедро, предплечье). Данное расхождение, так же как и разногласия в мнениях других исследователей о роли полиморфизма BsmI гена VDR в развитии остеопороза, конечно же, могут быть обусловлены влиянием ряда других не всегда учитываемых факторов, которые способны ослаблять или усиливать генетическую детерминированность заболевания. К таким факторам можно отнести особенности образа жизни и питания, экологические условия проживания и работы, степень ультрафиолетового облучения, возраст, длительность

менопаузы и т.д. Значимость данных факторов в развитии остеопороза находит подтверждение, по крайней мере отчасти, и в данном исследовании. Так, установлены достаточно выраженные корреляционные связи ($P<0,05$) минеральной плотности костной ткани у женщин с такими показателями, как индекс массы тела, вес, рост, длительность постменопаузального периода.

Кроме того, необходимо учитывать то, что остеопороз относится к мультигенным заболеваниям. Поэтому роль полиморфизма BsmI гена VDR в костной патологии может быть в ряде случаев как потенцироваться, так и нивелироваться действием других генетических систем организма человека.

Помимо вышеизложенного, одной из возможных причин полученного несоответствия относительно связи полиморфизма 283 A>G с остеопорозом в различных участках скелета могут быть морфологические особенности костной ткани в зонах выполненной остеоденситометрии. Известно, что в отличие от участков проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья в поясничных позвонках преобладает трабекулярное вещество. Возможно, именно этой особенностью поясничных позвонков и обусловлена выявленная достоверная ассоциация остеопоротических их изменений с изученным генетическим фактором. В таком случае можно предположить, что меньшее количество губчатого вещества в зонах бедренной кости и предплечья и предопределило отсутствие связи между минеральной плотностью их и полиморфизмом 283 A>G гена VDR. Для решения возникших вопросов необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение влияния генетических и внешних факторов, в том их взаимодействий в системах «ген - ген», «ген - внешние факторы», на развитие остеопороза в целом и трабекулярного и кортикального вещества костной ткани в отдельности.

Заключение

Таким образом, у женщин в постменопаузальный период установлены корреляционные связи ($P<0,05$) минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левого и правого бедра, шеек правой и левой бедренных костей, дистального отдела предплечья недоминантной руки с весом (r_s от 0,36 до 0,54), индексом массы тела (r_s от 0,28 до 0,42), длительностью постменопаузального периода (r_s от -0,13 до -0,51).

Генетическими предикторами остеопороза в области поясничных позвонков L1-L4 являются наличие у женщины генотипа GG ($P=0,009$) или аллеля G ($P=0,016$) полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR. Ассоциаций вышеуказанного полиморфизма с остеопоротическими изменениями проксимального отдела бедренных костей и дистального отдела предплечья не установлено ($P>0,05$).

Полученные данные могут быть использованы для выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин в постменопаузу и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R., Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
2. Barlow DH, Bouchard P, Brandi ML, Evers JL, Glasier A, Negri E, et al. Bone fractures after menopause. *Hum. Reprod. Update.* 2010;16(6):761–773. doi: 10.1093/humupd/dmq008.
3. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338(2):143–156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
4. Jia F, Sun RF, Li QH, Wang DX, Zha F, Li JM, et al. Vitamin D Receptor BsmI Polymorphism and Osteoporosis Risk: A Meta-Analysis from 26 Studies. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers.* 2013;17(1):30–34. doi: 10.1089/gtmb.2012.0267.
5. Li Y, Xi B, Li K, Wang C. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women. *Mol. Biol. Rep.* 2012;39(5):5709–5717. doi: 10.1007/s11033-011-1380-3.
6. Mohammadi Z, Fayyazbakhsh F, Ebrahimi M, Amoli MM, Khashayar P, Dini M, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI and BsmI) and osteoporosis: a systematic review. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2014;13:98. doi: 10.1186/s40200-014-0098-x/. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215021/>. Accessed on October 1, 2016.
7. Qin G, Dong Z, Zeng P, Liu M, Liao X. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Mol. Biol. Rep.* 2013;40(1):497–506. doi: 10.1007/s11033-012-2086-x.
8. Zhao B, Zhang W, Du S, Zhou Z. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women. *Arch. Med. Sci.* 2016;12(1):25–30. doi: 10.5114/aoms.2016.57475.
9. Мякоткин В.А., Крылов М.Ю., Гусева И.А., Четина Е.В., Торопцова Н.В., Никитинская О.А. и др. Молекулярно-генетическое тестирование предрасположенности к остеопорозу у женщин в постменопаузе в Москве // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т. 49. – №2. – С.15–20. doi:10.14412/1995-4484-2011-597.
10. Поворознюк В.В., Балацька Н.І., Климовицький Ф.В. Зв'язок між поліморфізмом гена рецептора вітаміну D та структурно-функціонального стану кісткової тканини // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2013. – №1. – С.34–37.
11. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):505–514. doi: 10.1093/aje/kwn359.
12. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Флегонтова В.В. Инволюционный остеоартроз и остеопороз. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю; 2011.
13. Urano T, Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;452(2):287–293. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.
14. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1992;89(15):6665–6669.

REFERENCES

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R., Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1): 23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
2. Barlow DH, Bouchard P, Brandi ML, Evers JL, Glasier A, Negri E, et al. Bone fractures after menopause. *Hum. Reprod. Update.* 2010;16(6):761–773. doi: 10.1093/humupd/dmq008.
3. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338(2):143–156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
4. Jia F, Sun RF, Li QH, Wang DX, Zha F, Li JM, et al. Vitamin D Receptor BsmI Polymorphism and Osteoporosis Risk: A Meta-Analysis from 26 Studies. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers.* 2013;17(1):30–34. doi: 10.1089/gtmb.2012.0267.
5. Li Y, Xi B, Li K, Wang C. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women. *Mol. Biol. Rep.* 2012;39(5):5709–5717. doi: 10.1007/s11033-011-1380-3.
6. Mohammadi Z, Fayyazbakhsh F, Ebrahimi M, Amoli MM, Khashayar P, Dini M, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI and BsmI) and osteoporosis: a systematic review. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2014;13:98. doi: 10.1186/s40200-014-0098-x/. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215021/>. Accessed on October 1, 2016.
7. Qin G, Dong Z, Zeng P, Liu M, Liao X. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Mol. Biol. Rep.* 2013;40(1):497–506. doi: 10.1007/s11033-012-2086-x.
8. Zhao B, Zhang W, Du S, Zhou Z. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women. *Arch. Med. Sci.* 2016;12(1):25–30. doi: 10.5114/aoms.2016.57475.
9. Myakotkin VA, Krylov MY, Guseva IA, Chetina EV, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, et al. Molecular Genetic Testing of Osteoporosis Susceptibility in Postmenopausal Women in Moscow. *Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(2):15–20. doi:10.14412/1995-4484-2011-597. (In Russ.).
10. Povoznyk VV, Balatska NI, Klimovitsky FV. Relationship between Polymorphism of Gene Receptor of Vitamin D and Structural-functional State of Bone Tissue. *Vestnik ortopedii, travmatologii i protezirovaniya.* 2013;1:34–37. (In Ukr.).
11. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):505–514. doi: 10.1093/aje/kwn359.
12. Kazimirko VK, Kovalenko VN, Flegontova VV. Involutionary osteoarthritis and osteoporosis. *Doneck: Izdatel' Zaslavskij A.Ju;* 2011. (In Russ.).
13. Urano T, Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;452(2):287–293. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.
14. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1992;89(15):6665–6669.

Получена: 10.10.2016

Received: 10.10.2016