

ПОЛИМОРФИЗМ ВSMI ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Резниченко Н. А.¹, Адунц А. Г.²

¹Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²«Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение» Минздрава ДНР, 28300 г. Донецк, проспект Ильича, 14

Для корреспонденции: Резниченко Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: professorreznichenko@mail.ru

For correspondence: Reznichenko Natalya Anatolyevna, Doctor of Medical Sciences, Professor of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department No. 1 of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia, e-mail: professorreznichenko@mail.ru

Information about authors:

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

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

РЕЗЮМЕ

Исследование влияния генетических факторов на эффективность лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратами ибандроновой кислоты может существенно приблизить к практическому использованию результатов в прогностической генетике и персонализированной медицине. Целью исследования было изучение ассоциаций генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI, rs1544410) гена рецептора витамина D (VDR) с эффективностью лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом ибандроновой кислоты.

В динамике лечения было обследовано 117 женщин с постменопаузальным остеопорозом. 12 месячный курс терапии включал прием препарата ибандроновой кислоты по стандартной схеме. Оценка эффективности лечения производилась по приросту (%) минеральной плотности кости (МПК) отдельно по каждой зоне выполнения денситометрии методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Для определения генетического полиморфизма rs1544410 гена VDR использовался метод ПЦР в режиме реального времени.

Установлено, что прием женщинами ибандроната в течение 12 месяцев обуславливал существенное увеличение ($p < 0,001$) минеральной плотности кости. Прирост МПК составил от $2,71 \pm 0,53\%$ в зоне шейки левого бедра до $4,55 \pm 0,51\%$ в поясничных позвонках L1-L4. Результат лечения не зависел ($p > 0,05$) от возраста женщин, роста, веса, индекса массы тела, длительности постменопаузы. Генотип GG полиморфизма rs1544410 имел ассоциацию с низким показателем прироста МПК в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($p = 0,036$).

Скрининг женщин с постменопаузальным остеопорозом на полиморфные варианты гена VDR (rs1544410) перед проведением антирезорбтивной терапии ибандроновой кислотой может быть целесообразным для предсказания эффекта и индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий. Полученные результаты могут способствовать более полному пониманию фармакогенетики остеопороза.

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

BSMI POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR GENE AND EFFICIENCY OF POST-MENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATMENT BY IBANDRONIC ACID

Reznichenko N. A.¹, Adunts A. G.²

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

²Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk People's Republic

SUMMARY

An assessment of genetic factors influence on ibandronic acid effect in postmenopausal osteoporosis treatment can significantly bring us closer to the practical use of this results in prognostic genetics and personalized medicine. The aim was the study of associations between 283 A>G (BsmI, rs1544410) polymorphisms of vitamin D receptor gene (VDR) and ibandronic acid efficacy in postmenopausal osteoporosis treatment.

117 women with postmenopausal osteoporosis were examined through treatment dynamics. A 12-month therapy course included the use of ibandronic acid according to standard regimen. Evaluation of treatment effectiveness was carried out by changes (%) in bone mineral density (BMD) separately for each area by dual-energy X-ray absorptiometry. Real-time PCR was used to determine VDR gene rs1544410 polymorphism.

It was found that for 12 months ibandronate use caused significant ($p < 0.001$) BMD increase. BMD increase ranged from $2.71 \pm 0.53\%$ in left femoral neck zone to $4.63 \pm 0.53\%$ in the L1-L4 lumbar vertebrae. The treatment outcome did not depend ($p > 0.05$) on age, height, weight, body mass index, and postmenopause duration. GG

2020, том 23, № 1

genotype of rs1544410 polymorphism was associated with lower BMD growth rate in L1-L4 lumbar vertebrae ($p=0.036$).

Screening of women with postmenopausal osteoporosis for polymorphic variants of VDR gene (rs1544410) before antiresorptive therapy with ibandronic acid may be appropriate to predict the effect and individualize treatment and prophylactic measures. The obtained results can contribute to more complete understanding of osteoporosis pharmacogenetics.

Key words: Vitamin D receptor gene; BsmI polymorphism; postmenopausal osteoporosis; treatment.

Повсеместная и чрезвычайно высокая распространённость постменопаузального остеопороза (ОП) и тяжелые его последствия в виде низкоэнергетических переломов, нередко приводящие к летальным исходам, свидетельствуют о необходимости совершенствования лечебно-профилактических мероприятий, разработки и внедрения инновационных методов лечения заболевания. Патогенетическое лечение постменопаузального ОП достигается назначением средств, замедляющих резорбцию костной ткани, или препаратами с анаболическим действием, стимулирующими работу остеобластов [1]. Согласно современным рекомендациям, препаратами первой линии для лечения постменопаузального ОП являются бисфосфонаты, которые ингибируют функциональную активность остеокластов и уменьшают тем самым резорбцию костной ткани [2; 3]. Среди них одним из наиболее востребованных является ибандронат, который относится к аминокислотосодержащим бисфосфонатам третьего поколения.

Несмотря на достижения в терапии постменопаузального ОП, реальная клиническая практика свидетельствует о вариабельности результатов одной и той же схемы лечения с применением одних и тех же препаратов у различных пациентов. Низкий прирост минеральной плотности кости или даже отрицательная динамика показателей остеоденситометрии после 12 месячного курса терапии ОП бисфосфонатами может отмечаться в 26-53% случаев [3; 4]. По всей видимости, в основе индивидуального ответа на лечение лежат генетические особенности пациента. Считается, что генетическими факторами можно объяснить до 95% различий в ответе костной ткани больных с ОП на антиостеопоротические средства.

Фармакогенетика постменопаузального ОП предполагает изучение, в первую очередь, влияния на эффективность лечения заболевания генов кандидатов ОП, которые детерминируют процессы ремоделирования костной ткани, рецепции, иммунного ответа и т.д. [5; 6]. Одним из таких генов является ген рецептора витамина D (VDR), роль полиморфизмов которого в процессах ремоделирования кости подтверждена в ряде исследований [7; 8; 9].

Цель данной работы – изучить ассоциации генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI, rs1544410) гена рецептора витамина D с эффективностью ле-

чения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего при выполнении работы было обследовано 117 женщин в возрасте от 45 до 72 лет ($58,5 \pm 0,60$ лет). Длительность постменопаузы составила от 1 года до 26 лет ($10,1 \pm 0,60$ лет). Критериями включения являлись женский пол, отсутствие менструаций минимум в течение 1 года, наличие инструментально подтвержденного ОП и письменного добровольного информированного согласия. В исследование не отбирались женщины, принимавшие в период постменопаузы антиостеопоротические препараты или гормональную заместительную терапию. Кроме того, исключались пациенты со вторичным ОП, который обусловлен хирургической или медикаментозной менопаузой, длительной иммобилизацией, приемом глюкокортикостероидных препаратов, хроническими заболеваниями почек и печени, аутоиммунной патологией, системными заболеваниями соединительной ткани, хроническими воспалительными заболеваниями, эндокринными заболеваниями (гипертиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет и др.), гематологическими и неопластическими состояниями и т.д.

Диагноз постменопаузального ОП подтверждался данными остеоденситометрии, выполняемой методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в зонах поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов и шеек левой и правой бедренных костей. Для этого использовался денситометр «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США). Результаты денситометрии выражались в виде показателей минеральной плотности кости (МПК) и T-критерия. В соответствии с диагностическим алгоритмом ВОЗ, значения T-критерия, равные $-2,5$ стандартных отклонений и ниже, свидетельствовали о наличии у женщины ОП.

Курс терапии продолжительностью 12 месяцев был стандартным и включал прием двух препаратов: ибандроновой кислоты по 1 таблетке (150,0 мг) 1 раз в месяц, а также кальция и холекальциферола в суточных дозах 1000 мг и 800 МЕ соответственно. До начала и после завершения курса лечения женщинам выполнялась остеоденситометрия. Оценка эффективности лечения производилась по приросту МПК, выраженному в процентах, отдельно по

каждой зоне выполнения остеоденситометрии как в общей группе обследованных лиц, так и среди женщин с различными генотипами полиморфизма rs1544410. Прирост МПК (Δ МПК) в % рассчитывался по формуле:

$$\Delta\text{МПК} = [(\text{МПК}2 - \text{МПК}1) / \text{МПК}1] \times 100,$$

где МПК1 и МПК2 – значения минеральной плотности кости до и по окончании курса терапии.

Тестирование полиморфизма 283 A>G (BsmI, rs1544410) гена VDR осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием соответствующих наборов и амплификатора ДТ-96 производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась при помощи пакета статистических программ «MedStat». Рассчитывали среднее значение (M), ошибку среднего (m), коэффициент 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выполненные исследования продемонстрировали существенное увеличение ($p < 0,001$) МПК во всех изученных участках скелета женщин в результате 12-месячного курса терапии препаратами

ибандроновой кислоты, витамина D и кальция. Минимальный показатель прироста МПК в течение 12 месяцев наблюдения составил $2,71 \pm 0,53\%$ в зоне шейки левого бедра, а максимальный эффект от лечения наблюдался в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($4,55 \pm 0,51\%$).

На первом этапе математической обработки полученных данных был проведен анализ возможного влияния на эффект лечения основных характеристик женщин. Выявленное отсутствие корреляционных связей ($p > 0,05$) между показателями Δ МПК во всех зонах денситометрии и возрастом женщин, ростом, весом, индексом массы тела, длительностью постменопаузы позволило исключить влияние вышеуказанных характеристик пациентов на эффективность лечения постменопаузального ОП.

На втором этапе анализа результатов для оценки ассоциаций изученного полиморфизма с показателями Δ МПК все женщины были распределены в 3 группы в зависимости от полиморфных вариантов гена VDR. Первую группу составили 14 пациентов с ОП, которые имели генотип AA полиморфизма rs1544410. Во вторую и третью вошли обладатели генотипов соответственно AG ($n=51$) и GG ($n=52$) вышеуказанного полиморфизма. Значения прироста МПК в различных участках скелета женщин трех выделенных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от полиморфизма rs1544410 (283 A>G, BsmI) гена VDR

Участок денситометрии	Δ МПК (M±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs1544410 гена VDR:			p	P между группами
	AA (группа 1)	AG (группа 2)	GG (группа 3)		
Позвонки L1-L4	$7,94 \pm 1,83$	$4,81 \pm 0,84$	$3,41 \pm 0,60$	$< 0,05$	1-2: 0,16 1-3: 0,02 2-3: 0,42
Шейка левого бедра	$4,29 \pm 1,74$	$2,06 \pm 0,90$	$2,91 \pm 0,67$	0,426	-
Весь проксимальный отдел левого бедра	$4,27 \pm 1,33$	$3,42 \pm 0,69$	$2,47 \pm 0,60$	0,353	-
Шейка правого бедра	$3,84 \pm 1,25$	$3,86 \pm 1,19$	$3,36 \pm 0,87$	0,932	-
Весь проксимальный отдел правого бедра	$5,16 \pm 1,75$	$2,90 \pm 1,05$	$3,96 \pm 0,96$	0,529	-

Существенных различий в трех группах женщин по приросту МПК в проксимальных отделах и шейках левой и правой бедренных костей установлено не было ($p > 0,05$). Между тем, были выявлены ассоциации полиморфизма rs1544410 гена VDR с показателями, отражающими эффективность лечения, в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($p < 0,05$). Так, среднее значение Δ МПК в пояснич-

ных позвонках L1-L4 у женщин с генотипом GG в результате 12-месячного курса терапии составило $3,41 \pm 0,60\%$, что было существенно ($p = 0,02$) ниже, чем у носителей генотипа AA ($7,94 \pm 1,83\%$). Кроме того, обладатели генотипа GG отличались и от всех остальных женщин (AA+AG) по показателю Δ МПК в поясничных позвонках L1-L4 ($3,41 \pm 0,60\%$ против $5,51 \pm 0,78\%$; $p = 0,036$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакогенетика является одним из перспективных направлений развития медицины, на которую возлагаются надежды по повышению эффективности терапии различных заболеваний. Несомненно, исследования в области фармакогенетики актуальны и при решении проблемы вариабельности ответа женщин с постменопаузальным ОП на антиостеопоротическую терапию. Необходимо учитывать, что объективная оценка терапевтического эффекта при ОП может производиться не раньше, чем через 1 год после начала лечения. Поэтому практический врач нуждается в критериях, позволяющих составлять долгосрочный индивидуальный план лечения для каждой конкретной женщины с постменопаузальным ОП [1].

К настоящему времени выполнен ряд работ, посвященных изучению влияния полиморфизмов достаточно широкого перечня генов (ESR1, VDR, COL1A1, LRP5, LRP6 и др.) на эффективность лечения постменопаузального ОП препаратами кальция и витамина D, эстрогенами, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, алендронатом, стронцием ранелатом, терипаратидом [3; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16].

Вместе с тем генетические аспекты лечения женщин препаратами ибандроновой кислоты изучены недостаточно. Проведены лишь единичные исследования, целью которых было изучение влияния ибандроната на степень увеличения показателей МПК в зависимости от отдельных генетических полиморфизмов. Однако, небольшое количество наблюдений в них, по всей видимости, не позволило сделать обоснованные выводы. Так, при обследовании 53 женщин в динамике терапии ибандроновой кислотой [12] не было выявлено влияния полиморфизмов rs1544410 (BsmI) и rs10735810 (FokI) гена VDR на эффективность терапии.

В нашем же исследовании, основанном на наблюдении большего количества женщин (n=117), установлена ассоциация полиморфизма rs1544410 гена VDR с эффективностью лечения ибандроновой кислотой пациентов с постменопаузальным ОП. Причем, низкий прирост МПК в поясничных позвонках был связан с генотипом GG вышеуказанного полиморфизма. Результаты ряда исследований демонстрируют то, что данный генотип является также и предиктором развития постменопаузального ОП [7; 8; 9].

Полученные данные, с одной стороны, подтверждают роль генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена VDR в этиопатогенезе постменопаузального ОП, а с другой, свидетельствуют, по всей видимости, о его связи с повышенной потерей костной массы, что способствует как развитию

ОП, так и недостаточному ответу костной ткани на проводимую антиостеопоротическую терапию.

Отсутствие связи между эффектом терапии и основными характеристиками женщин (возраст, рост, вес, индекс массы тела, длительность постменопаузы) согласуется с результатами других исследований [3]. По всей видимости, вышеуказанные легко определяемые показатели у женщин не могут быть использованы в качестве маркеров для персонализированной антирезорбтивной терапии при постменопаузальном ОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 12-месячный курс лечения препаратами ибандроновой кислоты, витамина D и кальция обуславливает существенное увеличение ($p < 0,001$) МПК в зонах поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов и шеек левой и правой бедренных костей у женщин с постменопаузальным ОП. Минимальный показатель прироста МПК составил $2,71 \pm 0,53\%$ в зоне шейки левого бедра, а максимальный эффект от лечения наблюдался в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($4,55 \pm 0,51\%$). Результат лечения не зависел ($p > 0,05$) от возраста женщин, роста, веса, индекса массы тела, длительности постменопаузы. Генотип GG полиморфизма rs1544410 гена VDR показал ассоциацию с низкой эффективностью лечения женщин с постменопаузальным ОП по показателям прироста МПК в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($p = 0,036$). Скрининг женщин с постменопаузальным ОП на полиморфные варианты гена VDR (rs1544410) перед проведением антирезорбтивной терапии ибандронатом может быть целесообразным для предсказания эффекта и индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Langdahl B. L. Overview of treatment approaches to osteoporosis. Br. J. Pharmacol. 2020. Epub ahead of print. doi:10.1111/bph.15024
- 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;21(6):50-53. doi:10.26442/20751753.2019.6.190530
- Marozik P., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitiene M., Rudenka A., Mastaviciute A., Samokhovec V., Cernovas A., Kobets K., Mosse I. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate

treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*. 2019;14(8): e0221511. doi:10.1371/journal.pone.0221511

4. Монахова А. И., Егорова Е. В., Лялина В. В., Сторожаков Г. И. Фармакогенетика бисфосфонатов в лечении постменопаузального остеопороза. Обзор литературы. *Лечебное дело*. 2013;3:53-8.

5. López-Delgado L., Riancho-Zarrabeitia L., Riancho J.A. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol*. 2016;12(4):389-98.

6. Marini F., Brandi M.L. Pharmacogenetics of osteoporosis. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014;28(6):783-93.

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;4:32-8.

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. Крылов М. Ю., Никитинская О. А., Самаркина Е. Ю., Демин Н. В., Торопцова Н. В. Поиск генетических маркеров, определяющих эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):412-7. doi:10.14412/1995-4484-2016-412-417

11. Крылов М. Ю., Никитинская О. А., Самаркина Е. Ю., Торопцова Н. В. Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза: эффект влияния полиморфизмов генов рецептора витамина D и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 на минеральную плотность кости (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):267-71. doi:10.14412/1995-4484-2017-267-271

12. 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

13. Lima C. A., Javorski N. R., Souza A. P., Barbosa A. D., Valença A. P., Crovella S., Souza P. R., De Azevedo Silva J., Sandrin-Garcia P. Polymorphisms in key bone modulator cytokines genes influence bisphosphonates therapy in postmenopausal women. *Inflammopharmacology*. 2017;25(2):191-201. doi:10.1007/s10787-017-0322-7

14. Mondockova V., Adamkovicova M., Lukacova M., Grosskopf B., Babosova R., Galbavy D., Martiniakova M., Omelka R. The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):174. doi: 10.1186/s12881-018-0684-8

15. Wang J. Y., Zhou P. R., Liu Y., Xu X. J., Ma D. D., Xia W. B., Jiang Y., Wang O., Xing X. P., Li M. The analysis of DKK1 polymorphisms in relation to skeletal phenotypes and bone response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women. *Pharmacogenomics*. 2016;17(3):209-17. doi:10.2217/pgs.15.167

16. 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;26(1):12-9. doi:10.1097/FPC.0000000000000181

REFERENCES

1. Langdahl B. L. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br. J. Pharmacol*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1111/bph.15024

2. 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. doi: 10.26442/20751753.2019.6.190530 (In Russ.)

3. Marozik P., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitiene M., Rudenka A., Mastaviciute A., Samokhovec V., Cernovas A., Kobets K., Mosse I. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*. 2019;14(8): e0221511. doi: 10.1371/journal.pone.0221511

4. Monakhova A. I., Egorova E. V., Lyalina V. V., Storozhakov G. I. Pharmacogenetics of bisphosphonates in the postmenopausal osteoporosis treatment. Literature review. *Lechebnoe delo*. 2013;3:53-8. (In Russ.)

5. López-Delgado L., Riancho-Zarrabeitia L., Riancho J. A. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol*. 2016;12(4):389-98.

6. Marini F., Brandi M. L. Pharmacogenetics of osteoporosis. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;28(6):783-93.
7. 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.)
8. 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.)
9. Rudenko A. V., Rudenko 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. Krylov M.Yu., Nikitinskaya O.A., Samarkina E.Y., Demin N.V., Toroptsova N.V. Search for genetic markers determining the efficiency of therapy with bisphosphonates in Russian women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):412-7. doi: 10.14412/1995-4484-2016-412-417 (In Russ.)
11. Krylov M. Yu., Nikitinskaya O. A., Samarkina E. Yu., Toroptsova N. V. Impact of vitamin D receptor and monocyte chemoattractant protein-1 gene polymorphisms on bone mineral density (A pilot study). *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):267-71. doi: 10.14412/1995-4484-2017-267-271 (In Russ.)
12. 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
13. Lima C. A., Javorski N. R., Souza A. P., Barbosa A. D., Valença A. P., Crovella S., Souza P. R., De Azevedo Silva J., Sandrin-Garcia P. Polymorphisms in key bone modulator cytokines genes influence bisphosphonates therapy in postmenopausal women. *Inflammopharmacology.* 2017;25(2):191-201. doi: 10.1007/s10787-017-0322-7
14. Mondockova V., Adamkovicova M., Lukacova M., Grosskopf B., Babosova R., Galbavy D., Martiniakova M., Omelka R. The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):174. doi: 10.1186/s12881-018-0684-8
15. Wang J. Y., Zhou P. R., Liu Y., Xu X. J., Ma D. D., Xia W. B., Jiang Y., Wang O., Xing X. P., Li M. The analysis of DKK1 polymorphisms in relation to skeletal phenotypes and bone response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women. *Pharmacogenomics.* 2016;17(3):209-17. doi: 10.2217/pgs.15.167
16. 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;26(1):12-9. doi: 10.1097/FPC.000000000000181

