



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

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

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА 283 A>G (BSMI) ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D С ОСТЕОПОРОЗОМ У ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПОСТМЕНОПАУЗЫ

ASSOCIATIONS BETWEEN 283 A>G (BSMI) POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR GENE AND OSTEOPOROSIS IN WOMEN DEPENDING ON MENOPAUSE DURATION

Э.А. Майлян
E.A. Maylyan

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,
Донецкая Народная Республика, 283003, Донецк, проспект Ильича, 16

Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk People's Republic, 283003, Donetsk, Illich Av., 16

E-mail: majlyan@yandex.ua

Аннотация. При обследовании 483 женщин, в том числе и в группах с длительностью постменопаузального периода до 5 лет, 6–10 и 11–15 лет установлено соответствие частоты регистрации генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена рецептора витамина D закону Hardy-Weinberg ($P>0.05$). Отклонение от равновесного распределения обнаружено среди женщин с длительностью постменопаузы более 15 лет ($P<0.001$). С увеличением длительности постменопаузы отмечена поступательная динамика снижения регистрации аллеля А и повышения – аллеля G в группах женщин с остеопорозом ($P=0.015$) и остеопенией ($P<0.001$). Установлены существенные различия в распределении генотипов ($P=0.014$) и аллелей ($P=0.009$) в группах здоровых, больных остеопорозом и остеопенией женщин. Показано, что остеопороз ассоциируется с наличием генотипа GG (OR=1.78, 95% CI 1.18–2.68, $P=0.009$) и аллеля G (OR=1.48, 95% CI 1.09–2.01, $P=0.016$). Вышеуказанные различия не были установлены в подгруппах женщин с длительностью постменопаузального периода 6–10 и 11–15 лет ($P>0.05$).

Resume. There are some contradictions in information about vitamin D receptor gene polymorphisms influence on osteoporosis development risk.

Aim - to study the associations of genotypes and alleles of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism with osteopenia and osteoporosis at the L1-L4 lumbar vertebrae level in women depending on menopause duration.

Objects and methods. 483 postmenopausal age women were examined. Dual-energy X-ray absorptiometry were used for measurement of the bone tissue mineral density at the L1-L4 lumbar vertebrae level. The real-time PCR was used for study of VDR gene 283 A>G (BsmI) genetic polymorphism.

Results. In the general group as well as in most the allocated subgroups with various postmenopausal period duration (to 5 years, 6–10 and 11–15 years) compliance of registration frequency of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism genotypes to the Hardy-Weinberg equilibrium is established ($P>0.05$). The deviation from equilibrium distribution is revealed among the women with menopause duration more than 15 years ($P<0.001$). Dynamics of A allele registration decrease and G one registration increase was established in groups of women with osteoporosis ($P=0.015$) and osteopenia ($P<0.001$) during the menopause continuance increasing.

Essential differences in distribution of genotypes ($P=0.014$) and alleles ($P=0.009$) in healthy, osteoporosis and osteopenia groups of women were established. The osteoporosis was associated with GG genotype (OR=1.78, 95% CI 1.18–2.68, $R=0.009$) and G allele (OR=1.48, 95% CI 1.09–2.01, $R=0.016$) existence. The above differences weren't established in subgroups of women with 6–10 and 11–15 years postmenopausal period duration ($P>0.05$).

Conclusion. The obtained data can be used for detection of predisposition to osteoporosis development in women during the postmenopausal period and treatment-and-prophylactic actions efficiency risings.

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

Keywords: vitamin D receptor gene, BsmI, women, postmenopause, osteoporosis.

Введение

Остеопороз – прогрессирующее системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением остеомикроархитектоники, что приводит к снижению прочности костей и повышению риска переломов. Наиболее распространенной формой остеопороза является постменопаузальный, удельный вес которого составляет до 80% среди всех видов заболевания. Поэтому именно с развитием остеопороза у женщин в климактерическом периоде связывают значительные медико-социальные и экономические проблемы общества.

В настоящее время не вызывает сомнений мультифакторная природа остеопороза. В развитии заболевания у женщин в постменопаузу установлено существенное значение таких факторов как возраст, дефицит эстрогенов, витамина D и кальция, иммунные нарушения, особенности образа жизни и т. д. [Майлян, 2015б]. Вместе с тем считается, что до 90% случаев заболевания генетически детерминировано [Urano, Inoue, 2014]. К настоящему времени установлено около 200 генов, мутации в которых в большей или меньшей степени могут влиять на риск развития остеопороза [Mo et al., 2015]. Ведущую роль среди них отводят гену рецептора витамина D (VDR) с хромосомной локализацией 12q13.11 [Uitterlinden et al., 2004]. Именно через молекулы VDR осуществляются биологические эффекты гормональной формы витамина D (1,25(OH)₂D). Поэтому предполагается, что полиморфные варианты вышеуказанного гена могут быть причиной как снижения, так и повышения функции витамина D. В конечном итоге мутации гена VDR могут влиять на состояние костной ткани, быть предикторами остеопороза.

Ген VDR содержит ряд однонуклеотидных полиморфизмов. Одним из наиболее изученных полиморфизмов данного гена являются BsmI (rs1544410). Выполненные к настоящему времени исследования, посвященные изучению ассоциаций полиморфизма BsmI гена VDR с показателями минеральной плотности кости и/или риска переломов, демонстрируют наличие противоречий в полученных результатах [Qin et al., 2012; Jia et al., 2013; Li et al., 2013; Zhao et al., 2016]. По данным анализа научных работ, опубликованных с 2000 г., только в 65,9% исследованиях была выявлена достоверная связь полиморфизма BsmI с риском развития остеопороза [Mohammadi et al., 2014].

Следует отметить, что одной из причин разногласий результатов может быть несопоставимость в работах различных авторов обследованных групп женщин по длительности постменопаузы. При этом влияние сроков после наступления менопаузы на ассоциации полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR с остеопорозом не изучалось.

Цель

Цель работы – изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 у женщин в зависимости от длительности постменопаузы.

Объекты и методы исследования

При выполнении работы были обследованы 483 женщины в постменопаузальном возрасте. На момент обследования все женщины имели стойкое отсутствие менструаций как минимум в течение одного года. В исследование вошли женщины, которые не получали заместительную гормональную и антиостеопоротическую терапию, глюкокортикостероидные препараты. Кроме того, критериями исключения являлись наличие овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний. Возраст обследованных женщин был в пределах от 38 до 87 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.

Минеральная плотность кости измерялась на уровне поясничных позвонков L1-L4 методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Измерения выполнялись с помощью



денситометра «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США). Результаты денситометрии представлялись в виде показателей минеральной плотности костной ткани и Т-критерия.

Для определения генетического полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR (rs1544410) использовалась периферическая кровь женщин, отобранная натощак с антикоагулянтом 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 прилагающимся инструкциям. 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.). Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей между группами оценивали при помощи χ^2 и методом углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Для оценки соответствия распределения данных закону Hardy-Weinberg использовался критерий χ^2 [Rodriguez et al., 2009]. Степень ассоциации генотипа и аллелей с остеопенией и остеопорозом рассчитывали по величине отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительного интервала (95% CI). Статистически значимыми отличия считались при $P < 0.05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов производился как в общей группе обследованных женщин, так и в подгруппах в зависимости от длительности постменопаузы: до 5 лет, 6–10 лет, 11–15 лет и более 15 лет. На основании данных денситометрии на уровне поясничных позвонков L1-L4 в общей группе и в подгруппах были выделены женщины с показателями Т-критерия до -1.0 стандартных отклонений от пиковой костной массы (здоровые), ниже -1.0 до -2.5 стандартных отклонений (osteopenia) и ниже -2.5 стандартных отклонений и ниже (osteoporosis).

Изучение распределения генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR показало (табл. 1) соответствие частоты их регистрации у обследованных женщин закону Hardy-Weinberg как в общей группе ($P = 0.50$), так и в большинстве выделенных подгрупп с различной длительностью постменопаузы ($P > 0.05$). Исключение составили женщины с длительностью постменопаузы более 15 лет ($P < 0.001$). Причем отклонение от равновесного распределения в этой группе было обусловлено увеличением удельного веса гомозиготных лиц, т. е. имеющих генотипы AA или GG, и снижением процента носителей гетерозигот (AG).

Данное отклонение от равновесия Hardy-Weinberg может быть обусловлено как стохастическими, так и детерминированными процессами. В качестве одного из объяснений этому явлению может быть установленная к настоящему времени связь полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR и/или дефицита витамина D с заболеваемостью и тяжестью течения сердечно-сосудистых, онкологических, аллергических, эндокринных, инфекционных и других заболеваний [Heine et al., 2013; Поворознюк и др., 2014; Xu et al., 2014; Поворознюк и др., 2015; Майлян, Резниченко, 2016]. По всей видимости, именно поэтому гиповитаминоз витамина D в конечном итоге способствует снижению продолжительности жизни человека [Dobnig et al., 2008; Ginde et al., 2009; Pilz et al., 2009; Schöttker et al., 2013]. Возможно, аналогичная ассоциация с повышенной смертностью может быть выявлена и для женщин, имеющих мутации гена VDR. Ведь через рецептор VDR осуществляются основные биологические эффекты витамина D [Fleet, Schoch, 2010; Bikle, 2012]. Поэтому структурно-функциональные особенности рецептора, зависящие от полиморфизма BsmI, могут влиять на концентрации витамина D [Kitanaka et al., 2012; Wang et al., 2014], быть причиной снижения его функции и, как следствие, являться предикторами заболеваемости и смертности женщин. В нашей работе группа женщин с длительностью постменопаузы более 15 лет, представленная 166 лицами, имела средний возраст 70.0 ± 0.68 (от 53 до 87 лет). Вполне возможно, что в силу естественных причин, а именно повышенной смертности в этой возрастной группе женщин с отдельными генотипами полиморфизма 283 A>G (BsmI), мы и получили вышеуказанное отклонение от равновесия Hardy-Weinberg. Таким образом, исследованный локус гена VDR может быть подвержен селективному отбору, в частности отбору по заболеваемости и смертности, а



полученные данные могут быть подтверждением важности полиморфизма 283 A>G (BsmI) для здоровья женщин.

Таблица 1
Table. 1

Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR у обследованных женщин с различной длительностью постменопаузы
Compliance to the Hardy-Weinberg equilibrium of distribution of genotypes of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism in the examined women with various menopause duration

Генотипы полиморфизма 283 A>G гена VDR	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
В общей группе женщин в постменопаузу, n=483						
AA	64	13.25	67.46	13.97	0.45	0.50
AG	233	48.24	226.09	46.81		
GG	186	38.51	189.45	39.22		
В группе женщин с длительностью постменопаузы до 5 лет, n=107						
AA	11	10.28	9.28	8.67	0.65	0.42
AG	41	38.32	44.45	41.54		
GG	55	51.40	53.27	49.79		
В группе женщин с длительностью постменопаузы 6–10 лет, n=110						
AA	12	10.91	9.02	8.20	1.93	0.16
AG	39	35.45	44.96	40.87		
GG	59	53.64	56.02	50.93		
В группе женщин с длительностью постменопаузы 11–15 лет, n=100						
AA	16	16.00	14.06	14.06	0.68	0.41
AG	43	43.00	46.88	46.88		
GG	41	41.00	39.06	39.06		
В группе женщин с длительностью постменопаузы более 15 лет, n=166						
AA	25	15.06	38.55	23.23	17.75	<0.001
AG	110	66.27	82.89	49.93		
GG	31	18.67	44.56	26.84		

Исходя из вышеизложенного, были изучены частоты аллелей А и G полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR в группах обследованных женщин в зависимости от длительности постменопаузы (рис.). Полученные данные свидетельствуют о наличии достоверных изменений частот выявления изученных аллелей. Так, удельный вес носителей аллеля А среди женщин с остеопорозом снижался от 85.29% в первые 5 лет постменопаузы до 59.52% после 15 лет постменопаузального периода (P=0.015, $\chi^2=10.42$). Зеркально обратная динамика была характерна для показателей частоты аллеля G, характеризующаяся нарастанием ее от 14.71% до 40.48% (P=0.015; $\chi^2=10.42$). Аналогичной направленности динамика изменений частот аллелей А и G установлена и в группе женщин с остеопенией (P=<0.001; $\chi^2=28.70$). В то же время среди здоровых женщин процент носителей вышеуказанных аллелей существенно не изменялся (P=0.440; $\chi^2=2.70$).

Таким образом, динамика изменений частот аллелей А и G у больных с остеопорозом и остеопенией по мере увеличения длительности постменопаузы объясняет описанное выше отклонение от равновесного распределения Hardy-Weinberg. Установленная закономерность может быть одним из признаков того, что исследованный локус гена VDR, возможно, подвержен селективному отбору по мере увеличения длительности постменопаузы.

На следующем этапе обработки полученных результатов была выполнено изучение частот регистрации генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR среди здоровых женщин и пациентов с остеопорозом и остеопенией (табл.2). Проведенный статистический анализ позволил выявить существенные различия в распределении генотипов и аллелей (P=0.014 и P=0.009 соответственно) в изученных группах женщин. При этом гетерозиготный генотип AG значительно реже регистрировался при наличии остеопороза, чем при остеопении (OR=0.55, 95% CI 0.34-0.87, P=0.015). У женщин как с нормальными показателями

денситометрии, так и с признаками остеопороза по сравнению с пациентами, имеющими остеопению, чаще выявлялось сочетание аллелей GG (соответственно $OR=1.65$, $95\% CI 1.06-2.56$, $P=0.034$ и $OR=2.33$, $95\% CI 1.44-3.76$, $P<0.001$). Кроме того, генотип GG обнаруживался чаще у женщин с остеопорозом, чем среди всех остальных обследованных ($OR=1.78$, $95\% CI 1.18-2.68$, $P=0.009$). Анализ частот аллелей полиморфизма 283 A>G показал, что в группе женщин с остеопорозом реже встречался аллель A ($OR=0.68$, $95\% CI 0.50-0.92$, $P=0.016$), тогда как регистрация аллеля G была повышена ($OR=1.48$, $95\% CI 1.09-2.01$, $P=0.016$).

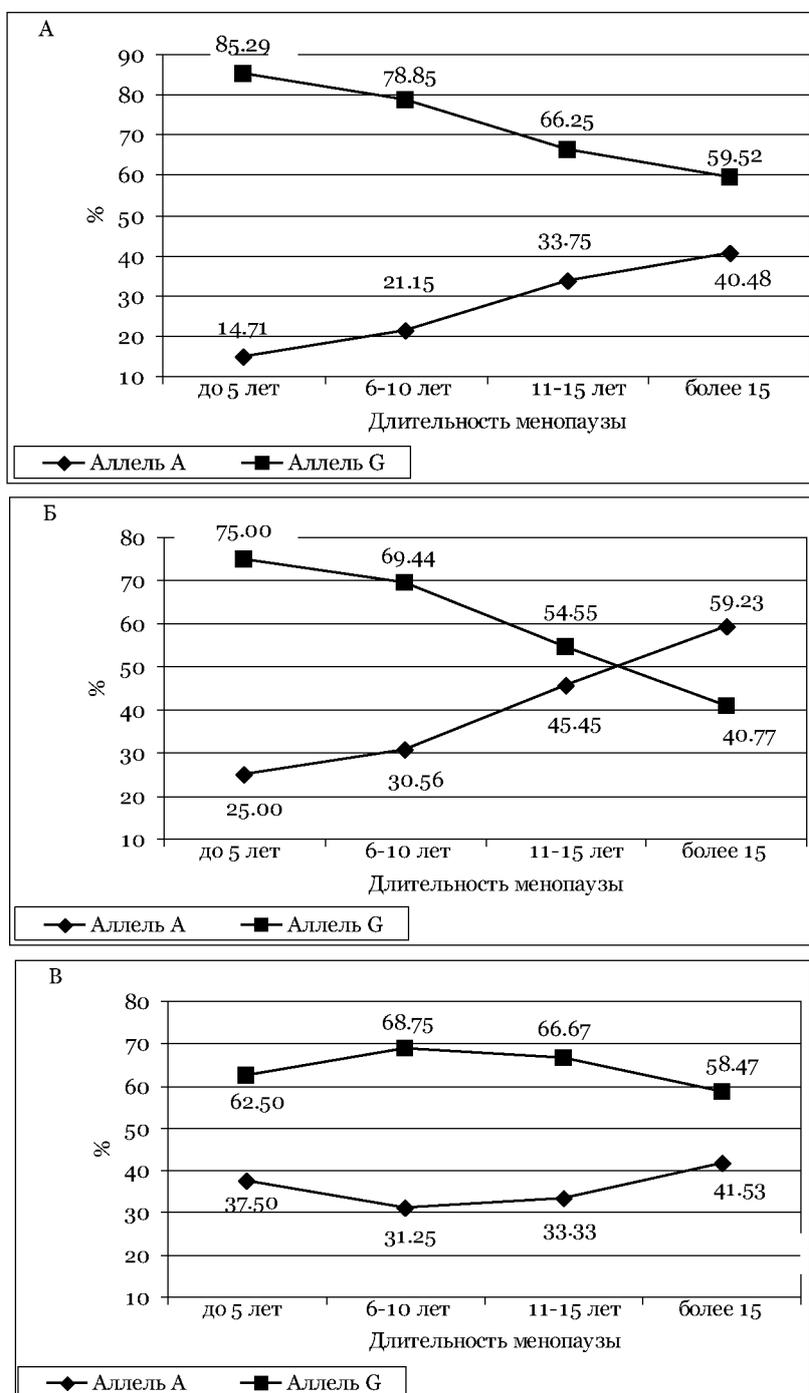


Рис. Динамика частоты регистрации (%) аллелей А и G полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR у женщин с остеопорозом (А), остеопенией (Б) и здоровых (В) в зависимости от длительности постменопаузы

Fig. Dynamics of registration frequency (%) of A and G alleles of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism in women with osteoporosis (A), osteopenia (B) and healthy (C) depending on menopause duration



Таблица 2
Table. 2

Частота встречаемости 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
Frequency of occurrence of genotypes and alleles of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism in postmenopausal healthy women and women with osteopenia and osteoporosis at the L1-L4 lumbar vertebrae level

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей среди женщин:				P (χ^2)	P между группами (OR, 95% CI):
	группы 1 (остеопороз, n=125)	группы 2 (остеопения, n=172)	группы 3 (здоровые, n=186)	общей группы, n=483		
AA n (%)	13 (10.40)	26 (15.12)	25 (13.44)	64 (13.25)	0.014 (12.43)	-
AG n (%)	51 (40.80)	96 (55.81)	86 (46.24)	233 (48.24)		1-2: 0.015 (0.55, 0.34-0.87)
GG n (%)	61 (48.80)	50 (29.07)	75 (40.32)	186 (38.51)		1-2: <0.001 (2.33, 1.44-3.76) 3-2: 0.034 (1.65, 1.06-2.56) 1-(2+3): 0.009 (1.78, 1.18-2.68)
A n (%)	77 (30.80)	148 (43.02)	136 (36.56)	361 (37.37)	0.009 (9.41)	1-(2+3): 0.016 (0.68, 0.50-0.92)
G n (%)	173 (69.20)	196 (56.98)	236 (63.44)	605 (62.63)		1-(2+3): 0.016 (1.48, 1.09-2.01)

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии ассоциаций полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR с состоянием костной ткани на уровне поясничных позвонков L1-L4 у женщин в постменопаузальном возрасте. Следует отметить, что аналогичные связи были обнаружены и большинстве других выполненных к настоящему времени исследований [Mohammadi et al., 2014].

Вместе с тем, как показывает анализ литературных источников, в отдельных работах связи полиморфизма BsmI (rs1544410) гена VDR с минеральной плотностью костной ткани установлено не было [González-Mercado et al., 2013; Horst-Sikorska et al., 2013; Moran et al., 2015]. Данная противоречивость полученных в различных странах и регионах мира результатов может быть связана с различиями в расовой и этнической принадлежности обследованных лиц, небольшим в ряде случаев размером выборки. Несомненно, роль полиморфизма BsmI гена VDR в костной патологии может быть нивелирована действием других генетических систем, ведь остеопороз является полигенным заболеванием [Ugano, Inoue, 2014; Майлян, 2015а, б]. Помимо взаимодействия между собой различных генов, на конечный результат исследований могли оказать влияние и другие не всегда учитываемые факторы, к которым относят особенности образа жизни, экологические условия проживания и работы, степень ультрафиолетового облучения и т. д. Кроме того, учитывая то, что исследованный локус гена VDR может быть подвержен селективному отбору, на выводы проведенных исследований могла повлиять и несопоставимость в отдельных работах обследованных женщин по длительности постменопаузы.

В связи с вышеизложенным, все 483 женщины для дальнейшего анализа были распределены в 4 подгруппы – с длительностью постменопаузы до 5 лет, 6–10 лет, 11–15 лет и более 15 лет.

Статистическая обработка результатов показала, что в подгруппе женщин с длительностью постменопаузы до 5 лет также были обнаружены статистически значимые различия в распределении как генотипов (P=0.036), так и аллелей (P=0.023) полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR (табл.3). Среди женщин с остеопорозом и остеопенией на уровне поясничных позвонков L1-L4 реже, чем у здоровых лиц, встречался генотип AA (P=0.045). Больные с остеопорозом характеризовались повышенной частотой регистрации генотипа GG по сравнению со всеми остальными женщинами (P=0.047) и со здоровыми (P=0.030). Кроме того, наличие остеопороза у обследованных сочеталось со снижением выявляемости аллеля A (OR=0.47, 95% CI 0.26-0.85, P=0.018) и увеличением аллеля G (OR=2.15, 95% CI 1.18-3.93, P=0.018).

Таблица 3
Table. 3

Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR у женщин с длительностью постменопаузы до 5 лет в зависимости от результатов денситометрии на уровне поясничных позвонков L1-L4
Frequency of occurrence of genotypes and alleles of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism in women with menopause duration up to 5 years depending on results of densitometry at the L1-L4 lumbar vertebrae level

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей среди женщин с длительностью постменопаузы до 5 лет:				P (χ^2)	P между группами (OR, 95% CI):
	группы 1 (остеопороз, n=17)	группы 2 (остеопения, n=38)	группы 3 (здоровые, n=52)	общей группы, n=107		
AA, n (%)	1 (5.88)	1 (2.63)	9 (17.31)	11 (10.28)	0.036 (10.27)	(1+2)-3: 0.045 (0.18, 0.04-0.88)
AG, n (%)	3 (17.65)	17 (44.74)	21 (40.38)	41 (38.32)		-
GG, n (%)	13 (76.47)	20 (52.63)	22 (42.31)	55 (51.40)	0.023 (7.53)	1-3: 0.030 (4.43, 1.27-15.44) 1-(2+3): 0.047 (3.71, 1.13-12.27)
A, n (%)	5 (14.71)	19 (25.00)	39 (37.50)	63 (29.44)		(1+2)-3: 0.018 (0.47, 0.26-0.85)
G, n (%)	29 (85.29)	57 (75.00)	65 (62.50)	151 (70.56)	(1+2)-3: 0.018 (2.15, 1.18-3.93)	

В отличие от женщин с длительностью постменопаузы до 5 лет в группе лиц, которые имели последнюю менструацию 6–10 лет назад (табл. 4), зависимости между частотой генотипов и аллелей изученного полиморфизма и показателями денситометрии поясничных позвонков L1-L4 установлено не было ($P>0.050$).

Аналогичные результаты были получены и в группе женщин с длительностью постменопаузы 11–15 лет (табл.5). Однако необходимо отметить, что все-таки была установлена близкая к достоверности тенденция ($P=0.081$) к различиям в распределении генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR между изученными тремя группами женщин (с остеопорозом, остеопенией и здоровые). При этом среди больных с остеопорозом достоверно реже встречался генотип AG как по сравнению со всеми остальными женщинами (OR 0.33, 95% CI 0.14-0.78, $P=0.019$), так и теми из них, которые имели остеопению (OR 0.32, 95% CI 0.12-0.84, $P=0.038$). В противоположность этому в группе лиц с остеопорозом отмечалась тенденция к повышенному накоплению генотипа GG ($P=0.092$).

Таблица 4
Table. 4

Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR у женщин с длительностью постменопаузы от 6 до 10 лет в зависимости от результатов денситометрии на уровне поясничных позвонков L1-L4
Frequency of occurrence of genotypes and alleles of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism in women with menopause duration 6-10 years depending on results of densitometry at the L1-L4 lumbar vertebrae level

Генотипы и аллели	Распределение генотипов и аллелей среди женщин с длительностью постменопаузы от 6 до 10 лет:				P (χ^2)	P между группами (OR, 95% CI):
	группы 1 (остеопороз, n=26)	группы 2 (остеопения, n=36)	группы 3 (здоровые, n=48)	в общей группе, n=110		
AA, n (%)	2 (7.69)	3 (8.33)	7 (14.59)	12 (10.91)	0.487 (3.44)	-
AG, n (%)	7 (26.92)	16 (44.45)	16 (33.33)	39 (35.45)		-
GG, n (%)	17 (65.39)	17 (47.22)	25 (52.08)	59 (53.64)	0.392 (1.88)	-
A, n (%)	11 (21.15)	22 (30.56)	30 (31.25)	63 (28.64)		-
G, n (%)	41 (78.85)	50 (69.44)	66 (68.75)	157 (71.36)	-	



Таблица 5
Table 5

Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR у женщин с длительностью постменопаузы от 11 до 15 лет в зависимости от результатов денситометрии на уровне поясничных позвонков L1-L4
Frequency of occurrence of genotypes and alleles of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism in women with menopause duration 11-15 years depending on results of densitometry at the L1-L4 lumbar vertebrae level

Генотипы и аллели	Распределение генотипов и аллелей среди женщин с длительностью постменопаузы от 11 до 15 лет:				P (χ^2)	P между группами (OR, 95% CI):
	группы 1 (остеопороз, n=40)	группы 2 (остеопения, n=33)	группы 3 (здоровые, n=27)	общей группы, n=100		
AA, n (%)	8 (20.00)	6 (18.18)	2 (7.41)	16 (16.00)	0.081 (8.30)	-
AG, n (%)	11 (27.50)	18 (54.55)	14 (51.85)	43 (43.00)		1-2: 0.038 (0.32, 0.12-0.84) 1-(2+3): 0.019 (0.33, 0.14-0.78)
GG, n (%)	21 (52.50)	9 (27.27)	11 (40.74)	41 (41.00)		1-(2+3): 0.092
A, n (%)	27 (33.75)	30 (45.45)	18 (33.33)	75 (37.50)	0.264 (2.66)	-
G, n (%)	53 (66.25)	36 (54.55)	36 (66.67)	125 (62.50)		-

Длительность постменопаузы более 15 лет сочеталась у женщин с достоверными ассоциациями между показателями плотности поясничных позвонков L1-L4 и генотипами (P=0.002), аллелями (P=0.005) полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR (табл.6). В группе обследованных лиц с остеопенией чаще, чем среди остальных регистрировался генотип AA (OR=3.34, 95% CI 1.37-8.11, P=0.013) и реже – генотип GG (OR=0.18, 95% CI 0.06-0.54, P=0.002). Ассоциацию с остеопенией обнаруживали и аллели. Для аллеля А была установлена повышенная, а для аллеля G – пониженная частота в группе женщин с остеопенией как по сравнению со всеми остальными (P=0.002), так и по отдельности – со здоровыми лицами (P=0.008) и больными, имеющими остеопороз (P=0.011).

Таблица 6
Table. 6

Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR у женщин с длительностью постменопаузы более 15 лет в зависимости от результатов денситометрии на уровне поясничных позвонков L1-L4
Frequency of occurrence of genotypes and alleles of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism in women with menopause duration >15 years depending on results of densitometry at the L1-L4 lumbar vertebrae level

Генотипы и аллели	Распределение генотипов и аллелей среди женщин с длительностью постменопаузы более 15 лет:				P (χ^2)	P между группами (OR, 95% CI):
	группы 1 (остеопороз, n=42)	группы 2 (остеопения, n=65)	группы 3 (здоровые, n=59)	общей группы, n=166		
AA, n (%)	2 (4.76)	16 (24.62)	7 (11.87)	25 (15.06)	0.002 (17.28)	2-(1+3): 0.013 (3.34, 1.38-8.11)
AG, n (%)	30 (71.43)	45 (69.23)	35 (59.32)	110 (66.27)		-
GG, n (%)	10 (23.81)	4 (6.15)	17 (28.81)	31 (18.67)		2-(1+3): 0.002 (0.18, 0.06-0.54)
A, n (%)	34 (40.48)	77 (59.23)	49 (41.53)	160 (48.19)	0.005 (10.45)	2-1: 0.011 (2.14, 1.22-3.74) 2-3: 0.008 (2.05, 1.23-3.39) 2-(1+3): 0.002 (2.08, 1.33-3.26)
G, n (%)	50 (59.52)	53 (40.77)	69 (58.47)	172 (51.81)		2-1: 0.011 (0.47, 0.27-0.82) 2-3: 0.008 (0.49, 0.29-0.81) 2-(1+3): 0.002 (0.48, 0.31-0.75)



Заключение

Таким образом, результаты выполненного исследования демонстрируют соответствие частоты регистрации генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR у обследованных женщин закону Hardy-Weinberg как в общей группе ($P=0.50$), так и в большинстве выделенных подгрупп с различной длительностью постменопаузы ($P>0.05$). Отклонение от равновесного распределения обнаружено только среди женщин с длительностью постменопаузы более 15 лет ($P<0.001$). При анализе частот аллелей у женщин в зависимости от длительности постменопаузального периода (до 5 лет, 5–10 лет, 11–15 лет и более 15 лет) установлена поступательная динамика снижения регистрации аллеля А и повышения аллеля G как в группе женщин с остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 ($P=0.015$), так и среди лиц, имеющих остеопению ($P<0.001$).

Установлены существенные различия в распределении генотипов ($P=0.014$) и аллелей ($P=0.009$) в группах здоровых, больных остеопорозом и остеопенией женщин. При этом остеопороз ассоциируется с наличием генотипа GG ($P=0.009$) и аллеля G ($P=0.016$). Вышеуказанные различия в распределении генотипов и аллелей в зависимости от результатов денситометрии на уровне поясничных позвонков L1-L4 не были установлены в подгруппах женщин с длительностью постменопаузального периода 6–10 и 11–15 лет ($P>0.05$).

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

Список литературы References

1. Майлян Э.А. 2015. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути. Остеопороз и остеопатии, 2: 15–19.
1. Majljan Je.A. 2015. Mul'tifaktornost' jetiopatogeneza osteoporoz a i rol' genov kanonicheskogo WNT-signal'nogo puti [Multifactorial nature of osteoporosis etiopathogenesis and role of canonic of WNT-signaling pathway genes]. Osteoporoz i osteopatii, 2: 15–19. (in Russian)
2. Майлян Э.А. 2015. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. Проблемы остеологии, 18 (2): 3–11.
2. Majljan Je.A. 2015. Sovremennye predstavlenija ob jetiologii i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoz a [The modern ideas about the post-menopausal osteoporosis etiology and pathogenesis]. Problemy osteologii, 18 (2): 3–11. (in Russian)
3. Майлян Э.А., Резниченко Н.А. 2016. Генетические полиморфизмы генов, участвующих в метаболизме витамина D, и риск развития инфекций. Вестник Башкирского государственного медицинского университета, 5: 62–73.
3. Majljan Je.A., Reznichenko N.A. 2016. Geneticheskie polimorfizmy genov, uchastvujushhih v metabolizme vitamina D, i risk razvitija infekcij [Genetic polymorphisms of genes participating in the vitamin D metabolism and risk of infection diseases development]. Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta, 5: 62–73. (in Russian)
4. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. 2014. Основные экстраскелетные эффекты витамина D. Проблемы остеологии, 17 (3): 22–28.
4. Povoroznjuk V.V., Reznichenko N.A., Majljan Je.A. 2014. Osnovnye jekstraskeljetnye jefekty vitamina D [Main extraskeletal effects of vitamin D] / Problemy osteologii, 17 (3): 22–28. (in Russian)
5. Поворознюк В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В., Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. 2015. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2: 6–14.
5. Povoroznjuk V.V., Snezhickij V.A., Jankovskaja L.V., Majljan Je.A., Reznichenko N.A., Majljan D.Je. 2015. Znachenie vitamina D v patogeneze serdechno-sosudistyh zabolevanij [Extraskeletal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta, 2: 6–14. (in Russian)
6. Bikle D.D. 2012. Vitamin D and bone. Current Osteoporosis Reports, 10 (2): 151–159.
7. Dobnig H., Pilz S., Schrnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B., Kinkeldei J., Boehm B.O., Wehrauch G., Maerz W. 2008. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. Archives of Internal Medicine, 168 (12): 1340–1349.
8. Fleet J.C., Schoch R.D. 2010. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 47 (4): 181–195.
9. Ginde A.A., Scragg R., Schwartz R.S., Camargo C.A. 2009. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. Journal of the American Geriatrics Society, 57 (9): 1595–1603.

10. González-Mercado A., Sánchez-López J.Y., Regla-Nava J.A., Gámez-Nava J.I., González-López L., Duran-Gonzalez J., Celis A., Perea-Díaz F.J., Salazar-Páramo M., Ibarra B. 2013. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women. *Genetics and molecular research*, 12 (3): 2755–2763.
11. Heine G., Hoefler N., Franke A., Nöthling U., Schumann R.R., Hamann L., Worm M. 2013. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *British Journal of Dermatology*, 168 (4): 855–858.
12. Horst-Sikorska W., Dytfeld J., Wawrzyniak A., Marcinkowska M., Michalak M., Franek E., Napiórkowska L., Drwęska N., Słomski R. 2013. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Molecular Biology Reports*, 40 (1): 383–390.
13. Jia F., Sun R.F., Li Q.H., Wang D.X., Zha F., Li J.M., Pu Q., Zhang Z.Z., Jin Y., Liu B.L., Xiong Y. 2013. Vitamin D Receptor BsmI Polymorphism and Osteoporosis Risk: A Meta-Analysis from 26 Studies. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 17 (1): 30–34.
14. Kitahara S., Isojima T., Takaki M., Numakura C., Hayasaka K., Igarashi T. 2012. Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children. *Endocrine Journal*, 59 (11): 1007–1014.
15. Li Y., Xi B., Li K., Wang C. 2012. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women. *Molecular Biology Reports*, 39 (5): 5709–5717.
16. Mo X.B., Lu X., Zhang Y.H., Zhang Z.L., Deng F.Y., Lei S.F. 2015. Gene-based association analysis identified novel genes associated with bone mineral density. *PLoS One*, 10 (3): e0121811. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374695/> (Accessed 26 March 2015)
17. Mohammadi Z., Fayyazbakhsh F., Ebrahimi M., Amoli M.M., Khashayar P., Dini M., Zadeh R.N., Keshtkar A., Barikani H.R. 2014. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI and BsmI) and osteoporosis: a systematic review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 13: 98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215021/> (Accessed 17 October 2014)
18. Moran J.M., Pedrera-Canal M., Rodriguez-Velasco F.J., Vera V., Lavado-Garcia J.M., Fernandez P., Pedrera-Zamorano J.D. 2015. Lack of association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with bone mineral density in Spanish postmenopausal women. *PeerJ*, 3: e953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4493697/> (Accessed 2 July 2015)
19. Pilz S., Dobnig H., Nijpels G., Heine R.J., Stehouwer C.D., Snijder M.B., van Dam R.M., Dekker J.M. 2009. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clinical endocrinology (Oxford)*, 71 (5): 666–672.
20. Qin G., Dong Z., Zeng P., Liu M., Liao X. 2012. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Molecular Biology Reports*, 40 (1): 497–506.
21. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. 2009. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *American Journal of Epidemiology*, 169 (4): 505–514.
22. Schöttker B., Haug U., Schomburg L., Köhrle J., Perna L., Müller H., Holleczek B., Brenner H. 2013. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 97 (4): 782–793.
23. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., Pols H.A., Van Leeuwen J.P. 2004. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, 338 (2): 143–156.
24. Urano T., Inoue S. 2014. Genetics of osteoporosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 452 (2): 287–293.
25. Wang W., Ingles S.A., Torres-Mejia G., Stern M.C., Stanczyk F.Z., Schwartz G.G., Nelson D.O., Fejerman L., Wolff R.K., Slattery M.L., John E.M. 2014. Genetic variants and non-genetic factors predict circulating vitamin D levels in Hispanic and non-Hispanic White women: the Breast Cancer Health Disparities Study. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*, 5 (1): 31–46.
26. Xu Y., He B., Pan Y., Deng Q., Sun H., Li R., Gao T., Song G., Wang S. 2014. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Tumor Biology*, 35 (5): 4153–4169.
27. Zhao B., Zhang W., Du S., Zhou Z. 2016. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women. *Archives of Medical Science*, 12 (1): 25–30.