

УДК 616.71-007.234-092:618.17-008.8+618.173



ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОСТЕОПОРОЗОМ И НАРУШЕНИЯ НЕЙРО-ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

Зяблицев Д.С.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. В обзоре показана роль некоторых генетических факторов в развитии гормональных нарушений при остеопорозе у женщин в период менопаузы.

Ключевые слова: остеопороз, полиморфизм генов, менопауза

Метаболические заболевания костей разделяют на три основные патологические состояния: остеопению, остеопороз (ОП) и паратиреоидную остеодистрофию (ОД). Общие признаки данных патологических процессов проявляются нарушением метаболизма, снижением плотности и прочности костной ткани [7]. Группа метаболических заболеваний кости объединяет болезни, характеризующиеся генерализованной костной патологией, в отличие от состояний, при которых наблюдаются локальные изменения кости [13]. ОД чаще всего проявляется остеопенией (Оп) и непосредственно ОП, крайняя степень которого проявляется остеопоротическими переломами [17]. ОП в настоящее время определяется, как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), ее микроархитектурными нарушениями, приводящими к повышению ломкости костей и риска переломов [11, 14].

Весьма высоким риском остеопоротических переломов обладают лица с МПКТ, равной или ниже 1 г/см^3 , что находит свое отражение в результатах многочисленных эпидемиологических исследований [26]. Этот уровень, который приблизительно соответствует 2-2,5 SD ниже среднего значения для молодых здоровых женщин, был рассмотрен в качестве порогового значения для определения ОП [16].

Повышение МПКТ, нельзя назвать единственным фактором, достоверно повышающим риск развития ОП. К другим факторам, обеспечивающим качество кости, относят сохранение трабекулярной и соединительной ткани, микроархитектонику костей, толщину кортикальной ткани [13]. Согласно клиническим рекомендациям ассоциации ревматологов России, одним из наилучших методов диагностики остеопороза и оценки риска переломов, считается двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия осевого скелета (DXA) [20]. К преимуществам этого исследования относят неинвазивность и вы-

сокую точность методики измерения плотности костной ткани, так как МПКТ оценивается по данным рентгеновской и ультразвуковой остеоденситометрии. Принцип работы основан на оценке уровня поглощения костным веществом рентгеновских лучей.

Существует также и ультразвуковая методика определения МПКТ, в принципе работы которой лежит измерение скорости распространения УЗ волны в костях и окружающих их тканях. Результаты представлены в виде Т- и Z-показателей, которые являются частью стандартного квадратического отклонения. Это позволяет учитывать вариабельность показателя МПКТ в популяции. Т-показатель, отражает количество фактической костной массы по сравнению с пиком таковой у молодого взрослого человека такого же пола. Нормой считается соответствие Т-критерия -1 SD ; от -1 до $-2,5$ – Оп, ниже $2,5$ свидетельствует о ОП. Z-критерий отражает количество костной массы конкретного человека по сравнению с популяционным значением, при равнозначных условиях [14].

Остеопороз (ОП) примерно с одинаковой частотой встречается во всех этнических группах и развивается у лиц обоих полов [29]. Однако у женщин в возрасте старше 45 лет риск развития ОП составляет около 45 %. У мужчин той же возрастной категории этот показатель достигает около 15 % [10]. Как показывает статистика ВОЗ, от ОП в мире страдает каждая третья женщина и каждый пятый мужчина в возрасте после 45-50 лет [15]. Соотношение частоты встречаемости остеопороза (ОП) у мужчин и женщин европеоидной расы составляет 1:5 [16], при этом необходимо обратить внимание на то, что уже в возрасте старше 50 лет 21 % женщин страдает ОП [28] В странах северной Америки такие грозные осложнения ОП, как переломы позвонков и трубчатых костей регистрируются у 8 женщин на 1 млн. населения [21], а в Японии у 10 [27]. Среди населения Бразилии 15 % женщин с ОП перенесли переломы костей разной степени выраженности [17].

Необходимо отметить, что в общей популяции женщин признаки ОП в разных регионах скелета наблюдаются в 2-16 % случаев [14]. По мнению [25], в постменопаузальном периоде остеопения (Оп) имеет место у 35 % обследованных женщин, а ОП – у 14 %. Спустя 4



года после прекращения менструаций ОП развивается у 20 % женщин, а ОП у 17 % [4]. У украинских женщин ОД в зависимости от скелетной локализации выявляется в 11–24 % случаев [14].

Проблема ОП усугубляется тем, что население Земли постепенно стареет. К примеру, в Европе в 2010 году лиц старше 60-летнего возраста было зарегистрировано больше, чем молодых в возрасте до 20 лет, а к 2020 году, эта группа будет составлять уже 25 % населения. В среднем до 40 % женщин постменопаузального периода переносят, по крайней мере, один остеопоротический перелом. В течение года после наиболее тяжелых переломов, например, шейки бедра, умирает каждый пятый больной, а из оставшихся в живых 50 % пациентов становятся инвалидами. В России эпидемиология остеопороза интенсивно изучается только последнее 6–7 лет [10]. Широкая распространённость, тяжесть исходов особенно при переломах шейки бедра и потеря способности к самообслуживанию определяют высокую социальную значимость данного заболевания [8].

По данным ВОЗ среди неинфекционных заболеваний остеопороз занимает четвёртое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета по значимости проблемы [12]. По результатам эпидемиологических исследований, проводимых во всех странах мира, следует, что патогенез ОП на 75–85 % зависит от генетической предрасположенности и лишь на 15–25 % обусловлен воздействием факторов окружающей среды [29]. Одной из специализированных форм соединительной ткани с чрезвычайно плотной структурой, являются кости. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в настоящее время определяется как наиболее значимый критерий при оценке риска остеопоротических переломов [7].

Как известно [3, 10], губчатая кость метаболически активней кортикальной: отношение ремоделирующих поверхностей в костной массе губчатой кости в 10 раз больше таковых в кортикальной кости. В остеопоротически изменённых телах позвонков вышеуказанное равновесие нарушается за счёт увеличения в 2 раза доли кортикального слоя кости. В тоже время, более значительное изменение МПКТ происходит, именно, в кортикальном слое. Таким образом, за счёт перераспределения слоёв изменения МПКТ губчатой кости не приводят к общему изменению данного показателя.

Костная прочность, кроме объёма костной ткани, определяется её архитектурой и средним значением степени минерализации костного матрикса (СМКМ) [17]. Процесс минерализации, состоящий из первичного отложения солей по фронту кальцификации, происходит в каждой структурной единице кости (остеоне). При ОП дополнительно активируется процесс очень медленного, но прогрессивного увеличения отложения солей — вторичная минерализация.

Значительный объём кости и, соответственно, роль выполнения основных функций принадлежит межклеточному матриксу, в частности остеобластам. Они распо-

лагаются на поверхности кости и выделяют матриксные пузырьки, содержащие Са и Р, продуцируют остеокальцин и цитокины, тем самым осуществляя белковый синтез и формирование коллагеновой сети [7].

Процессы ремоделирования костной ткани, межклеточного взаимодействия, синтез коллагена, минерализация и формирование кости зависят от неколлагеновых белков. В регуляции процесса кальцификации, помимо сиалопротеина основную роль играет основное вещество, состоящее из гликопротеинов и протеогликанов [16].

Также в процессе минерализации костной ткани принимает участие остеокальцин. Он представлен 50 аминокислотными остатками (3 из них связаны с Са), синтезируется остеобластами и регулируется кальцитриолом [17].

Таким образом, функция костного ремоделирования включает в себя поддержание механической прочности кости путём постепенного замещения старой кости новой, механически более прочной [23]. В поддержании минерального гомеостаза костной ткани вовлечено множество механизмов, которые создают единую систему, направленную на поддержание метаболизма кости.

К остеокластстимулирующим факторам, которые синтезируются в предшественниках остеобластов, относятся некоторые интерлейкины (IL-1, 3, 6, 11), TNF- α , M-CSF, GM-CSF, стволовые клеточные факторы, аннексин А1, простагландины группы Е, тогда как к остеокластингибирующим факторам относят TGF- β , интерлейкины (IL-4, 10, 13), интерферон, опсонин [13]. Приведенные регуляторы костного метаболизма оказывают как прямое действие на резорбцию и формирование костной ткани, так и опосредованное системой RANK/RANKL/OPG [3].

Половые стероидные гормоны по своему химическому строению и биологическим эффектам разделяются на две основные группы: эстрогены (эстрадиол 17-в, эстрон, эстриол) и гестогены (прогестерон). Среди них наиболее активным является эстрадиол, молекулярная масса 272,4 Д. Процесс секреции происходит под влиянием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в оболочке и гранулёзных клетках фолликулов, жёлтом теле яичников и, в меньшей степени, плацентой, надпочечниками, яичками [6]. Этот показатель рассматривается как основной параметр при наблюдении за индукцией овуляции и гиперстимуляции яичников [28].

К эффектам эстрогенов относится регуляция таких важных процессов, как обеспечение васкуляризации яичников, они оказывают трофическое, ростовое и дифференцирующее воздействие на матку, маточные трубы и влагалище [6]. Также они стимулируют рост груди и пролиферацию молочных протоков, вызывают оволосение лобка и подмышечных впадин, обуславливают распределение подкожного жира по женскому типу. Формирование сексуального поведения и половых рефлексов, обусловлено воздействием эстрогенов на ЦНС. Действие эстрогенов на костную ткань, заключается в нормальной минерализации костей и закрытия эпифизов, посредством участия в



процессах метаболизма Са, образования костного протеина, связывающего свободный Са [13].

Такой половой стероид, как тестостерон, влияющий на задержку фосфора, калия, натрия и хлоридов у женщин в постменопаузе снижается [6]. Снижается его способность к активации анаболических процессов в костной ткани, что приводит к нарушению формирования костной ткани [7]. В проспективном Роттердамском исследовании [28], длительностью более 6 лет, проанализирована связь между уровнем эндогенных половых гормонов и риском вертебральных переломов. Уровень эстрадиола у женщин с установленными деформациями тел позвонков и без таковых составил, соответственно, $20,5 \pm 3,0$ пмоль/л и $23,0 \pm 1,5$ пмоль/л.

Современные методы исследования пациентов, такие как денситометрия, анализ биохимических маркеров метаболизма кости, хотя и точны и высокоинформативны, но, к сожалению, позволяют лишь констатировать сам факт заболевания и занимают много времени – до нескольких месяцев [1]. В последнее время появляется всё больше данных о значительном влиянии генетического компонента на развитие ОП [3]. Выделен ряд генов, определение полиморфизма которых достаточно для оценки восприимчивости конкретного человека к ОП. Перспективой этого направления молекулярно-генетического тестирования является обеспечение новых путей усовершенствования комплексного лечения и профилактики ОП [12].

По мнению ученых-генетиков, ОП является классическим мультифакториальным заболеванием, генетическая составляющая которого формируется за счет взаимодействия многих генов [24]. В детерминации ОП участвуют большое количество различных факторов, каждый из которых обладает относительно слабым и сопоставимым с другими эффектами, что подтверждает теорию о мультифакториальности патогенеза ОП. Мультифакториальные болезни (сахарный диабет, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, эндометриоз, некоторые психические и онкологические заболевания) также могут быть определены сразу после рождения, но их манифестация зависит помимо генетической предрасположенности, от провоцирующего воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, специфичных для конкретного заболевания [5].

Известно, что процессы ремоделирования кости и костеобразования находятся под генетическим контролем [12,4] в частности, процессы остеогенеза, активность которых отражает МПКТ, зависят от функции многих генов. Многочисленными исследованиями, целью которых было определение наследственных причин ОП, было идентифицировано ряд генов-кандидатов. Они представлены в роли пяти основных категорий: гены, ответственные за гомеостаз кальция; гены, мутации, в которых приводят к гормональной дисфункции; гены, функция которых заключается в регуляции метаболизма кости и процессов остеокластогенеза; гены, белковые продукты которых входят в матрикс костной ткани; гены, регулирующие липопротеиновый обмен [18].

Впервые полиморфизм генов, ассоциированных со снижением МПКТ и развитием ОП, был изучен на примере генов, кодирующих рецепторы витамина D (VDR) и эстрадиола (ER) [11]. Один из методов данного исследования предполагает определение степени коррелятивной связи аллельного полиморфизма гена-кандидата с факторами риска развития заболевания. Сравнение частот аллелей генов-кандидатов у людей с преморбидным течением ОП, с индивидуумами, здоровыми по данному заболеванию, проводится в качестве прогностического теста с целью оценки риска быстрой потери МПКТ и развития тяжёлого ОП у женщин в постменопаузе [25]. Показания к анализу определяются клиническими данными, достижением менопаузы, гормональной терапией, малоподвижным образом жизни и факторами окружающей среды [29]. Доказано, что полиморфизм аллелей генов VDR и ER ассоциированы с развитием ОП, риском возникновения переломов, высокой скоростью потери МПКТ у женщин в постменопаузе [20]. Также стоит учитывать генетическую предрасположенность организма, связанную с полиморфизмами генов VDR и ER, которые, в частности, могут определять устойчивость тканей к препаратам эстрогенов [9].

Гормональным метаболитом витамина D является 1,25-дегидроксивитамина D3 (1,25 D). Инициация его биологических возможностей, осуществляется посредством соединения с соответствующим рецептором [24]. Ген рецептора к витамину D – внутриядерный гормон-рецептор для витамина D3. VDR принадлежит к семейству рецепторов лигандов-активаторов транскрипции стероидных и тиреоидных гормонов. VDR опосредует эффекты 1,25-дегидроксивитамина D3 на генетическом уровне и находится на коротком плече 12 хромосомы. Он включает в себя 14 экзонов, с молекулярным весом 75 кД, и два перекрещивающихся лиганда, переплетённых сайтами в генетическую зону (VDR-GP) и альтернативную зону (VDR-AP) [22,27]. Его важность обусловлена способностью изменять экспрессию генов, вовлечённых в гомеостаз кальция и иммунный ответ. Инициация трансляции осуществляется двумя кодонами в ДНК последовательности VDR. FokI-полиморфизм во втором экзоне гена VDR возникает вследствие замены тимина на цитозин в первом из двух сайтов инициации трансляции. Это ведёт к синтезу укороченного на три аминокислоты белка (трансляция начинается со второго сайта инициации, который локализован на три кодона дальше).

Активность по реализации эффектов 1,25(OH)₂D выше у короткого варианта белка, чем у длинного. Это подтверждает статистический анализ, указывающий на то, что полиморфизм VDR-V гена ($p=0,013$) в большей степени, чем полиморфизм VDR-F гена ($p=0,082$) влияет на снижение МПКТ бедренной кости. В то же время ни один из других генов-кандидатов не имеет статистически достоверного эффекта по влиянию на МПКТ тел позвонков [24]. Полиморфизм в сайте рестрикции BsmI и в восьмом интроне гена приводит к снижению минеральной плотности и увеличивает риск переломов



OR=1,5 [27]. По мнению [24], полиморфизм гена VDR имеет весомое, но не решающее значение в возникновении переломов. Обсуждается возможность его неравновесного сцепления с соседним геном, отвечающим за развитие ОП. Это подтверждает теория Эйсмана, гласящая о прямом отношении между экологическими факторами и МПКТ по отношению к конкретному генотипу. Из этого следует, что на основании генетических маркеров можно выявить индивидуумов, подверженных риску развития ОП и остеопоротических переломов [18].

Как результат вышеизложенного, ведущая роль в процессе остеогенеза принадлежит полиморфизму генов VDR3 (Bsm1) и COL1A1 (Sp1). Функциональная значимость при реализации эффектов полиморфизма Bsm1 VDR, реализуется через механизмы, лежащие в основе формирования костной ткани, а полиморфизма Sp1 (COL1A1) – посредством процессов резорбции кости [18].

Ген COL1A1 кодирует компонент коллагена 1 типа [19]. В норме молекула коллагена состоит из 3 белковых нитей, которые переплетены между собой. Основной же коллаген включает в себя 2 нити коллагена альфа 1 и одну нить альфа 2. Ген COL1A1 кодирует основной компонент коллагена 1-ого типа [3]. Существует 9 типов молекул коллагена, волокна которых кодируют, по крайней мере, 17 генов.

Полиморфизм гена COL1A1 впервые был описан в 1996 году Grant et al., представляет собой замену нуклеотидов G>T гена COL1A1 в сайте связывания с транскрипционным фактором Sp1. Функциональная значимость фактора Sp1, в отличие от базальных транскрипционных факторов, заключается в присоединении базального фактора транскрипции к ТАТА-боксу и инициации комплекса транскрипции [19]. Место расположения полиморфизма в этом случае – интрон гена, что значимо связано с остеопоротическими переломами. Мутации в данном гене ассоциированы с развитием незавершенного остеогенеза, проявляющегося синдромом Элерса-Данло и идиопатическим ОП. Прогрессирующее уменьшение костной массы и, соответственно, увеличение частоты переломов также связано с данным видом полиморфизма [4]. Британское исследование, в котором приняли участие 299 женщин, отразило ассоциацию полиморфизма со снижением МПКТ и увеличением количества остеопорозных переломов [26].

Лактозная непереносимость рассматривается как один из возможных путей развития предрасположенности к ОП и ОП. Исследование, проведенное [8] подтвердило влияние полиморфизма LCT 13910 T?C на предрасположенность к переломам у женщин в постменопаузе. Патогенез ОП по этому гену обусловлен снижением захвата кальция, из-за нарушения толерантности к лактозе. Наследственная непереносимость лактозы регистрируется у 24 % женщин в европейской популяции. Непереносимость лактозы статистически значимо снижает ($p=0,4$) плотность костной ткани в бедренной кости (на 7 %) и позвоночнике (на 11 %), достоверно увеличива-

ет количество переломов ($p=0,01$), снижение способности к захвату кальция, содержащегося в молоке снижается на 55% ($p=0,004$). Кроме этого, наблюдается отвращение к молоку в 16,6 % случаев ($p=0,01$).

Фермент фарнезил-дифосфат синтетаза (FDPS) влияет на снижение костной массы у женщин путём изменения активности остеокластов. Он является одним из определяющих факторов в период основного накопления костной ткани, происходящем в пубертатном периоде [2]. Механизм действия заключается в ингибировании данного фермента азотсодержащими дифосфатами, играющими значительную роль в синтезе холестерина. Это ведёт к замедлению синтеза стерина в остеокластах и провоцирует их апоптоз [18].

Одним из гликопротеинов, играющим важную роль в ингибировании дифференциации и активации остеокластов является остеопротегерин. Он относится к семейству рецепторов фактора некроза опухолей и играет важную роль в процессе резорбции костной ткани. Механизм его действия состоит в конкурентном блокировании RANKL и невозможности его взаимодействия с рецептором на поверхности макрофага. Это приводит к ингибированию мобилизации, пролиферации и активации остеокластов. Таким образом, осуществляется естественный механизм ремоделирования костной ткани. Активация и формирование остеокластов поддерживает повышенное соотношение RANKL/RANK/OPG, а его дисбаланс приводит к разрушению кости, в том числе и при постменопаузальном ОП. Полиморфизм остеопротегерина (163 T?C и 118 G?C) приводит к снижению плотности костей в люмбальной области у женщин-носителей в постменопаузальном периоде [5].

Большого внимания заслуживает полиморфизм гена TNFRSF11B-(1181G>C), который кодирует остеопротегерин (OPG) – гликопротеин, ингибитор костной резорбции. В свою очередь, OPG широко экспрессируется и отвечает за процесс дифференцировки и созревания остеокластов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов // Consilium Medicum журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2009. – № 3. – С. 528
2. Бубнов О. Ю. Формат представления результатов генетического тестирования / О. Ю. Бубнов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 34–37.
3. Васильева Т. Г. Ассоциация гена коллагена и витамина D с остеопеническим синдромом при ювенильных артритах у детей / Т. Г. Васильева, Е. А. Кочеткова, Ф. Ф. Антоненко // Ланцет. – 2011. – № 11. – С. 52–56.
4. Гольцер Б. И. Определение генетически опосредованного риска развития остеопороза. Профилактика остеопороза / Б. И. Гольцер // Архив новостей. – 2010. – №6 (12). – С. 112–116.



5. Дёмин Г. Остеопороз записан в генах / Г. Дёмин. – М. : Алкор Био, 2010. – 211 с.
6. Теория организации нейроэндокринной системы / [Зяблицев С. В., Синяченко О. В., Бочарова Е. А., Чернобривцев П. А.]. – Донецк : Каштан, 2010. – 240 с.
7. Коррей Х. Л. Ф. Метаболические заболевания костей / Х. Л. Ф. Коррей, Р. Д. Коухен // Клиническая ревматология. – М. : Медицина, 1990. – 462 с.
8. Кочеткова Е. А. Остеопороз. Лактозная недостаточность / Е. А. Кочеткова. – Молекулярная биология, 2010. – 584 с.
9. Лукьянов П. А. Молекулярно-генетическая диагностика / П. А. Лукьянов. – М. : Остео Ген М, 2012. – 388 с.
10. Михайлов Е. Е. Частота основных переломов основных локализаций среди городского населения России / Е. Е. Михайлов, Л. И. Беневолевская, С. Г. Аникин // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 3. – С. 75.
11. Масик О. М. Остеоартроз та мінеральна щільність кісткової тканини / О. М. Масик, О. П. Борткевич // Український ревматологічний журнал – 2004. – Т. 16, № 2. – С. 21–25.
12. Москаленко М. В. Полиморфизм ряда генов метаболизма костной ткани и остеопороз у человека : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : М. В. Москаленко. – Донецк, 2012. – 21 с.
13. Насонов Е. Л. Клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза / Е. Л. Насонов, Л. И. Беневолевская, О. М. Лесняк. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 231–239.
14. Поворознюк В. В. Менопауза и остеопороз / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева // Журнал репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2(4). – С. 40–47.
15. Поливода С. Н. Предрасположенность к остеопорозу. Непереносимость лактозы / С. Н. Поливода // Украинский ревматологический журнал. – 2012. – №1 (9). – С. 23–25.
16. Роменюк М. Г. Эффективность оссеингидроксиапатитного комплекса по сравнению с карбонатом кальция в предупреждении потери костной массы: метаанализ / М. Г. Роменюк // Украинский ревматологический журнал. – 2012. – №1 (47). – С. 37.
17. Рыбалко Л. М. Остеопения и остеопороз у женщин в пре- и постменопаузальном периоде / Л. М. Рыбалко // Питання експериментальної та клінічної медицини: 36. статей. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 6–10.
18. Селезнёва Л. И. Молекулярно-генетическое исследование остеопороза / Л. И. Селезнёва // Архив новостей. – 2008. – № 14. – С. 78–98.
19. Селезнёва Л. И. Анализ ассоциаций полиморфизмов и гаплотипов 5' региона гена COL1A1 с риском развития остеопоротических переломов у женщин Волго-Уральского региона России / Л. И. Селезнёва, Р. И. Хусаинова, Р. З. Нурлыгаянов // Генетика. – 2008. – № 2. – С. 29.
20. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: A study of postmenopausal twins / N. K. Arden, J. Baker, C. Hogg [et al.] // J. Bone Miner Res. – 1996. – Vol. 4 (4). – P. 530–534.
21. Brown M. The genetics of osteoporosis: Future diagnostic possibilities / M. Brown, J. Eisman // Clin Lab Med. – 2000. – Vol. 20, № 3. – P. 527–547.
22. Vitamin D status and the Cdx-2 polymorphism of the vitamin D receptor gene are determining factors of bone mineral density in young healthy postmenopausal women / A. Casado-Dhaz, R. Cuenca-Acevedo, C. Navarro-Valverde [et al.] // Mol Biol. – 2012. – Vol. 0960. – № 12. – P. 192–196.
23. Clin Chim. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with BMD and their effect on 1, 25-dihydroxy vitamin D3 levels in pre- and postmenopausal South Indian women from Andhra Pradesh / Chim Clin / Acta Epub. – 2011. – Vol. 412 (7-8). – P. 541–544.
24. Molecular mechanisms of vitamin D action / M. R. Haussler, G. K. Whitfield, I. Kaneko [et al.] // Calcif Tissue Int. – 2013. – Vol. 92, № 2. – P. 77–98.
25. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in postmenopausal women with osteoporosis / W. Horst-Sikorska, J. Dytfeld, A. Wawrzyniak [et al.] // Mol Biol Rep. – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 383–390.
26. Joseph M. Zmuda Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants / M. Joseph // Oxfordjournals. – Vol. 22, № 2. – P. 203.
27. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation / W. F. Li, S. X. Hou, B. Yu, M. M. Li [et al.] // Hum Genet. – 2010. – Vol. 127(3). – P. 249–285.
28. Mesmer M. Possible association of combined vitamin D receptor and estrogen receptor genotypes and low bone mineral density in Jordanian postmenopausal woman / M. Mesmer, R. M. Kanan // Genet test Mol Biomarkers. – 2009. Vol. 13 (5). – P. 603–609.
29. Цзбае Н. Genetic and environmental factors in human osteoporosis / Н. Цзбае, S. Tutgun Onrat, K. Цздармар / PubMed. – 2012. Vol. 4. – P. 202–204

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З ОСТЕОПОРОЗОМ ТА ПОРУШЕННЯ НЕЙРО-ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ЖІНОК В ПЕРІОД МЕНОПАУЗИ

Зяблицев Д.С.

Резюме. У огляді показана роль деяких генетичних факторів у розвитку гормональних порушень при остеопорозі у жінок в період менопаузи.

Ключові слова: остеопороз, поліморфизм генів, менопауза

GENETIC POLYMORPHISM, WHICH ASSOCIATED WITH OSTEOPOROSIS AND VIOLATION OF NEURO-HORMONAL REGULATION AT MENOPAUSAL WOMEN

Ziablitsev D.S.

Summary. In the review the role of some genetic factors in development of hormonal violations is shown at osteoporosis at women in the period of a menopause.

Key words: osteoporosis, genetic polymorphism, menopause

Отримано до редакції 19.12.2013 р.