

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 16, №1

2017



УДК 618.173:616.71-007.234]+615.356:575

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА -1997 С>А ГЕНА COL1A1 В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОЗА РАЗЛИЧНЫХ УЧАСТКОВ СКЕЛЕТА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

© Майлян Э.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецкая Народная Республика, 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Резюме: целью исследования явилось изучение роли полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 в развитии остеопороза в различных участках скелета у женщин в постменопаузальном возрасте. Обследование 483 женщин в постменопаузу включало выполнение денситометрии методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и детекцию полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 методом ПЦР. Установлено, что предиктором постменопаузального остеопороза в зоне проксимальных отделов правого и левого бедра, а также шеек правой и левой бедренных костей является аллель А ($p < 0,05$), а защитным эффектом обладают аллель С и генотип СС ($p < 0,05$). Роль полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 в развитии остеопороза в области поясничных позвонков L1-L4 и дистального отдела предплечья не установлена ($p > 0,05$). Полученные данные целесообразно использовать при выявлении предрасположенности к остеопорозу и индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ген COL1A1, полиморфизм, остеопороз, женщины, постменопауза

ROLE OF COL1A1 GENE -1997 C>A POLYMORPHISM IN OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT IN SKELETON VARIOUS SITES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Maylyan E.A.

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

Summary: the aim of the study was to assess the role of COL1A1 gene -1997 C>A polymorphism in osteoporosis development in skeleton various sites in postmenopausal women. Examination of 483 postmenopausal women included densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry method and COL1A1 gene -1997 C>A polymorphism detection by PCR method. It was established that A allele was a predictor of postmenopausal osteoporosis in the zone of both femoral proximal departments and also both femoral necks ($p < 0.05$), but C allele and CC genotype had a protective effect ($p < 0.05$). The role of -1997 C>A polymorphism of COL1A1 gene in the development of osteoporosis in L1-L4 lumbar vertebrae and forearm distal department was not established ($p > 0.05$). The obtained data can be useful for the detection of predisposition to osteoporosis and treatment-and-prophylactic activities individualization.

Key words: COL1A1 gene, polymorphism, osteoporosis, women, postmenopause

Введение

Остеопороз представляет собой широко распространенное системное заболевание скелета, которое характеризуется увеличением хрупкости костей и повышением риска переломов [13]. В наибольшей степени заболеванию подвержены женщины в постменопаузальном возрасте. Исходя из статистических данных, 30% женщин могут пострадать от остеопороза в течение своей жизни. Чаще всего результатом заболевания являются переломы бедра и позвоночника, которые нередко приводят к инвалидизации и смертности женщин и ложатся огромным бременем на общественное здравоохранение и семью [5, 13].

Высокая медицинская и социально-экономическая значимость патологии требуют разработки критериев раннего выявления лиц, подверженных риску заболевания или уже имеющих начальные проявления патологии костной ткани, а также индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий с целью повышения их эффективности. Изучение предикторов остеопороза позволило установить влияние на развитие заболевания таких факторов как раса, пол, возраст, телосложение, дефицит кальция и витамина D, алкоголь, курение, недостаточность физической нагрузки и др. [2, 13, 15]. Кроме того, необходимо отметить, что риск формирования остеопоротических изменений костной ткани на 60-80% определяется генетическими факторами [15]. Учитывая важность генетической составляющей в этиопатогенезе остеопороза, оценка индивидуального риска формирования патологии и возникновения переломов в настоящее время

может базироваться не только на обычных клинических признаках, но и на результатах молекулярно-генетических исследований [5].

Благодаря многочисленным исследованиям установлен ряд генов-кандидатов остеопороза, среди которых определенный интерес вызывает ген COL1A1, участвующий в синтезе коллагена. Коллаген является наиболее распространенным компонентом скелета и составляет около 80% от общего количества белков костной ткани [13]. Результатом мутаций гена COL1A1 может быть изменение свойств и относительного количества коллагена в костной матрице, что может сопровождаться нарушением механических свойств кости и повышением риска переломов.

О возможном влиянии на минеральную плотность костной ткани полиморфизма -1997 (rs1107946) в промоторной области гена COL1A1 было указано еще в 2002 г. [7]. Однако, последующие исследования вышеуказанного полиморфизма, выполненные в различных популяциях, показали противоречивые результаты о его влиянии на остеопоротические изменения у женщин в постменопаузальный период, в том числе в различных участках скелета [6, 8, 9, 12-14]. В странах СНГ внимание данной проблеме уделено недостаточно, а в имеющихся единичных публикациях [1, 4] также получены не согласующиеся между собой выводы. Кроме того, комплексных исследований, посвященных изучению связи полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 с риском развития остеопороза и остеопении в различных участках скелета, в том числе по данным центральной и периферической остеоденситометрии, у женщин в постменопаузальном возрасте, не выполнялось.

Цель исследования – изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 с развитием остеопороза в зоне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей и дистального отдела предплечья недоминантной руки у женщин в постменопаузальном возрасте.

Методика

При выполнении работы было обследовано 483 женщины в возрасте от 38 до 87 лет ($61,0 \pm 0,50$ лет). Все женщины находились в постменопаузе, максимальная длительность которой составила 40 лет ($12,0 \pm 0,49$ лет). Критериями исключения при отборе женщин на обследование являлись прием заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, глюкокортикостероидных препаратов. Также исключались пациенты с наличием овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний.

Выделение ДНК из лейкоцитов крови и детекцию полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 осуществляли с помощью соответствующих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ) методом ПЦР в режиме реального времени. Учет реакции производился на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

Денситометрия костной ткани осуществлялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Использовались денситометры «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США). Исследование выполнялось в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($n=483$), проксимальных отделов левой ($n=480$) и правой ($n=303$) бедренных костей, шейки левого ($n=384$) и правого ($n=303$) бедра, а также дистального отдела костей предплечья недоминантной руки ($n=96$). По каждой зоне выполнения остеоденситометрии всех женщины делили на 3 группы, исходя из значений T-критерия – с остеопорозом, с остеопенией и здоровые. Нормальными считались показатели T-критерия до -1 стандартных отклонений от пиковой костной массы. Более низкие значения T-критерия соответствовали остеопении (ниже -1 до -2,5 стандартных отклонений) и остеопорозу (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программ «MedStat» и «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft, Inc.). Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей между группами оценивалась при помощи χ^2 (таблицы сопряженности $k \times m$) и методом углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Соответствие распределения данных закону Hardy-Weinberg [10] оценивали с помощью критерия χ^2 . Степень ассоциации генотипа и аллелей с остеопорозом рассчитывали по величине отношения шансов (ОШ) с учетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Проведенные исследования показали, что в общей группе обследованных женщин распределение генотипов полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 соответствовало закону Hardy-Weinberg (табл. 1). При этом частота аллеля С вышеуказанного полиморфизма составила 0,840, а аллеля А – 0,160.

Таблица 1. Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 у обследованных женщин (n=483) в постменопаузальном возрасте

| Генотипы полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 | Установленные частоты | | Ожидаемые частоты | | χ^2 | P |
|--|-----------------------|------|-------------------|------|----------|------|
| | абс | % | абс | % | | |
| CC | 338 | 70,0 | 340,4 | 70,5 | 0,68 | 0,41 |
| CA | 135 | 27,9 | 130,1 | 26,9 | | |
| AA | 10 | 2,1 | 12,5 | 2,6 | | |

В табл. 2 представлены данные молекулярно-генетических исследований женщин в зависимости от результатов остеоденситометрии поясничных позвонков L1-L4 и дистального отдела предплечья. Выполненный анализ показал, что показатели частоты встречаемости генотипов CC, CA и AA, а также аллелей С и А полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 существенно не различались в группах здоровых лиц и пациентов с остеопенией и остеопорозом (P>0,05) в вышеуказанных зонах денситометрии.

Таблица 2. Частота генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 и дистального отдела предплечья

| Генотипы и аллели | Частота генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 среди женщин: | | | | | | P (χ^2) |
|--|--|------|---------------|------|----------|------|-------------------|
| | с остеопорозом | | с остеопенией | | здоровых | | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | |
| на уровне поясничных позвонков L1-L4 (n=483) | | | | | | | |
| CC | 91 | 72,8 | 117 | 68,0 | 130 | 69,9 | 0,51 (3,27) |
| CA | 32 | 25,6 | 49 | 28,5 | 54 | 29,0 | |
| AA | 2 | 1,6 | 6 | 3,5 | 2 | 1,1 | |
| C | 214 | 85,6 | 283 | 82,3 | 314 | 84,4 | 0,53 (1,29) |
| A | 36 | 14,4 | 61 | 17,7 | 58 | 15,6 | |
| на уровне дистального отдела предплечья (n=96) | | | | | | | |
| CC | 24 | 75,0 | 29 | 76,3 | 24 | 92,3 | 0,19 (3,31) |
| CA | 8 | 25,0 | 9 | 23,7 | 2 | 7,7 | |
| AA | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |
| C | 56 | 87,5 | 67 | 88,2 | 50 | 96,2 | 0,23 (2,94) |
| A | 8 | 12,5 | 9 | 11,8 | 2 | 3,8 | |

Изучение влияния полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 на остеопоротические изменения кости в зоне всего проксимального отдела левого бедра показало наличие неравномерного распределения как генотипов (p=0,002), так и аллелей (p<0,001) в исследуемых группах женщин (табл. 3). Больные с остеопорозом характеризовались сниженной частотой регистрации генотипа CC и повышенной – генотипа CA по сравнению с контрольной группой (ОШ=0,32, 95% ДИ: 0,16-0,61, p=0,001 и ОШ=2,55, 95% ДИ: 1,32-4,93, p=0,011 соответственно) и с женщинами, имеющими остеопению (ОШ=0,32, 95% ДИ: 0,16-0,62, p=0,002 и ОШ=2,68, 95% ДИ: 1,37-5,27, p=0,009 соответственно). Наряду с этим, наличие остеопороза на уровне всего проксимального отдела левого бедра в отличие от остеопении и здорового состояния костной ткани сочеталось с более редким выявлением аллеля С (ОШ=0,39, 95% ДИ: 0,23-0,67, p=0,002 и ОШ=0,38, 95% ДИ: 0,23-0,64, p=0,001 соответственно) и увеличенной регистрацией аллеля А (ОШ=2,56, 95% ДИ: 1,50-4,35, p=0,002 и ОШ=2,63, 95% ДИ: 1,57-4,42, p=0,001 соответственно).

Следует отметить, что аналогичной направленности связи генотипов (p=0,012) и аллелей (p=0,007) полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 были установлены с остеопоротическими изменениями и в зоне шейки левого бедра (табл. 3). При сравнении с контрольной группой у женщин с остеопорозом шейки левого бедра реже выявлялся генотип CC (ОШ=0,39, 95% ДИ: 0,19-0,79, p=0,017) и аллель С (ОШ=0,41, 95% ДИ: 0,23-0,73, p=0,006), и, наоборот, значительно чаще – аллель А (ОШ=2,46, 95% ДИ: 1,38-4,39, p=0,006). Кроме того, в группе пациентов с остеопорозом шейки левого бедра по сравнению со всеми остальными женщинами была установлена несколько не достигающая достоверности тенденция (p=0,064) к повышенному накоплению генотипа AA.

Результаты денситометрии всего проксимального отдела правого бедра также имели ассоциации с генотипами ($p=0,021$) и аллелями ($p=0,005$) полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 (табл. 4).

Таблица 3. Частота генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне всего проксимального отдела левого бедра и шейки левого бедра

| Генотипы и аллели | Частота генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 среди женщин: | | | | | | P (χ^2) |
|--|--|------|---------------|------|----------|------|------------------|
| | с остеопорозом | | с остеопенией | | здоровых | | |
| | abc | % | abc | % | abc | % | |
| на уровне всего проксимального отдела левого бедра (n=480) | | | | | | | |
| CC | 20 | 45,5 | 140 | 72,5 | 176 | 72,4 | 0,002 (16,6) |
| CA | 21 | 47,7 | 49 | 25,4 | 64 | 26,4 | |
| AA | 3 | 6,8 | 4 | 2,1 | 3 | 1,2 | |
| C | 61 | 69,3 | 329 | 85,2 | 416 | 85,6 | <0,001 (15,4) |
| A | 27 | 30,7 | 57 | 14,8 | 70 | 14,4 | |
| на уровне шейки левого бедра (n=384) | | | | | | | |
| CC | 22 | 51,2 | 140 | 67,3 | 97 | 72,9 | 0,012 (12,9) |
| CA | 17 | 39,5 | 64 | 30,8 | 34 | 25,6 | |
| AA | 4 | 9,3 | 4 | 1,9 | 2 | 1,5 | |
| C | 61 | 70,9 | 344 | 82,7 | 228 | 85,7 | 0,007 (9,85) |
| A | 25 | 29,1 | 72 | 17,3 | 38 | 14,3 | |

Установлено, что генотип CC у больных с остеопорозом имел более низкую частоту регистрации, чем среди здоровых лиц (ОШ=0,25, 95% ДИ: 0,09-0,67, $p=0,011$) и пациентов с остеопенией (ОШ=0,30, 95% ДИ: 0,11-0,82, $p=0,033$). Генотип же CA имел близкую к статистической значимости тенденцию ($p=0,072$) к повышенной частоте в группе больных остеопорозом по сравнению с контрольными данными. Кроме того, наличие остеопороза по сравнению с остеопенией и нормальными данными денситометрии всего проксимального отдела правого бедра ассоциировалось с более низкой частотой выявления аллеля C (ОШ=0,40, 95% ДИ: 0,19-0,83, $p=0,034$ и ОШ=0,31, 95% ДИ: 0,15-0,65, $p=0,007$ соответственно) и повышенной – аллеля A (ОШ=2,49, 95% ДИ: 1,20-5,16, $p=0,034$ и ОШ=3,18, 95% ДИ: 1,54-6,59, $p=0,007$ соответственно).

Таблица 4. Частота генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне всего проксимального отдела правого бедра и шейки правого бедра

| Генотипы и аллели | Частота генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 среди женщин: | | | | | | P (χ^2) |
|---|--|------|---------------|------|----------|------|------------------|
| | с остеопорозом | | с остеопенией | | здоровых | | |
| | abc | % | abc | % | abc | % | |
| на уровне всего проксимального отдела правого бедра (n=303) | | | | | | | |
| CC | 7 | 36,9 | 85 | 65,9 | 109 | 70,3 | 0,021 (11,6) |
| CA | 10 | 52,6 | 39 | 30,2 | 44 | 28,4 | |
| AA | 2 | 10,5 | 5 | 3,9 | 2 | 1,3 | |
| C | 24 | 63,2 | 209 | 81,0 | 262 | 84,5 | 0,005 (10,5) |
| A | 14 | 36,8 | 49 | 19,0 | 48 | 15,5 | |
| на уровне шейки правого бедра (n=303) | | | | | | | |
| CC | 15 | 36,6 | 110 | 71,9 | 76 | 69,7 | <0,001 (26,6) |
| CA | 21 | 51,2 | 41 | 26,8 | 31 | 28,5 | |
| AA | 5 | 12,2 | 2 | 1,3 | 2 | 1,8 | |
| C | 51 | 62,2 | 261 | 85,3 | 183 | 83,9 | <0,001 (24,2) |
| A | 31 | 37,8 | 45 | 14,7 | 35 | 16,1 | |

Установленная неравномерность распределения ($p<0,001$) маркеров изученного полиморфизма у женщин в зависимости от состояния костной ткани шейки правого бедра (табл. 4) также была обусловлена особенностями генетического профиля женщин, имеющих остеопороз. Среди больных остеопорозом шейки правого бедра было снижено количество носителей генотипа CC как по сравнению со здоровыми (ОШ=0,25, 95% ДИ: 0,12-0,53, $p<0,001$), так и с лицами, имеющими остеопению (ОШ=0,23, 95% ДИ: 0,11-0,47, $p<0,001$). Женщин с остеопорозом от здоровых лиц и пациентов с остеопенией отличала также повышенная частота регистрации генотипов CA (ОШ=2,64, 95% ДИ: 1,26-5,54, $p=0,019$ и ОШ=2,87, 95% ДИ: 1,41-5,83, $p=0,008$ соответственно) и AA (ОШ=7,43, 95% ДИ: 1,38-40,0, $p=0,044$ и ОШ=10,5, 95% ДИ: 1,96-56,2, $p=0,018$ соответственно). Кроме того, в группе больных остеопорозом в зоне шейки правого бедра по

сравнению со здоровыми и женщинами с признаками остеопении значительно реже ($p < 0,001$) обнаруживался аллель С (ОШ=0,32, 95% ДИ: 0,18-0,56 и ОШ=0,28, 95% ДИ: 0,16-0,49 соответственно) при существенно повышенной ($p < 0,001$) частоте аллеля А (ОШ=3,18, 95% ДИ: 1,79-5,65 и ОШ=3,53, 95% ДИ: 2,04-6,09 соответственно).

Обсуждение результатов исследования

Остеопороз по показателям социально-экономической и медицинской значимости является ведущей патологией костно-мышечной системы. Причем, подавляющее большинство случаев заболевания и связанных с ним случаев низкоэнергетических переломов приходится на женщин в постменопаузальный период. При изучении причин остеопороза, в том числе постменопаузального, все шире используют методы молекулярной генетики [3]. Результаты молекулярно-биологических исследований при остеопорозе позволяют не только открывать новые механизмы патогенеза заболевания костной системы, но и могут быть полезны для ранней диагностики патологии, своевременного назначения лечебно-профилактических мероприятий и повышения их эффективности. Одним из генов-кандидатов остеопороза является ген COL1A1. Предполагается, что его полиморфные варианты оказывают влияние на риск формирования остеопороза и могут быть одной из причин остеопоротических переломов.

Выполненные нами исследования демонстрируют неравномерность распределения генотипов и аллелей полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 в зависимости от наличия или отсутствия остеопоротических изменений у женщин постменопаузального возраста. Однако следует отметить, что ассоциации были установлены только лишь при изучении влияния генетических маркеров на патологию проксимальных отделов левого и правого бедра, в том числе шеек левой и правой бедренных костей. Причем, выявленные ассоциации генетического полиморфизма с остеопорозом имеют одну направленность как слева, так и справа. Защитным эффектом обладают аллель С и генотип СС, а предиктором остеопороза является аллель А. Генотип АА полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 также обнаружил связь с повышенным риском остеопороза шейки правого бедра и близкую к достоверности ассоциацию ($p=0,064$) с заболеванием шейки левого бедра. Необходимо отметить, что роли полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 в развитии остеопороза в области поясничных позвонков L1-L4 и дистального отдела предплечья выявлено не было.

Установленные нами данные согласуются с результатами других исследований, подтверждающих роль изученного генетического полиморфизма в формировании остеопороза бедренных костей [6, 8], а также с ранее сделанными выводами об отсутствии влияния полиморфизма -1997 гена COL1A1 на минеральную плотность поясничных позвонков [4, 9, 11, 13, 14]. Вместе с тем, следует указать, что в отдельных исследованиях все-таки были получены иные результаты. Так, L.Q. Zhang и соавт. (2014) не обнаружили ассоциацию полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 с показателями минеральной плотности всего проксимального отдела бедренной кости и шейки бедра женщин постменопаузального возраста в Китае. А ученые из Дании [8] в своей работе установили влияние вышеуказанного полиморфизма гена COL1A1 на развитие остеопоротических изменений в поясничных позвонках.

Возможно, имеющиеся разногласия результатов вышеуказанных работ, так же как и несоответствие в наших выводах о влиянии полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 на развитие остеопороза в различных участках скелета объясняется мультифакторностью этиопатогенеза постменопаузального остеопороза. Связь изученных полиморфных вариантов гена COL1A1 с костной патологией могла быть нивелирована действием других генетических систем или влиянием других факторов, к которым относятся особенности гормонального баланса и иммунного статуса женщин, образа жизни, экологические условия проживания и работы, степень ультрафиолетового облучения и т.д. Несовпадение результатов молекулярно-генетических исследований может быть обусловлено и небольшим количеством наблюдений. Это замечание можно отнести и к нашей работе в отношении исследования дистального отдела предплечья недоминантной руки. Периферическая денситометрия была выполнена всего лишь у 96 женщин.

Помимо вышеизложенного, одной из возможных причин полученного нами, так же как и другими исследователями, несоответствия относительно связей полиморфизма гена COL1A1 с остеопорозом в различных участках скелета (проксимальные отделы бедра и поясничные позвонки L1-L4) могут быть их структурно-морфологические особенности. В отличие от участков проксимального отдела бедра в поясничных позвонках преобладает губчатое вещество. Возможно, губчатое вещество в меньшей степени подвержено влиянию изученных вариантов гена COL1A1, чем компактное. Если это так, то именно эта особенность поясничных позвонков могла обусловить отсутствие достоверных ассоциаций остеопоротических их изменений с изученным генетическим фактором.

Заключение

Таким образом, при обследовании женщин в постменопаузальном возрасте установлено неравномерное распределение генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 среди здоровых лиц и пациентов с остеопенией и остеопорозом в проксимальных отделах левого ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно) и правого ($p=0,021$ и $p=0,005$ соответственно) бедра, в том числе шейек левой ($p=0,012$ и $p=0,007$ соответственно) и правой ($p<0,001$) бедренных костей. Защитным эффектом обладают аллель С и генотип СС, а предиктором постменопаузального остеопороза бедренных костей является аллель А ($p<0,05$). Генотип АА полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 имеет связь с повышенным риском остеопороза шейки правого бедра ($p=0,044$) и близкую к достоверности ассоциацию с аналогичной патологией шейки левого бедра ($p=0,064$). Роль полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в развитии остеопении и остеопороза в области поясничных позвонков L1-L4 и дистального отдела предплечья недоминантной руки не установлена ($p>0,05$). Полученные данные могут быть использованы для выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин в постменопаузу и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Зяблицев Д.С., Ларин О.С. Оцінка ризику розвитку постменопаузального остеопорозу: роль поліморфізмів rs1800012 і rs1107946 гена COL1A1 та rs731236 і rs11568820 гена VDR // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2015. – Т.5, №2. – С. 333-340.
2. Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути // *Остеопороз и остеопатии*. – 2015. – №2. – С. 15-19.
3. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин // *Медицинский вестник Юга России*. – 2016. – №1. – С. 33-40.
4. Хусаинова Р.И., Селезнева Л.И., Валиев Р.Р., Хуснутдинова Э.К. Изучение молекулярно-генетических основ развития постменопаузального остеопороза в Волго-Уральском регионе // *Медицинская генетика*. – 2009. – №5. – С. 12-19.
5. Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы остеопороза // *Биомика*. – 2014. – Т.6, №1. – С. 24-51.
6. Falcón-Ramírez E., Hidalgo-Bravo A., Barredo-Prieto B.A. et al. Association of the COL1A1 gene polymorphisms in Mexican postmenopausal women with fracture or with low bone mineral density at the hip // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2016. – V.28, N3. – P. 567-571.
7. Garcia-Giralt N., Nogués X., Enjuanes A. et al. Two new single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 upstream regulatory region and their relationship to bone mineral density // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2002. – V.17, N3. – P. 384-393.
8. Gonzalez-Bofill N., Husted L.B., Harslof T. et al. Effects of COL1A1 polymorphisms and haplotypes on perimenopausal bone mass, postmenopausal bone loss and fracture risk // *Osteoporosis International*. – 2011. – N22. – P. 1145-1156.
9. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H. et al. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women // *Ginekologia Polska*. – 2015. – V.86, N12. – P. 907-914.
10. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies // *American Journal of Epidemiology*. – 2009. – V.169, N4. – P. 505-514.
11. Rojano-Mejía D., Coral-Vázquez R.M., Espinosa L.C. et al. JAG1 and COL1A1 polymorphisms and haplotypes in relation to bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo Women // *Age (Dordrecht, Netherlands)*. – 2013. – V.35, N2. – P. 471-478.
12. Xie P., Liu B., Zhang L. et al. Association of COL1A1 polymorphisms with osteoporosis: a meta-analysis of clinical studies // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – V.8, N9. – P. 14764-14781.
13. Yu K.H., Tang J., Dai C.Q. et al. COL1A1 gene -1997G/T polymorphism and risk of osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis // *Genetics and molecular research*. – 2015. – V.14, N3. – P. 10991-10998.
14. Zhang L.Q., Liu H., Huang X.F. Relation of JAGGED 1 and collagen type 1 alpha 1 polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2014. – V.7, N10. – P. 7142-7147.
15. Zovkova I., Nemcikova P., Kuklik M. Polymorphisms Associated With Low Bone Mass and High Risk of Atraumatic Fracture // *Physiological Research*. – 2015. – V.64. – P. 621-631.

Информация об авторах

Майлян Эдуард Аветнакович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. E-mail: mea095@yandex.ru