

УДК: 618.173+616.71-007.234:616.15:548.33

DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-3-6-13

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS1544410 И RS10735810 ГЕНА VDR С ОТДЕЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Адуц А. Г.¹, Резниченко Н. А.², Симрок В. В.³, Румынцева З. С.², Костецкая Н. И.⁴ Аникин С. С.²

¹Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, 283003, проспект Ильича, 14, Донецк

²Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», 344022, пер. Нахичеванский, 38, Ростов-на-Дону, Россия

⁴ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк

Для корреспонденции: Резниченко Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: professorreznichenko@mail.ru

For correspondence: Reznichenko N. A., MD, Professor of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department No. 1, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: professorreznichenko@mail.ru

Information about authors:

Adunts A. G., <https://orcid.org/0000-0002-1352-5098>

Reznichenko N. A., <http://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Simrok V. V., <http://orcid.org/0000-0002-2721-715X>

Rumyantseva Z. S., <http://orcid.org/0000-0002-1711-021X>

Kostetskaya N. I., <http://orcid.org/0000-0003-2757-3063>

Anikin S. S., <https://orcid.org/0000-0001-8142-2173>

РЕЗЮМЕ

Роль полиморфизмов BsmI (rs1544410) и FokI (rs10735810) гена VDR в формировании постменопаузального остеопороза подтверждена результатами достаточно большого количества исследований. Однако фармакогенетические аспекты вышеуказанных полиморфизмов изучены недостаточно. Цель работы - исследовать сыровоточные уровни отдельных биохимических показателей, маркеров костного обмена, витамина D и паратгормона в динамике лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR. Обследовано 117 женщин в динамике лечения постменопаузального остеопороза. 12 месячный курс терапии включал прием препарата ибандроновой кислоты, кальция и холекальциферола по стандартной схеме. Детекция генетических полиморфизмов производилась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Дважды, до начала терапии и по ее окончании, у женщин исследовались основные биохимические показатели, а также содержание в сыворотке крови В-Crosslaps, остеокальцина, 25(OH)D и паратгормона. Женщины с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения характеризуются существенным снижением сыровоточных показателей В-CrossLaps, остеокальцина и щелочной фосфатазы ($p < 0,01$), а также увеличением концентраций 25(OH)D ($p < 0,01$). До начала терапии генотип GG полиморфизма rs10735810 гена VDR ассоциируется с более низкими, чем при генотипе AA концентрациями остеокальцина ($p < 0,01$). Обладатели генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена VDR характеризуются ($p < 0,01$) по сравнению с остальными женщинами более низкими показателями щелочной фосфатазы (до лечения) и кальция (до и после лечения), более высокими уровнями паратгормона (до и после лечения). Полученные результаты могут быть использованы для разработки персонализированных схем антирезорбтивной терапии при постменопаузальном остеопорозе.

Ключевые слова: ген рецептора витамина D; полиморфизмы; постменопаузальный остеопороз; лечение.

ASSOCIATIONS OF THE VDR GENE POLYMORPHISMS RS1544410 AND RS10735810 WITH SEVERAL INDICATORS OF BLOOD SERUM IN THE DYNAMICS OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATMENT

Adunts A. G.¹, Reznichenko N. A.², Simrok V. V.³, Rumyantseva Z. S.², Kostetskaya N. I.⁴, Anikin S. S.²

¹Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁴Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

SUMMARY

The role of VDR gene BsmI (rs1544410) and FokI (rs10735810) polymorphisms in postmenopausal osteoporosis formation has been confirmed by the results of fairly large number of studies. However,

2020, том 23, № 3

pharmacogenetic aspects of above polymorphisms have not been adequately studied. The aim of this work is to study the serum levels of certain biochemical parameters, bone turnover markers, vitamin D and parathyroid hormone in women with postmenopausal osteoporosis in the dynamics of treatment by ibandronic acid, depending on VDR gene rs1544410 and rs10735810 polymorphisms.

We examined 117 women in dynamics of postmenopausal osteoporosis treatment. The 12-month course therapy included ibandronic acid, calcium and cholecalciferol according to the standard regimen. Detection of genetic polymorphisms was carried out by polymerase chain reaction method in real time. Twice, before the therapy start and at the end of one, the basic biochemical parameters, as well as β -Crosslaps, osteocalcin, 25(OH) D and parathyroid hormone were studied in women blood serum.

Women with postmenopausal osteoporosis in treatment dynamics are characterized by significant decrease in serum β -CrossLaps, osteocalcin and alkaline phosphatase ($p < 0.01$), as well as an increase in 25(OH)D concentrations ($p < 0.01$). Prior to the initiation of therapy, GG genotype of the rs10735810 polymorphism of the VDR gene was associated with lower osteocalcin concentrations than in AA genotype ($p < 0.01$). Holders of GG genotype of VDR gene rs1544410 polymorphism, in comparison with other women, are characterized ($p < 0.01$) by lower levels of alkaline phosphatase (before treatment) and calcium (before and after treatment), higher levels of parathyroid hormone (before and after treatment).

The obtained results can be used to develop personalized antiresorptive therapy regimens in postmenopausal osteoporosis.

Key words: vitamin D receptor gene; polymorphisms; postmenopausal osteoporosis; treatment.

Постменопаузальный остеопороз (ОП) относится к хроническим заболеваниям многофакторной природы и характеризуется прогрессирующей системной потерей костной массы, а также нарушением микроархитектоники кости после наступления менопаузы. Установлено, что среди причин развития вышеуказанной патологии женщин постменопаузального возраста ведущую роль играют генетические факторы, влиянием которых можно объяснить до 90% дисперсии показателей минеральной плотности костной ткани [1].

К настоящему времени проведенными молекулярно-генетическими исследованиями установлено более 200 генов кандидатов, которые участвуют в этиопатогенезе заболевания и определяют риск развития ОП [2]. Одним из таких генов является ген рецептора витамина D (VDR). Именно через молекулы VDR гормональная форма витамина D обеспечивает свои многочисленные биологические функции, в том числе скелетные (участие в обмене кальция, регуляции функции костных клеток и ремоделировании костной ткани) и экстраклетные (влияние на функционирование сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной и других систем организма) эффекты [3; 4]. Ген VDR локализован на хромосоме 12q13.11 и содержит несколько хорошо изученных однонуклеотидных полиморфизмов [5; 6]. Одними из них являются полиморфизмы BsmI (rs1544410) и FokI (rs10735810). Роль вышеуказанных полиморфизмов гена VDR в формировании ОП подтверждена результатами достаточно большого количества исследований [7; 8; 9; 10; 11]. Вместе с тем, изучению места полиморфизмов гена VDR в фармакогенетике ОП внимание уделено крайне недостаточно. К настоящему времени имеются единичные работы, посвященные исследованию влияния мутаций гена VDR на эффективность назначения препарата ибандроновой кислоты [12; 13]. Но полученные в них результаты не позволя-

ют сделать обоснованные выводы о наличии ассоциаций полиморфизмов BsmI (rs1544410) и FokI (rs10735810) с эффективностью лечения постменопаузального ОП. Кроме того, отсутствуют данные о возможном влиянии вышеуказанных полиморфизмов на изменения в динамике антиостеопоротической терапии у женщин биохимических параметров, маркеров костного метаболизма, отдельных гормонов.

Цель работы – исследовать сывороточные уровни отдельных биохимических показателей, остеокальцина (ОК), β -Crosslaps, витамина D и паратгормона в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Донецкого клинического территориального медицинского объединения в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. В работе использованы результаты обследования 117 женщин. В исследование отбирались женщины с диагнозом ОП и имеющие естественную постменопаузу. Все участники исследования давали письменное добровольное информированное согласие. В исследование не включались пациенты, которые принимали антиостеопоротические или гормональные препараты для заместительной терапии, а также женщины, имеющие вторичный ОП, вызванный приемом глюкокортикостероидных препаратов, наличием неестественной менопаузы, гипертиреоза, гиперпаратиреоза, ревматологических, онкологических и психических заболеваний, длительной иммобилизации и т. д.

Терапия женщинам с постменопаузальным ОП назначалась курсом длительностью 12 месяцев. Па-

циенты принимали препараты ибандроновой кислоты (по 150,0 мг 1 раз в месяц внутрь), а также кальция и холекальциферола, соответственно, по 1000 мг/сутки и 800 МЕ/сутки. Медикаментозное лечение сопровождалось выполнением стандартных рекомендаций – устранение вредных привычек, физические упражнения, сбалансированное питание и т.д.

Молекулярно-генетические исследования (определение полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR) осуществлялись с помощью метода ПЦР в режиме реального времени. Использовались реактивы и лабораторное оборудование производства «ДНК-Технология» (РФ).

Для исследования сывороточных показателей периферическая кровь у женщин отбиралась дважды – до начала терапии и по ее окончании. Из биохимических показателей исследовались макро- и микроэлементы (кальций – Ca, калий – K, фосфор – P, магний – Mg, железо – Fe, медь – Cu, цинк – Zn), а также щелочная фосфатаза (ЩФ), холестерин общий, глюкоза, АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), креатинин, мочевина, альбумин и белок общий. При выполнении анализов применялись наборы реактивов производства «Вектор-Бест» (РФ) и «Global Scientific» (США). Кроме рутинных биохимических параметров в сыворотке крови женщин изучались концентрации паратгормона, витамина D (25(OH) D), остеокальцина (ОК) и β -Crosslaps. Использовались иммуноферментные тест-системы производства «DRG Instruments GmbH» (Германия), «Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.» (Китай) и «DIAsource ImmunoAssays S.A.» (Бельгия).

Математическая обработка полученных данных включала применение непараметрических методов. Вычислялись медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3). Для сравнения результатов обследования двух независимых выборок применялся U-тест Манна-Уитни. В случае множественных сравнений использовались ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса и критерий Данна. Сравнение показателей до и после лечения осуществлялось с помощью T-критерия Вилкоксона. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование сывороточных показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, глюкозы, холестерина общего, креатинина, мочевины, белка общего, альбумина, Mg, Fe, K, P, Zn, Cu в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП не позволило выявить влияние на их уровни полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR. Не было установлено отличий между женщинами с различными генотипами вышеуказанных полиморфизмов и по показателю

β -Crosslaps, исследованному как до, так и после лечения (табл.1 и табл. 2). При этом необходимо отметить, что в общей группе пациентов концентрации данного маркера костной резорбции в динамике лечения снижались ($p < 0,01$). Такой же направленности изменения уровней β -Crosslaps были свойственны и для женщин с генотипами AG ($p = 0,034$) и GG ($p < 0,01$) полиморфизма rs1544410 (табл.1), а также с генотипами AG ($p < 0,001$) и GG ($p = 0,002$) полиморфизма rs10735810 (табл. 2).

В результате лечения в общей группе женщин с постменопаузальным ОП снижались не только концентрации β -Crosslaps, но и показатели маркеров остеосинтеза – ОК ($p < 0,01$) и ЩФ ($p = 0,009$). Такая же динамика ОК и ЩФ была отмечена ($p < 0,05$) и в подгруппах женщин, имеющих генотипы AA или AG полиморфизма rs1544410 (табл.1), AA или AG полиморфизма rs10735810 (табл. 2). Исключением стали лишь результаты анализа ассоциаций изменений активности ЩФ с полиморфизмом rs10735810 гена VDR. Уменьшение активности фермента было зарегистрировано ($p = 0,030$) только у обладателей генотипа AG данного полиморфизма (табл. 2).

Следует обратить внимание на установленные до начала лечения сниженные концентрации ОК ($p < 0,01$) у женщин с генотипом GG по сравнению с носителями генотипа AA полиморфизма rs10735810 и более низкие показатели активности в сыворотке крови ЩФ ($p < 0,01$) при генотипе GG по сравнению с генотипами AA и AG полиморфизма rs1544410.

Так, дважды проведенное обследование женщин в динамике лечения показало стабильную ассоциацию генотипа GG с повышенными уровнями паратгормона (до лечения: 46,3 (35,7–68,8) пг/мл против 40,5 (26,4–47,8) пг/мл у всех остальных; $p = 0,001$; после лечения: 47,7 (38,5–59,5) пг/мл против 40,1 (34,1–50,0) пг/мл у всех остальных; $p = 0,008$). Аналогично женщины с генотипом GG полиморфизма rs1544410 характеризовались сниженными концентрациями в сыворотке крови Ca (до лечения: 2,22 (2,07–2,35) ммоль/л против 2,33 (2,18–2,48) ммоль/л у всех остальных, $p = 0,005$; после лечения: 2,27 (2,22–2,31) ммоль/л против 2,30 (2,26–2,39) ммоль/л у всех остальных, $p = 0,006$).

Динамика увеличения концентраций 25-гидроксивитамина D в ответ на проводимую терапию в общей группе больных ($p < 0,01$) была характерна для всех подгрупп женщин с различными генотипами двух полиморфизмов гена VDR (табл. 3 и табл. 4) При этом изученные генетические маркеры не имели ассоциаций с содержанием в сыворотке крови 25(OH)D ни до лечения, ни после ($p > 0,05$). Для полиморфизма rs10735810 не были обнаружены ассоциации также с уровнями паратгормона и Ca (табл. 4). Однако с двумя последними показа-

Таблица 1

Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) отдельных маркеров костного метаболизма у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы (n=117/114)	В том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1544410:			
			AA (n=14/14)	AG (n=51/49)	GG (n=52/51)	p
Остеокальцин, нг/мл	1	30,8 (21,5-40,0)	31,3 (27,4-34,4)	32,3 (24,8-40,1)	28,7 (17,3-41,7)	0,486
	2	23,9 (18,4-31,3)	21,3 (14,9-26,4)	23,8 (20,7-32,0)	24,6 (18,1-31,5)	0,218
	p	<0,01	0,002	0,009	0,223	
ЩФ, Ед/л	1	74,6 (62,5-86,9)	83,4 (75,0-95,1)	76,7 (66,9-90,2)	67,1 **, ## (55,3-77,2)	<0,001
	2	65,2 (56,9-79,6)	68,6 (57,6-80,4)	68,2 (57,3-79,6)	62,6 (55,2-79,6)	0,762
	p	0,009	0,025	0,001	0,807	
β-CrossLaps, нг/мл	1	0,611 (0,53-0,76)	0,563 (0,41-0,75)	0,599 (0,52-0,76)	0,632 (0,54-0,81)	0,330
	2	0,494 (0,36-0,59)	0,429 (0,35-0,59)	0,533 (0,41-0,70)	0,506 (0,33-0,55)	0,110
	p	<0,01	0,068	0,034	<0,01	

Примечания: в знаменателе указано количество женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2, соответственно до и после лечения; ** и ## – $p < 0,01$ по сравнению с генотипом AA и AG, соответственно.

телями обнаружили связи полиморфизм rs1544410 (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при выполнении исследования обнаружено существенное ($p < 0,01$) снижение в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП маркеров костного обмена – концентраций в сыворотке крови β-CrossLaps, ОК и активности ЩФ. Уменьшение значений вышеуказанных маркеров в ответ на прием антиостеопоротических препаратов, обнаруженное и в других исследованиях, по всей видимости, свидетельствует о нормализации процессов ремоделирования костной ткани и хорошем эффекте лечения у женщин с остеопорозом [14; 15; 16].

Кроме того, комплексная терапия постменопаузального ОП обусловила у пациентов увеличение концентраций 25(OH)D ($p < 0,01$). Следует отметить, что медиана и интерквартильный размах исходных уровней 25-гидроксивитамина D у женщин перед началом терапии составили 18,0 (11,6–24,0) нг/мл. Это свидетельствует о низкой насыщенности витамином большинства обследованных лиц. Ведь в соответствии с рекомендациями ВОЗ, уровень сывороточного 25(OH)D менее 20 нг/

мл расценивается дефицитом витамина D, а значения 25(OH)D в пределах от 20 до 30 нг/мл – как его недостаточность [4]. Исходя из вышеуказанных критериев, было установлено, что среди пациентов перед терапией 60,7% и 32,5% женщин имели соответственно дефицит и недостаточность витамина D. Только для 8 женщин из 117 (6,8%) были характерны нормальные показатели 25(OH)D. Поэтому назначение препаратов витамина D в комплексном лечении постменопаузального ОП, которое обусловило увеличение ($p < 0,01$) концентраций 25(OH)D от 18,0 (11,6–24,0) нг/мл до 27,0 (20,8–33,6) нг/мл, является обоснованным и необходимым.

При анализе влияния генетических факторов на изученные показатели обращают внимание женщины с генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена VDR. Исходя из результатов других исследований, данный генотип связан с повышенной потерей костной массы у женщин в постменопаузе [7; 8; 9; 10; 11]. Нами установлены ассоциации этого генотипа с уменьшенной активностью ЩФ до лечения, а также со сниженными концентрациями в сыворотке крови Ca и повышенными – паратормона как до, так и после терапии.

К настоящему времени отсутствуют доказательства того, какими механизмами мутации гена

Таблица 2

Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) отдельных маркеров костного метаболизма у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs10735810 (FokI) гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы (n=117/114)	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs10735810:			
			AA (n=30/30)	AG (n=59/56)	GG (n=28/28)	P
Остеокальцин, нг/мл	1	30,8 (21,5-40,0)	36,6 (27,4-42,8)	30,8 (22,1-40,0)	24,2 ** (17,9-32,8)	0,006
	2	23,9 (18,4-31,3)	21,3 (16,2-28,5)	24,8 (18,5-34,2)	24,4 (21,2-33,4)	0,280
	p	<0,01	<0,001	0,020	0,466	
ЩФ, Ед/л	1	74,6 (62,5-86,9)	74,2 (61,0-82,6)	75,4 (62,5-89,4)	71,5 (61,2-86,7)	0,651
	2	65,2 (56,9-79,6)	64,4 (58,7-73,9)	68,0 (56,5-80,4)	58,2 (51,5-72,8)	0,130
	p	0,009	0,719	0,030	0,072	
В-CrossLaps, нг/мл	1	0,611 (0,53-0,76)	0,598 (0,48-0,74)	0,608 (0,54-0,79)	0,621 (0,55-0,78)	0,662
	2	0,494 (0,36-0,59)	0,540 (0,36-0,64)	0,509 (0,39-0,58)	0,408 (0,26-0,60)	0,172
	p	<0,01	0,165	<0,001	0,002	

Примечания: в знаменателе указано количество женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2, соответственно до и после лечения; ** – p<0,01 по сравнению с генотипом AA.

Таблица 3 Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) сыывороточных значений паратгормона, кальция и 25-гидроксивитамина D у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы (n=117/114)	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1544410:			
			AA (n=14/14)	AG (n=51/49)	GG (n=52/51)	P
Паратгормон, пг/мл	1	42,4 (30,8-54,6)	40,4 (21,3-55,5)	40,5 (26,4-46,9)	46,3 ## (35,7-68,8)	0,005
	2	44,0 (34,5-54,5)	39,9 (32,3-45,6)	40,1 (34,4-50,0)	47,7 ## (38,5-59,5)	0,026
	p	0,424	0,903	0,129	0,494	
Кальций, ммоль/л	1	2,29 (2,15-2,43)	2,35 (2,30-2,43)	2,31 (2,14-2,51)	2,22 *(2,07-2,35)	0,011
	2	2,28 (2,25-2,36)	2,33 (2,27-2,42)	2,29 (2,26-2,36)	2,27 *(2,22-2,31)	0,012
	P	0,128	0,808	0,903	0,077	
25(OH)D, нг/мл	1	18,0 (11,6-24,0)	15,6 (10,9-25,4)	19,6 (12,8-24,9)	15,9 (9,2-22,4)	0,147
	2	27,0 (20,8-33,6)	27,6 (23,8-33,1)	27,5 (20,2-35,7)	25,8 (20,9-31,3)	0,594
	P	<0,01	0,007	<0,001	<0,001	

Примечания: в знаменателе указано количество женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2, соответственно до и после лечения; * – p<0,05 по сравнению с генотипом AA; ## – p<0,01 по сравнению с генотипом AG.

Таблица 4

Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) сывороточных значений паратгормона, кальция и 25-гидроксивитамина D у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs10735810 (FokI) гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы (n=117/114)	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs10735810:			
			AA (n=30/30)	AG (n=59/56)	GG (n=28/28)	P
Паратгормон, пг/мл	1	42,4 (30,8-54,6)	41,2 (31,6-54,2)	44,0 (31,1-54,6)	39,9 (27,3-57,4)	0,674
	2	44,0 (34,5-54,5)	41,9 (32,3-54,5)	44,8 (36,0-56,8)	41,1 (34,7-51,2)	0,662
	P	0,424	0,558	0,585	0,554	
Кальций, ммоль/л	1	2,29 (2,15-2,43)	2,27 (2,13-2,43)	2,30 (2,17-2,44)	2,31 (2,16-2,42)	0,909
	2	2,28 (2,25-2,36)	2,27 (2,22-2,35)	2,30 (2,26-2,36)	2,28 (2,24-2,36)	0,188
	P	0,128	0,629	0,172	0,699	
25(OH)D, нг/мл	1	18,0 (11,6-24,0)	16,3 (10,5-21,9)	18,0 (11,6-24,2)	19,7 (12,4-24,6)	0,398
	2	27,0 (20,8-33,6)	27,7 (20,9-33,1)	25,6 (19,7-32,0)	27,5 (23,7-38,8)	0,386
	P	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание: в знаменателе указано количество женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2, соответственно до и после лечения.

VDR оказывают влияние на метаболизм костной ткани и увеличивают риск развития остеопоротических нарушений. По всей видимости, однонуклеотидный полиморфизм BsmI сочетается со структурно-функциональными изменениями VDR и снижением его рецепторной активности [17]. Нарушение же функции молекул VDR обуславливает недостаточность биологических эффектов витамина D на клетки и ткани организма человека. Вследствие этого развиваются признаки гиповитаминоза D даже при достаточном уровне активных метаболитов витамина. Одним из таких проявлений может быть снижение абсорбции Ca в кишечнике. И это было обнаружено в нашем исследовании у женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 как до, так и после лечения. Подтверждением дефицита кальция у женщин с вышеуказанным генетическим профилем является и выявленная у них повышенная продукция паратиреоидного гормона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины с постменопаузальным ОП в результате 12 месячного курса лечения препаратами ибандроната, кальция и холекальциферола в стандартных дозах характеризуются динамикой существенного снижения сывороточных показателей β -CrossLaps, ОК и ЩФ ($p < 0,01$), а также увеличе-

ния концентраций 25(OH)D ($p < 0,01$). До начала терапии генотип GG полиморфизма rs10735810 гена VDR ассоциируется с более низкими, чем при генотипе AA концентрациями ОК ($p < 0,01$). Обладатели генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена VDR характеризуются ($p < 0,01$) по сравнению с остальными женщинами более низкими показателями ЩФ (до лечения) и Ca (до и после лечения), более высокими уровнями паратгормона (до и после лечения). Полученные результаты могут быть использованы для разработки персонализированных схем антирезорбтивной терапии при постменопаузальном ОП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;452(2):287-93. doi:10.1016/j.bbrc.2014.07.141.
2. Yang T. L., Shen H., Liu A., Dong S. S., Zhang L., Deng F. Y., Zhao Q., Deng H. W. A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(2):91-103. doi:10.1038/s41574-019-0282-7.

3. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Основные экстраклетальные эффекты витамина D. *Проблемы остеологии*. 2014;17(3):22-28.
4. Майлян Э. А., Резниченко Н. А., Майлян Д. Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;(1):12-20. doi:10.21886/2219-8075-2017-1
5. Abouzeid M., Karazniewicz-Lada M., Glowka F. Genetic Determinants of Vitamin D-Related Disorders; Focus on Vitamin D Receptor. *Curr Drug Metab*. 2018;19(12):1042-1052. doi: 10.2174/1389200219666180723143552.
6. Banjabi A. A., Al-Ghafari A. B., Kumosani T. A., Kannan K., Fallatah S. M. Genetic influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on osteoporosis risk. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2020;14(4):22-28.
7. 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;4:32-38. doi: 10.21886/2219-8075-2016-4
8. 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;38(12):12-21.
9. 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;16(2):192-201. doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201
10. Zhang L., Yin X., Wang J., Xu D., Wang Y., Yang J., Tao Y., Zhang S., Feng X., Yan C. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):981. doi: 10.1038/s41598-017-18670-7.
11. Fu L., Ma J., Yan S., Si Q. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis. *Endocr Connect*. 2020;EC-20-0296.R1. doi: 10.1530/EC-20-0296.
12. Creatsa M., Pliatsika P., Kaparos G., Antoniou A., Armeni E., Tsakonas E., Panoulis C., Alexandrou A., Dimitraki E., Christodoulakos G., Lambrinouadaki I. The effect of vitamin D receptor BsmI genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(10):1415-22. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01557.x.
13. Conti V., Russomanno G., Corbi G., Toro G., Simeon V., Filippelli W., Ferrara N., Grimaldi M., D'Argenio V., Maffulli N., Filippelli A. 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. doi: 10.3390/ijms16035452.
14. Машейко И. В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017;(2):149-153.
15. Park S. Y., Ahn S. H., Yoo J. I., Chung Y. J., Jeon Y. K., Yoon B. H., Kim H. Y., Lee S. H., Lee J., Hong S. Position Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Osteoporosis Treatment. *J Bone Metab*. 2019;26(4):213-224. doi: 10.11005/jbm.2019.26.4.213.
16. Fontalis A., Eastell R. The challenge of long-term adherence: The role of bone turnover markers in monitoring bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Bone*. 2020;136:115336. doi:10.1016/j.bone.2020.115336
17. Li W. F., Hou S. X., Yu B., Li M. M., Férec C., Chen J. M. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. *Hum Genet*. 2010;127(3):249-85. doi: 10.1007/s00439-009-0773-z.

REFERENCES

2020, том 23, № 3

duration. Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy. 2017;38(12):12-21. (In Russ.)

9. Rudenka A. V., Rudenka E. V., Samokhovec V.

Y., Kobets K. V., Marozik P. M. 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. doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201 (In Russ.)

10. Zhang L., Yin X., Wang J., Xu D., Wang Y., Yang J., Tao Y., Zhang S., Feng X., Yan C. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. Sci Rep. 2018;8(1):981. doi: 10.1038/s41598-017-18670-7.

11. Fu L., Ma J., Yan S., Si Q. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis. Endocr Connect. 2020;EC-20-0296.R1. doi: 10.1530/EC-20-0296.

12. Creatsa M., Pliatsika P., Kaparos G., Antoniou A., Armeni E., Tsakonas E., Panoulis C., Alexandrou A., Dimitraki E., Christodoulakos G., Lambrinouadaki I. The effect of vitamin D receptor BsmI genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study. J Obstet Gynaecol Res. 2011;37(10):1415-22. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01557.x.

13. Conti V., Russomanno G., Corbi G., Toro G., Simeon V., Filippelli W., Ferrara N, Grimaldi M., D'Argenio V., Maffulli N., Filippelli A. 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. doi: 10.3390/ijms16035452.

14. Masheiko I. V. Biochemical markers for the evaluation of bone tissue remodeling in osteopenia and osteoporosis. Journal of the Grodno State Medical University. 2017;(2):149-153. (In Russ.)

15. Park S. Y., Ahn S. H., Yoo J. I., Chung Y. J., Jeon Y. K., Yoon B. H., Kim H. Y., Lee S. H., Lee J., Hong S. Position Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Osteoporosis Treatment. J Bone Metab. 2019;26(4):213-224. doi: 10.11005/jbm.2019.26.4.213.

16. Fontalis A., Eastell R. The challenge of long-term adherence: The role of bone turnover markers in monitoring bisphosphonate treatment of osteoporosis. Bone. 2020;136:115336. doi:10.1016/j.bone.2020.115336

17. Li W. F., Hou S. X., Yu B., Li M. M., Férec C., Chen J. M. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. Hum Genet. 2010;127(3):249-85. doi: 10.1007/s00439-009-0773-z.

