

doi : 10.52485/19986173_2024_1_14

УДК : 616.71-007.234-055.2

^{1,2} Верхотурова С.В., ¹ Горбунов В.В., ¹ Царенок С.Ю., ¹ Аксенова Т.А.

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ
У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 50 ЛЕТ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ**

¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а;*

² *ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита», 672039, г. Чита, ул. Ленина 4*

Цель исследования. Изучить прогностически неблагоприятные факторы риска возникновения остеопоротических переломов у женщин старше 50 лет, проживающих на территории Забайкальского края.

Материалы и методы. Обследована 121 женщина с ОП: 67 русской и 54 бурятской национальностей (средний возраст – 63,5 года). Группу сравнения составили 145 женщин, сопоставимых по возрасту с основной группой. Методом ПЦР с использованием стандартных наборов праймеров были изучены генетические полиморфизмы: VDR, LCT и COL1A1. У 80 женщин была исследована концентрация маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови: пиридинолина, С-концевого телопептида коллагена I типа и 25-гидроксид витамина D.

Результаты. У женщин старше 50 лет, проживающих на территории Забайкальского края, риск развития остеопороза повышен в случае носительства гомозиготного генотипа TT гена LCT-13910 C>T и аллеля A гена рецептора витамина D VDR - BsmI c.IVS7G>A. У женщин русской национальности с риском развития остеопороза ассоциирован генотип GA гена VDR BsmI c.IVS7G>A и генотип TT гена LCT-13910 C>T. У женщин бурятской национальности риск развития остеопороза увеличивается при носительстве генотипа AA гена VDR BsmI c.IVS7G>A. У русских женщин отмечено повышение содержания пиридинолина в сыворотке крови по сравнению с бурятами. Установлены независимые предикторы развития переломов: генотипа TT гена лактазы -13910 T>C и высокая концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа у русских женщин, повышение уровня пиридинолин и β-CrossLaps в сыворотке крови у бурят.

Заключение. Исследование генетического полиморфизма генов-метаболитов костной ткани и маркеров костной резорбции в сыворотке крови может быть использовано в качестве ранней доклинической диагностики низкоэнергетических переломов у женщин старше 50 лет, проживающих в Забайкальском крае.

Ключевые слова: остеопороз, полиморфизм генов, остеопоротические переломы, пиридинолин, С-концевой телопептид коллагена I типа

^{1,2} Verkhoturova S.V., ¹ Gorbunov V.V., ¹ Tsarenok S.Y., ¹ Aksenova T.A.

**PROGNOSTIC FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF OSTEOPOROTIC FRACTURES
IN WOMEN OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS OVER 50 YEARS OLD RESIDING IN THE
TRANSBAIKAL REGION**

¹ *Chita State Medical Academy, 39 a Gorky str., Chita, Russia, 672000;*

² *Clinical Hospital "RZD-Medicine", 4 Lenin str., Chita, Russia, 672039*

The aim of the research. To study prognostically unfavorable risk factors of the occurrence osteoporotic fractures in women over 50 years old in Trans-Baikal Region.

Materials and methods. 121 women with OP (67 Russian and 54 Buryat nationalities, average age 63.5 years) and 145 healthy women of the same age were examined. The genetic polymorphisms VDR, LCT and COL1A1 were studied by PCR. The concentrations of bone tissue metabolism markers in the blood serum of 80 women were studied

Results. *Homozygous TT of LCT 13910 C>T and recessive allele A VDR - BsmI c.IVS7 G>A were associated with increased risk of osteoporosis in women over 50 years of age living in the Trans-Baikal Territory. Heterozygous GA of VDR BsmI c.IVS7G>A, homozygous TT of LCT 13910 C>T were associated with increased risk of osteoporosis in Russian women. Homozygous AA of VDR BsmI c.IVS7G>A were associated with osteoporosis risk in Buryat women. The content of pyridinoline is increased in the blood serum of Russian women compared to Buryats. Independent predictors of the development of fractures were established: the TT genotype of the LCT and a high concentration of the β -CrossLaps in Russian women, an increase in the level of pyridinoline and β -CrossLaps in the blood serum of Buryats.*

Conclusion. *The study of genetic polymorphism of bone tissue metabolite genes and markers of bone resorption in blood serum can be used as an early preclinical diagnosis of low-energy fractures in women over 50 years old living in the Trans-Baikal region.*

Keywords: *osteoporosis, gene polymorphism, osteoporotic fractures, pyridinoline, C-terminal telopeptide of type I collagen.*

Остеопороз (ОП) представляет собой системное метаболическое заболевание костной ткани, самым грозным клиническим проявлением которого является перелом при минимальной травме – так называемый низкоэнергетический перелом. В Российской Федерации заболеваемость переломом проксимального отдела бедра среди женщин составляет 794 случая на 100 000 населения. По данным популяционного исследования, к 2035 году прогнозируется увеличение количества переломов данной локализации на 40%, что составит порядка 159 тыс. случаев в год [1]. Пациенты с остеопоротическими переломами свыше полугода вынуждены находиться на листе нетрудоспособности. Кроме того, у пациентов значительно страдает качество повседневной жизни и самообслуживание [2]. У пациентов с переломами проксимального отдела бедра, уровень подвижности восстанавливается только в 40-60% случаев, а 20-60% пациентов через год ещё нуждаются в посторонней помощи при выполнении бытовых задач [3].

Учитывая высокую экономическую и социальную значимость остеопоротических переломов, актуальной задачей современной медицины является начальная диагностика и заблаговременная профилактика низкоэнергетических переломов.

Таким образом, нами была поставлена **цель** – изучить возможные предикторы низкоэнергетических переломов у женщин старше 50 лет, проживающих в Забайкальском крае. Ранее на территории данного субъекта подобные исследования не проводились.

Материалы и методы. Набор участников исследования проводился среди пациенток терапевтического и кардиологического отделений ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита, а также на базе амбулаторно-поликлинического подразделения ГАУЗ «Агинская окружная больница» пгт. Агинское.

В исследование вошли 266 женщин постменопаузального периода старше 50 лет. По наличию или отсутствию остеопороза все пациентки были поделены на 2 группы. Основную клиническую группу составила 121 женщина с ОП: 67 русской и 54 бурятской национальностей (средний возраст – 63,5 года). Группу сравнения составили 145 женщин: 72 русской и 73 бурятской национальностей (средний возраст – 63 года). Перед включением в исследование все участницы подписывали добровольное информированное согласие. Исследование прошло утверждение локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, протокол № 57 от 13 ноября 2013 г.

Отбор в исследование проводился при наличии следующих критериев: женский пол, возраст 50 лет и старше, естественная менопауза, согласие на участие в исследовании, подтверждённый диагноз постменопаузальный остеопороз в случае наличия малотравматичных переломов и/или снижении минеральной плотности костной ткани в поясничных позвонках и/или шейке бедренной кости на -2,5 SD и ниже.

В исследование не включались женщины моложе 50 лет, с сохранённой менструальной функцией, при отказе от участия в исследовании, а также в случае вторичного остеопороза, острых и хронических заболеваний в стадии обострения. Диагноз ОП выставлялся согласно клинических рекомендаций

МЗ РФ: «Остеопороз», год утверждения – 2021 [4].

Всем пациенткам проводился забор венозной крови для проведения генетического анализа полиморфизмов генов метаболизма костной ткани: гена рецептора витамина D VDR BsmI c.IVS7 G >A, гена лактазы LCT 13910 C>T и гена альфа-1 цепи коллагена I типа COL1A1 2046 G>T. Молекулярно-генетический анализ был выполнен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением готовых наборов реагентов ООО НПФ «Литех» - «SNP», Москва и «ДНК – технология». Для выполнения анализа из лейкоцитов венозной крови выделяли геномную ДНК, используя реагент «ДНК-экспресс-кровь» фирмы «Литех», Москва. Следующим этапом в термоцикле (модель «Бис»-M111) производили удвоение участков ДНК, содержащие исследуемые гены. После чего добавляли праймеры из стандартных наборов.

Для изучения содержания в сыворотке крови маркеров разрушения костной ткани и 25-гидроксид витамина D (25(OH)D) из всего числа всех обследованных респонденток было отобрано 80 женщин. Группу с постменопаузальным остеопорозом составили 60 пациенток: 30 русской и 30 бурятской национальностей. И группу сравнения – 20 женщин обеих национальностей.

Количественное определение С-концевого телопептида коллагена I типа (β-CrossLaps), 25-гидроксид витамина D (25(OH)D) и пиридинолина в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью готовых диагностических наборов «Serum CrossLaps» производство IDS (Англия) и QUEDEL Corporation (США).

У всех пациенток было изучено суточное потребление кальция с продуктами питания с использованием он-лайн калькулятора Международного фонда остеопороза (<https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium-calculator>). Суточная норма поступления кальция с пищей у женщин в постменопаузе составляет 1 000-1 500 мг.

Статистическая обработка полученного материала была осуществлена с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Исходя из того, что изучаемый признак имел асимметричное распределение, для анализа применялась непараметрическая статистика: критерии Манна-Уитни (U) и Колмогорова-Смирнова. При значении $p < 0,05$ полученные различия считались статистически значимыми. Расчёт отношения шансов (ОШ или OR- odds ratio) с установлением 95% доверительного интервала для исследуемых генов выполнялся в on-line калькуляторе <https://84.201.145.131/>. Для выявления возможных предикторов остеопоротических переломов нами был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ.

Результаты исследования и обсуждение. Группы обследованных пациенток для проведения молекулярно-генетического анализа гена рецептора витамина D VDR BsmI c.IVS7 G>A, гена лактазы LCT 13910 C>T и гена коллагена COL1A1 2046 G>T были сопоставимы по возрасту и показателям антропометрии (рост, вес, ИМТ) (рисунок 1-2).

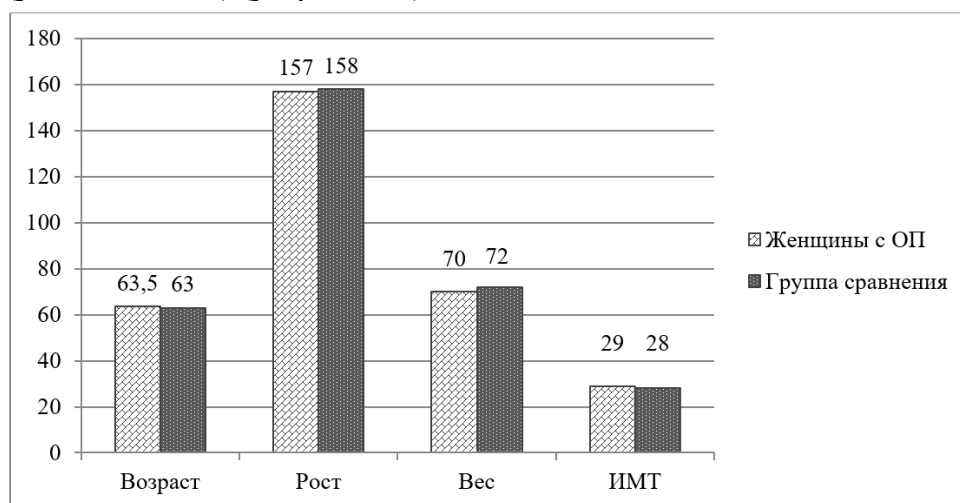


Рис. 1. Общая характеристика женщин с ОП и контрольной группы (Me, [25,75]).

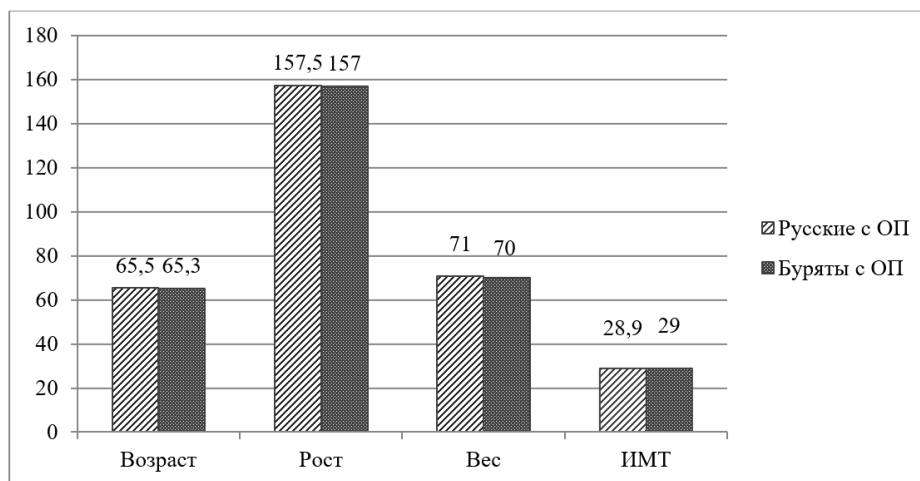


Рис. 2. Общая характеристика женщин с ОП русской и бурятской национальностей (Ме, [25,75])

В таблице 1 представлены результаты молекулярно-генетического анализа, на основании которых можно сделать вывод о том, что на территории Забайкальского края статистически значимые отличия в распределении аллелей и генотипов установлены в отношении гена рецептора витамина D VDR – Bsm1 c.IVS7 G>A и гена лактазы LCT -13910 C>T. У женщин с ОП чаще выявлялся генотип AA гена VDR – Bsm1 c.IVS7 G>A, а в группе сравнения – генотип GG ($p=0,02$). Наличие аллеля A ассоциировано с повышением риска развития ОП в 1,57 раза [$p=0,01$, OR 1,57 (1,1-2,24)]. При этом присутствие G-аллеля характеризуется защитным свойством в отношении развития заболевания [$p=0,01$, OR 0,64 (0,45-0,91)].

Относительно полиморфизма гена лактазы LCT -13910 C>T было установлено, что аллель C наиболее распространен среди пациенток контрольной группы, в то время как у женщин с ОП чаще встречался аллель T ($p=0,005$). Риск развития ОП значительно повышен у носителей гомозиготного генотипа TT гена LCT -13910 C>T [$p=0,002$, OR 6,7 (1,89-23,7)].

Частота встречаемости G и T аллелей гена COL1A1 – 2046 G>T статистически значимо не различалась между пациентками с ОП и группой сравнений, также не было выявлено ассоциации данного полиморфизма с развитием ОП.

Таблица 1.

Распределение аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов у женщин с остеопорозом и контрольной группе

Полиморфизмы	Аллели и генотипы	Частота аллеля, P		χ^2 , (p)	OR (95% CI)
		ОП n=145	КГ n=121		
VDR - Bsm1 c.IVS7 G>A	G	0,58	0,69	6,13 (0,01)	0,64 (0,45-0,91)
	A	0,42	0,31		1,57 (1,1-2,24)
	G/G	36,4	50,3	5,4 (0,02)	0,56 (0,34-0,92)
	G/A	43,8	36,6		1,35 (0,83-2,22)
	A/A	19,8	13,1		1,64 (0,85-3,17)
LCT -13910 C>T	C	0,62	0,73	8,00 (0,005)	0,59 (0,41-0,85)
	T	0,38	0,26		1,7 (1,17-2,45)
	C/C	36,4	49	9,45 (0,002)	0,6 (0,36-0,98)
	C/T	51,2	49		1,1 (0,68-1,77)
	T/T	12,5	2,1		6,7 (1,89-23,7)
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,84	0,9	3,9 (0,05)	0,59 (0,35-1,00)
	T	0,15	0,097		1,69 (1,00-2,85)
	G/G	74,4	82,8	3,32 (0,07)	0,6 (0,33-1,09)
	G/T	20,7	15,2		1,46 (0,77-2,74)
	T/T	0,5	2,1		2,47 (0,60-10,0)

Анализ ассоциаций исследуемых генов с развитием ОП у женщин русской и бурятской национальностей показал следующие результаты. Носительство генотипа гетерозиготного GA гена VDR – BsmI c.IVS7 G>A в 2,4 раза усиливает риск развития ОП у русских женщин (OR=2,4 [95%CI: (1,19-4,84)], p=0,03) (таблица 2), в то время как у бурят частота развития заболевания в 5,45 раза увеличивается в случае присутствия гомозиготного генотипа AA (OR=5,45 [95%CI: (1,42-20,91)], p=0,03) (таблица 3). Также риск развития остеопороза существенно повышается у русских женщин носителей генотипа TT гена лактазы LCT -13910 C>T (OR=5,25 [95%CI: (1,09-25,25)], p=0,02) (таблица 2).

Дальнейшим этапом работы мы провели регрессионный анализ с целью выявления независимых предикторов остеопоротических переломов. В итоге мы получили следующие результаты: у русских женщин в роли независимого прогностического фактора низкоэнергетических переломов выступает генотип TT гена лактазы LCT -13910 C>T ($\beta=0,253$ p=0,026). У гомозиготного генотипа CC была установлена защитная роль в отношении развития переломов ($\beta= - 0,23$ p=0,04).

Таблица 2.

Ассоциации генов VDR BsmI c.IVS7 G>A, LCT 13910 C>T и COL1A1 2046 G>T с развитием остеопороза у женщин русской национальности

Полиморфизмы	Аллели и генотипы	Частота аллеля, Р		χ^2 , (p)	OR (95% CI)
		ОП	КТ		
VDR - BsmI c.IVS7 G>A	G	0,53	0,62	1,99	0,71 (0,44-1,15)
	A	0,46	0,37	0,16	1,41 (0,87-2,29)
	G/G	28,4	47,1	6,91 0,03	0,44 (0,22-0,9)
	G/A	50,7	30		2,4 (1,19-4,84)
	A/A	20,9	22,9		0,89 (0,4-2,01)
LCT -13910 C>T	C	0,54	0,67	5,02	0,58 (0,39-0,94)
	T	0,45	0,32	0,03	1,73 (1,07-2,81)
	C/C	21,7	37,5	7,87 0,02	0,46 (0,22-0,98)
	C/T	65,2	59,7		1,26 (0,64-2,5)
	T/T	13	28		5,25 (1,09-25,2)
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,81	0,85	0,66	0,77 (0,41-1,45)
	T	0,18	0,15	0,42	1,3 (0,69-3,45)
	G/G	65,7	71,4	0,69 0,41	0,77 (0,37-1,58)
	G/T	31,3	27,1		1,23 (0,59-2,56)
	T/T	3	1,4		2,12 (0,19-29,9)

Ассоциации генов VDR BsmI c.IVS7 G>A, LCT 13910 C>T и COL1A1 2046 G>T с развитием остеопороза у женщин бурятской национальности

Полиморфизмы	Аллели и генотипы	Частота аллеля, Р		χ^2 , (p)	OR (95% CI)
		ОП	КГ		
VDR - BsmI c.IVS7 G>A	G	0,63	0,74	3,48	0,6 (0,35-1,03)
	A	0,36	0,25	0,06	1,67 (0,97-2,85)
	G/G	46,3	53,3	7,32 0,03	0,75 (0,37-1,52)
	G/A	35,2	42,7		0,73 (0,35-1,5)
	A/A	18,5	4		5,45 (1,42-20,9)
LCT -13910 C>T	C	0,74	0,78	0,74	0,77 (0,43-1,39)
	T	0,26	0,21	0,39	1,29 (0,72-2,33)
	C/C	55,8	58,7	0,8	0,89 (0,43-1,82)
	C/T	36,5	40	0,37	0,86 (0,42-1,79)
	T/T	7,7	1,3		6,17 (0,67- 56,8)
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,88	0,95	3,82	0,39 (0,15-1,03)
	T	0,11	0,04	0,05	2,55 (0,97-6,72)
	G/G	85,2	93,3	2,39	0,41 (0,13-1,33)
	G/T	7,4	4	0,12	1,92 (0,41-8,95)
	T/T	7,4	2,7		2,92 (0,52-16,5)

Для дальнейшего выявления возможных прогностических факторов низкоэнергетических переломов нами были изучены биохимические маркеры метаболизма костной ткани, такие как С-концевой телопептид коллагена I типа, пиридинолин (PYD) и 25-гидрокс витамин D. Для проведения исследования было отобрано 60 пациенток с постменопаузальным остеопорозом: 30 женщин русской и 30 бурятской национальностей. Группа сравнения составили 20 женщин: по 10 пациенток обеих национальностей. Группы были сопоставимы по возрасту и антропометрическим параметрам.

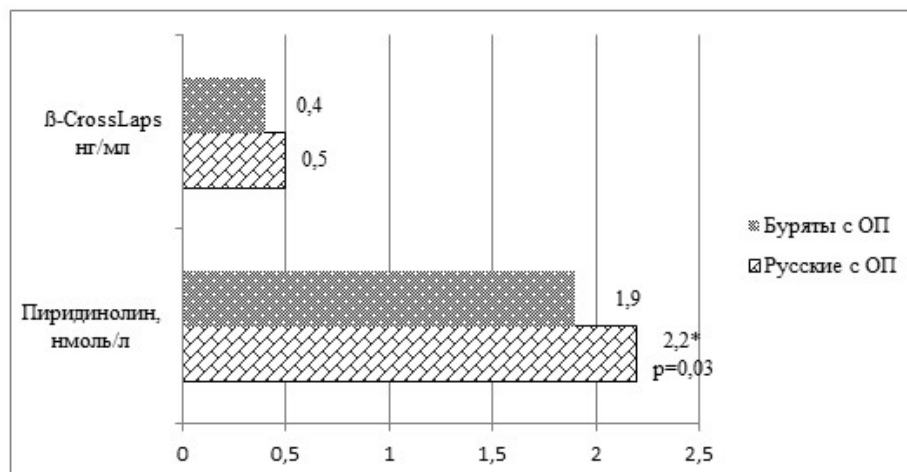


Рис. 3. Уровень маркеров резорбции костной ткани в сыворотке крови у женщин с остеопорозом русской и бурятской национальностей.

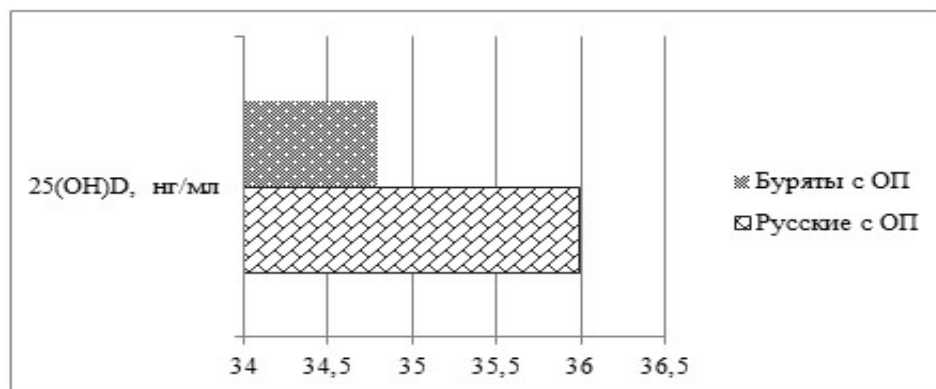


Рис. 4. Уровень 25-гидрокс витамина D в сыворотке крови у женщин с остеопорозом русской и бурятской национальностей

Статистический анализ показал, что у русских женщин концентрация пиридинолина в сыворотке крови была выше по сравнению с бурятами (рисунок 3). Уровень 25-гидрокс витамина D не различался между представительницами обеих национальностей.

В ходе регрессионного анализа были выявлены независимые прогностические факторы развития остеопоротических переломов: повышение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа у женщин русской национальности ($\beta=0,678$ $p=0,04$); увеличение уровня пиридинолина ($\beta=-0,38$ $p=0,04$) и С-концевого телопептида коллагена I типа ($\beta=0,671$ $p=0,01$) в сыворотке крови среди женщин бурятской национальности.

Следующим этапом нами был изучен нутритивный статус пациенток на примере суточного поступления кальция с пищей (рисунок 5).

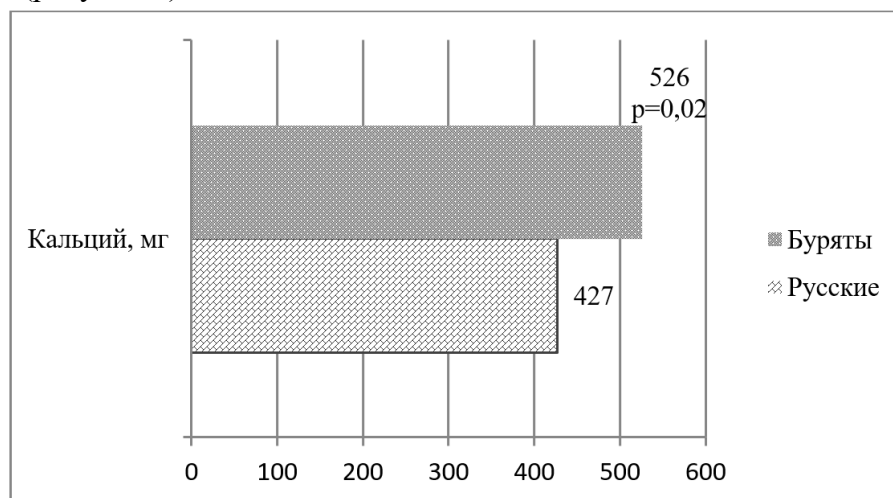


Рис. 5. Суточное потребление кальция с продуктами питания

У женщин русской национальности суточное поступление кальция с пищей было ниже по сравнению с бурятами. Кроме того, у женщин русской национальности низкое суточное потребление кальция с продуктами питания является независимым фактором риска переломов ($\beta=-0,25$ $p=0,001$).

Перенесенные в анамнезе низкоэнергетические переломы являются серьёзным клиническим проявлением ОП, а также значимым фактором риска последующих остеопоротических переломов [5]. Установлено, что перенесенный в прошлом перелом при минимальной травме в 1,5 раза увеличивает риск последующих переломов (ОР 1,55, 95% ДИ 1,47-1,63) [6]. По всему миру непрерывно проводятся исследования, направленные на выявление возможных предикторов развития остеопоротических переломов, для их раннего прогнозирования и профилактики. Одними из таких независимых факторов являются полиморфизмы генов метаболизма костной ткани. Влияние гена рецептора витамина D VDR -

BsmI c.IVS7 G>A на минеральную плотность костной ткани (МПКТ), развитие ОП и переломов широко изучается по всему миру [7, 8]. Некоторые из исследований описали ассоциацию противоположных аллелей с переломами и МПКТ [7-9], другие научные работы не выявили какой-либо взаимосвязи между полиморфизмами VDR и наличием переломов и ОП [10]. Следует отметить, что среди доступных научных исследований мы не обнаружили ассоциаций тех же аллелей риска возникновения переломов, что и в нашей работе. Ряд исследований доказал влияние гена рецептора витамина D VDR BsmI 283 G>A на МПКТ и переломы [7, 8]. При носительстве генотипа GG полиморфизма VDR BsmI 283 G>A (rs1544410) наблюдается увеличение риска перелома лучевой кости в типичном месте более чем в 3 раза, а так же снижение МПКТ [11]. В другом исследовании также было выявлено, что у женщин с генотипом bb (GG) полиморфизма VDR/BsmI риск развития переломов позвоночника в 2,48 раза выше по сравнению с генотипом Bb (GA) ($p = 0,005$) [9]. Нами были получены данные об ассоциации других аллелей полиморфизма VDR BsmI 283 G>A с развитием ОП. Согласно нашему исследованию, на территории Забайкальского края у женщин бурятской национальности риск развития ОП более чем в 5 раз выше при носительстве генотипа AA гена VDR BsmI 283 G>A, а у женщин русской национальности риск развития заболевания в 2,4 раза усиливается при носительстве генотипа GA.

Полиморфизм гена лактазы LCT 13910 C>T реализует свое влияние на костную ткань через способность организма усваивать молочные продукты и кальций. Так, у жителей Канады носительство генотипа CC гена LCT 13910 C>T обуславливает непереносимость лактозы у 32% европеоидов и 99% азиатов [12]. У белорусских женщин с тяжелым ОП генотип CC гена LCT 13910 C/T в 3,09 раза встречался чаще по сравнению с контрольной группой (95% CI, 1,40–6,84) [13]. Ряд мета-анализов установил, что генотип CC ассоциирован с более низкими показателями МПКТ по сравнению генотипами TT / TC полиморфизма LCT 13910 C / T [14]. По результатам нашего исследования, наоборот, на территории Забайкальского края у пациенток с генотипом TT гена LCT -13910 C>T риск развития ОП был в 6,9 раз выше по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у русских женщин данный генотип выступал в роли независимого предиктора развития остеопоротических переломов.

Биохимическими маркерами деструкции костной ткани, среди множества других, являются пиридинолин и С-концевой телопептид коллагена I типа. Чем выше их концентрация в сыворотке крови, тем быстрее протекают процессы разрушения костной ткани [15]. Высокая концентрация β -CrossLaps обуславливает низкие показатели МПКТ и высокий риск остеопоротических переломов [16]. У азиатов повышенный уровень С-концевого телопептида коллагена I типа регистрировался у пациентов с переломом проксимального отдела бедра в анамнезе и увеличивал риск развития последующих низкоэнергетических переломов в 4-8 раз [17]. Относительно пиридинолина сыворотки крови удалось получить данные, что концентрация данного маркера повышена у пациентов с ревматоидным артритом и гонартрозом [18, 19]. При постменопаузальном ОП исследование уровня пиридинолина в сыворотке крови используется для мониторинга антирезорбтивной терапии [20]. В результате нашего исследования было установлено, что С-концевой телопептид коллагена I типа выступает в роли независимого предиктора переломов у женщин русской и бурятской национальностей, а пиридинолин является независимым фактором риска переломов у бурятских женщин.

Выводы:

1. Носительство генотипа TT гена лактазы, повышение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа и низкое поступление кальция с пищей являются независимыми предикторами развития переломов у женщин русской национальности, проживающих в Забайкальском крае.
2. У женщин бурятской национальности независимыми факторами развития остеопоротических переломов являются повышенная концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа и пиридинолин сыворотки крови.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов в работу.

Верхотурова С.В. – 70%: сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование.

Горбунов В.В. – 13%: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Царенок С.Ю. – 9%: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Аксенова Т.А. – 7%: техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Материалы статьи соответствуют научной специальности. 3.1.18. Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Лесняк О.М., Ершова О.Б., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Сеницына О.С. и соавт. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российская модель FRAX. Остеопороз и остеопатии. 2014. 17(3). 3-8. <https://doi.org/10.14341/osteo201433-8>.
2. Дзюба Г.Г., Стасенко И.Н., Кендысь Т.Н., Ирбагимова Н.А. Оценка качества жизни у пациентов с переломами – маркерами остеопороза (наблюдательное исследование). Остеопороз и остеопатии. 2020. 1(23). 104.
3. Rapp K., Büchele G., Dreinhöfer K., Bücking B., Becker C., et al. Epidemiology of hip fractures: Systematic literature review of German data and an overview of the international literature. Z Gerontol Geriatr. 2019 Feb. 52 (1). 10-16. doi: 10.1007/s00391-018-1382-z.
4. Клинические рекомендации: остеопороз. Российская ассоциация эндокринологов. Общественная организация «Российская ассоциация по остеопорозу». Ассоциация ревматологов России. Ассоциация травматологов-ортопедов России. Ассоциация гинекологов-эндокринологов России. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». 2021. Ссылка активна на 05.03.2024г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/87_2.
5. Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и соавт. Распространенность основных факторов риска остеопороза и оценка 10-летней вероятности переломов с помощью FRAX® у городского населения различных климатогеографических ареалов РФ. Остеопороз и остеопатии. 2016. 19 (2). 30-31. <https://doi.org/10.14341/osteo2016230-31>.
6. Leslie W.D., Schousboe J.T., Morin S.N., Martineau P., Lix L.M., et al. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. Osteoporos Int. 2020 Jun. 31 (6). 1059-1067. doi: 10.1007/s00198-019-05274-2.
7. 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. Серия: Медицина. Фармация. 2017. 12 (261). 12-21.
8. 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. Вестник национальной академии наук Белоруссии. 2019. 16 (2). 192-201.
9. Mondockova V., Kovacova V., Zemanova N., Babikova M., Martiniakova M., et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Affect Osteoporosis-Related Traits and Response to Antiresorptive Therapy. Genes (Basel). 2023 Jan 11. 14 (1). 193. doi: 10.3390/genes14010193.
10. Techapatiphandee M., Tammachote N., Tammachote R., Wongkularb A., Yanatatsaneejit P. VDR and TNFSF11 polymorphisms are associated with osteoporosis in Thai patients. Biomedical reports. 2018. 9 (4). 350–356. DOI:10.3892/br.2018.1137.
11. Fernandez C., Tennyson J., Priscilla A.S. Osteoporosis and its Association with Vitamin D Receptor, Oestrogen α Receptor, Parathyroid Receptor and Collagen Type I alpha Receptor Gene Polymorphisms with Bone Mineral Density: A Pilot Study from South Indian Postmenopausal Women of Tamil Nadu. Biochemical Genetics. 2022 Feb 23. DOI: 10.1007/s10528-022-10197-5.

12. Alharbi O., El-Sohemy A. Lactose Intolerance (LCT-13910C>T) Genotype Is Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Caucasians: A Mendelian Randomization Study. *J Nutr.* 2017 Jun. 147 (6). 1063-1069. doi: 10.3945/jn.116.246108.
13. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M., et al. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas).* 2013. 49 (4). 177-84.
14. Bergholdt H.K.M., Larsen M.K., Varbo A., Nordestgaard B.G., Ellervik C. Lactase persistence, milk intake, hip fracture and bone mineral density: a study of 97 811 Danish individuals and a meta-analysis. *J Intern Med.* 2018 Sep. 284 (3). 254-269. doi: 10.1111/joim.12753.
15. Mawatari T., Ikemura S., Matsui G., Iguchi T., Mitsuyasu H., et al. Assessment of baseline bone turnover marker levels and response to risedronate treatment: Data from a Japanese phase III trial. *Bone Rep.* 2020 Apr 25. 12. 100275. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100275.
16. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2018. 1 (23). 41-48.
17. Dai Z., Wang R., Ang L.W., Yuan J.M., Koh W.P. Bone turnover biomarkers and risk of osteoporotic hip fracture in an Asian population. *Bone.* 2016 Feb. 83. 171-177. doi: 10.1016/j.bone.2015.11.005.
18. Nor Hashimah A.M.M., Sakthiswary R., Shaharir S.S., Wahab A. Serum Pyridinoline is Associated With Radiographic Joint Erosions in Rheumatoid Arthritis. *Arch Rheumatol.* 2019 Apr 22. 34 (4). 387-394. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7243.
19. Gladkova E.V., Ulyanov V.Y., Agafonova N.Y. Features of osseous regeneration and informative value of subchondral remodeling markers in early signs of primary gonarthrosis. *Klin Lab Diagn.* 2022 Aug 15. 67 (8). 433-439. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-8-433-439.
20. Nowacka-Cieciura E., Sadowska A., Pacholczyk M., Chmura A., Tronina O., et al. Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers Under Bisphosphonate Therapy Used in the First Year After Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2016 Apr 26. 21. 241-9. doi: 10.12659/aot.895413. PMID: 27112626.

References:

1. Lesnyak O.M., Yershova O.B., Belova K.Yu., Gladkova E.N., Sinitsyna O.S., et al. Epidemiology of osteoporotic fractures in the Russian Federation and the Russian model of FRAX. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2014 17 (3). 3-8. in Russian.
2. Dzyuba G.G., Stasenko I.N., Kendys' T.N., Irbagimova N.A. Assessment of quality of life in patients with fractures— markers of osteoporosis (observational study). *Osteoporosis and osteopathies.* 2020. 1 (23). 104. in Russian.
3. Rapp K., Büchele G., Dreinhöfer K., Bücking B., Becker C., et al. Epidemiology of hip fractures: Systematic literature review of German data and an overview of the international literature. *Z Gerontol Geriatr.* 2019 Feb. 52 (1). 10-16. doi: 10.1007/s00391-018-1382-z.
4. Clinical guidelines: osteoporosis. Russian Association of Endocrinologists. Public organization "Russian Association for Osteoporosis". Association of Rheumatologists of Russia. Association of Traumatologists-Orthopedists of Russia. Association of Gynecologists and Endocrinologists of Russia. All-Russian public Organization "Russian Association of Gerontologists and Geriatricians". 2021 [cited 2024 May 05]. Available by: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_2. in Russian.
5. Skripnikova I.A., Gur'ev A.V., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., et al. Prevalence of the main risk factors for osteoporosis and assessment of the 10-year probability of fractures using FRAX® in the urban population of various climatic and geographical areas of the Russian Federation. *Osteoporosis and osteopathies.* 2016. 19 (2). 30-31. <https://doi.org/10.14341/osteo2016230-31/>. in Russian.
6. Leslie W.D., Schousboe J.T., Morin S.N., Martineau P., Lix L.M., et al. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2020 Jun. 31 (6). 1059-1067. doi: 10.1007/s00198-019-05274-2.

7. Maylyan E.A. Associations of polymorphism 283 A>G (BSMI) of the vitamin D receptor gene with osteoporosis in women depending on the duration of postmenopause. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2017. 12 (261). 12-21. in Russian.
8. Rudenko E.V., Rudenko E.V., Samokhovets O.Yu., Kobets E.V., Marozik P.M. Association of polymorphic variants of the vitamin D receptor gene with bone mineral density in menopausal women. Vestnik natsional'noy akademii nauk Belorussii. 2019. 16 (2). 192-201. in Russian.
9. Mondockova V., Kovacova V., Zemanova N., Babikova M., Martiniakova M., et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Affect Osteoporosis-Related Traits and Response to Antiresorptive Therapy. Genes (Basel). 2023 Jan 11;14 (1):193. doi: 10.3390/genes14010193.
10. Techapatiphandee M., Tammachote N., Tammachote R., Wongkularb.A., Yanatatsaneejit P. VDR and TNFSF11 polymorphisms are associated with osteoporosis in Thai patients. Biomedical reports. 2018. 9 (4). 350–356. DOI:10.3892/br.2018.1137.
11. Fernandez C., Tennyson J., Priscilla A.S. Osteoporosis and its Association with Vitamin D Receptor, Oestrogen α Receptor, Parathyroid Receptor and Collagen Type I alpha Receptor Gene Polymorphisms with Bone Mineral Density: A Pilot Study from South Indian Postmenopausal Women of Tamil Nadu. Biochemical Genetics. 2022 Feb 23. DOI: 10.1007/s10528-022-10197-5.
12. Alharbi O., El-Sohemy A. Lactose Intolerance (LCT-13910C>T) Genotype Is Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Caucasians: A Mendelian Randomization Study. J Nutr. 2017 Jun;147 (6):1063-1069. doi: 10.3945/jn.116.246108.
13. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M., et al. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. Medicina (Kaunas). 2013. 49 (4). 177-84.
14. Bergholdt H.K.M., Larsen M.K., Varbo A., Nordestgaard B.G., Ellervik C. Lactase persistence, milk intake, hip fracture and bone mineral density: a study of 97 811 Danish individuals and a meta-analysis. J Intern Med. 2018 Sep. 284 (3). 254-269. doi: 10.1111/joim.12753.
15. Mawatari T., Ikemura S., Matsui G., Iguchi T., Mitsuyasu H., et al. Assessment of baseline bone turnover marker levels and response to risedronate treatment: Data from a Japanese phase III trial. Bone Rep. 2020 Apr 25. 12. 100275. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100275.
16. Maylyan E.A. Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Levels of hormones and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. Medical and social problems of the family. 2018. 1 (23). 41-48. in Russian.
17. Dai Z., Wang R., Ang L.W., Yuan J.M., Koh W.P. Bone turnover biomarkers and risk of osteoporotic hip fracture in an Asian population. Bone. 2016 Feb. 83. 171-177. doi: 10.1016/j.bone.2015.11.005.
18. Nor Hashimah A.M.M., Sakthiswary R., Shaharir S.S., Wahab A. Serum Pyridinoline is Associated With Radiographic Joint Erosions in Rheumatoid Arthritis. Arch Rheumatol. 2019 Apr 22. 34 (4). 387-394. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7243.
19. Gladkova E.V., Ulyanov V.Y., Agafonova N.Y. Features of osseous regeneration and informative value of subchondral remodeling markers in early signs of primary gonarthrosis. Klin Lab Diagn. 2022 Aug 15. 67 (8). 433-439. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-8-433-439.
20. Nowacka-Cieciura E., Sadowska A., Pacholczyk M., Chmura A., Tronina O., et al. Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers Under Bisphosphonate Therapy Used in the First Year After Liver Transplantation. Ann Transplant. 2016 Apr 26. 21. 241-9. doi: 10.12659/aot.895413.