

© МАЙЛЯН Э. А.

УДК 618.173:616.71-007.234]+615.356:575

DOI: 10.20333/2500136-2017-6-98-103

АССОЦИАЦИИ ОТДЕЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ LRP5 И IL-6 С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Э. А. Майлян

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк 283003, Украина

Цель исследования. Изучить ассоциации полиморфизмов rs3736228, rs4988321 гена *LRP5* и rs1800795 гена *IL-6* с развитием остеопороза и остеопении в различных участках скелета у женщин в постменопаузальном возрасте.

Материал и методы. Обследованы 483 женщины в постменопаузальный период в возрасте от 38 до 87 лет ($61,0 \pm 0,50$ лет). Длительность постменопаузального периода у женщин была в пределах от 1 года до 40 лет при среднем показателе $12,0 \pm 0,49$ лет. Остеоденситометрия выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($n=483$), проксимального отдела левой бедренной кости ($n=480$), шейки левого бедра ($n=384$), а также дистального отдела предплечья недоминантной руки ($n=96$). Полиморфизмы rs3736228, rs4988321 гена *LRP5* и rs1800795 гена *IL-6* изучали методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Установлено, что среди женщин, имеющих остеопороз поясничных позвонков L1-L4, проксимального отдела левой бедренной кости увеличена частота регистрации генотипа СТ и аллеля Т полиморфизма rs3736228, генотипа GA и аллеля А полиморфизма rs4988321 гена *LRP5* ($p<0,05$). С остеопорозом дистального отдела костей предплечья недоминантной руки обнаружена ассоциация аллеля Т полиморфизма rs3736228, генотипа GA полиморфизма rs4988321 ($p<0,05$). Следует отметить, что для полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* не выявлено ассоциаций с остеопорозом поясничных позвонков L1-L4, проксимального отдела левой бедренной кости и дистального отдела предплечья ($p>0,05$). Вместе с тем установлено, что генотип GG и аллель G полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* являются факторами риска развития остеопороза шейки левого бедра ($p<0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о важной роли полиморфизмов rs3736228, rs4988321 гена *LRP5* и rs1800795 гена *IL-6* в формировании постменопаузального остеопороза и могут быть использованы для разработки прогностических критериев с целью выявления предрасположенности к заболеванию, повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ген *LRP5*, ген *IL-6*, полиморфизмы, остеопороз, женщины, постменопауза.

Для цитирования: Майлян ЭА. Ассоциации отдельных полиморфизмов генов *LRP5* и *IL-6* с постменопаузальным остеопорозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(6): 98-103. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-98-103

ASSOCIATIONS OF SEPARATE POLYMORPHISMS OF LRP5 AND IL-6 GENES WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

E. A. Maylyan

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk 283003, Ukraine

The aim of the research. To study the association of the rs3736228, rs4988321 polymorphisms of the gene *LRP5* and rs1800795 of the *IL-6* gene with the development of osteoporosis and osteopenia in various parts of the skeleton in postmenopausal women.

Material and methods. 483 women were examined in the postmenopausal period at the age from 38 to 87 years old (61.0 ± 0.50 years old). The duration of the postmenopausal period in women was in the range from 1 year to 40 years with an average of 12.0 ± 0.49 years. Osteodensitometry was performed by the method of dual-energy x-ray absorptiometry in the zone of the lumbar vertebrae L1-L4 ($n = 483$), the proximal left femur ($n = 480$), the left femoral neck ($n = 384$), and the distal forearm of the non-dominant hand ($n = 96$). The polymorphisms rs3736228, rs4988321 of the gene *LRP5* and rs1800795 of the *IL-6* gene were studied by real-time PCR. Results. It was found that among women with osteoporosis of lumbar vertebrae L1-L4, the proximal part of the left femur, the frequency of registration of the CT genotype and the T allele of polymorphism rs3736228, genotype GA and allele A of polymorphism rs4988321 of the *LRP5* gene ($p<0.05$) was increased. At the same time, it was established that the GG genotype and the G allele of polymorphism rs1800795 of the *IL-6* gene are risk factors for the development of left hip osteoporosis.

The conclusion. The obtained data proved important role of polymorphisms rs3736228, rs4988321 of gene *LRP5* and rs1800795 of *IL-6* gene in the formation of postmenopausal osteoporosis and can be used for developing prognostic criteria with the purpose to reveal predisposition to the disease, increasing the effectiveness of therapeutic and prophylactic activity.

Key words: *LRP5* gene, *IL-6* gene, polymorphisms, osteoporosis, women, postmenopause.

Citation: Maylyan EA. Associations of separate polymorphisms of *LRP5* and *IL-6* genes with postmenopausal osteoporosis. *Siberian Medical Review*. 2017;(6): 98-103. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-98-103

Введение

Остеопороз – широко распространенное хроническое прогрессирующее метаболическое системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, вследствие чего снижается ее прочность и повышается риск переломов [1]. Известно, что в этиопатогенезе остеопороза роль генетических факторов достигает 60-80 % [2, 3]. Поэтому поиск генетических предикторов заболевания является важным компонентом в совершенствовании первичной профилактики постменопаузального остеопороза.

Учитывая важную роль в регуляции остеогенеза и ремоделирования костной ткани канонического Wnt-сигнального пути [4] и иммунных факторов [5], гены *LRP5* и *IL-6* по праву относят генам кандидатам постменопаузального остеопороза. Следует отметить, что выполненные к настоящему времени исследования о роли полиморфизмов вышеуказанных генов в развитии остеопороза демонстрируют противоречивость полученных результатов [6-16], а в странах СНГ внимание данной проблеме практически не уделялось.

Цель исследования – изучение ассоциации полиморфизмов rs3736228, rs4988321 гена *LRP5* и rs1800795 гена *IL-6* с

развитием постменопаузального остеопороза и остеопении в зоне поясничных позвонков L1-L4, проксимального отдела левой бедренной кости, шейки левого бедра, а также дистального отдела предплечья недоминантной руки.

Материал и методы

Обследовано 483 женщины в постменопаузальном возрасте. Возраст обследованных лиц составил от 38 до 87 лет (61,0±0,50 лет), а средняя длительность постменопаузального периода равнялась 12,0±0,49 лет при максимальном ее значении 40 лет. На момент обследования женщины имели стойкое отсутствие менструаций как минимум в течение одного года. Для выделения ДНК из периферической крови и определения полиморфизмов rs3736228, rs4988321 гена *LRP5* и rs1800795 гена *IL-6* использовались коммерческие наборы производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ). Учет полимеразной цепной реакции производился на амплификаторе ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

Минеральная плотность костной ткани измерялась при помощи денситометров «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на уровне поясничных позвонков L1-L4, проксимального отдела левой бедренной кости, в том числе зоны шейки бедра, а также дистального отдела костей предплечья недоминантной руки. На основании результатов

остеоденситометрии по каждому участку скелета все женщины делились на 3 группы исходя из значений Т-показателя – с остеопорозом, с остеопенией и здоровые. Женщины со значениями Т-показателя до -1,0 стандартных отклонений от пиковой костной массы были отнесены к группе здоровых. Пациенты с более низкими его уровнями составили группы с остеопенией (ниже -1,0 до -2,5 стандартных отклонений) и остеопорозом (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ «MedStat» и «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft, Inc.). Для оценки соответствия распределения данных молекулярно-генетического тестирования закону Hardy-Weinberg использовался критерий χ^2 . Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей между группами оценивали при помощи χ^2 (анализ таблиц сопряженности – таблицы k×m) и методом углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Степень ассоциации генотипа и аллелей с остеопенией и остеопорозом оценивалась по величине отношения шансов (OR) с учетом 95 % доверительного интервала (95 % CI). Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выполненный статистический анализ полученных результатов показал, что распределение генотипов полиморфизмов rs3736228, rs4988321 гена *LRP5* и rs1800795 гена *IL-6* среди

Таблица 1

Частота генотипов и аллелей полиморфизмов rs3736228, rs4988321 гена *LRP5* и rs1800795 гена *IL-6* в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 (n=483)

Генотипы и аллели	Распределение генотипов и аллелей среди женщин в группах:				P между группами	OR (95 % CI)
	группа 1, остеопороз	группа 2, остеопения	группа 3, здоровые	P		
полиморфизм rs3736228 гена <i>LRP5</i>						
CC, n (%)	77 (61,6)	128 (74,4)	147 (79,0)	0,018	1-3: 0,002	0,43 (0,26-0,71)
CT, n (%)	44 (35,2)	41 (23,8)	36 (19,4)		1-3: 0,003	2,26 (1,35-3,80)
TT, n (%)	4 (3,2)	3 (1,8)	3 (1,6)		-	-
C, n (%)	198 (79,2)	297 (86,3)	330 (88,7)	0,004	1-3: 0,002	0,49 (0,31-0,76)
T, n (%)	52 (20,8)	47 (13,7)	42 (11,3)		1-3: 0,002	2,06 (1,33-3,21)
полиморфизм rs4988321 гена <i>LRP5</i>						
GG, n (%)	101 (80,8)	150 (87,2)	170 (91,4)	0,051	1-3: 0,012	0,40 (0,20-0,78)
GA, n (%)	24 (19,2)	21 (12,2)	16 (8,6)		1-3: 0,012	2,53 (1,28-4,98)
AA, n (%)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)		-	-
G, n (%)	226 (90,4)	321 (93,3)	356 (95,7)	0,032	1-3: 0,015	0,42 (0,22-0,81)
A, n (%)	24 (9,6)	23 (6,7)	16 (4,3)		1-3: 0,015	2,36 (1,23-4,55)
полиморфизм rs1800795 гена <i>IL-6</i>						
GG, n (%)	25 (20,0)	41 (23,8)	40 (21,5)	0,301	-	-
GC, n (%)	66 (52,8)	96 (55,8)	90 (48,4)		-	-
CC, n (%)	34 (27,2)	35 (20,4)	56 (30,1)		-	-
G, n (%)	116 (46,4)	178 (51,7)	170 (45,7)	0,226	-	-
C, n (%)	134 (53,6)	166 (48,3)	202 (54,3)		-	-

обследованных женщин соответствовало закону Hardy-Weinberg ($p > 0,05$). Удельный вес лиц, имеющих генотипы CC, CT и TT полиморфизма rs3736228, составил соответственно 72,9 %, 25,0 % и 2,1 %, а женщин с генотипами GG, GA и AA полиморфизма rs4988321 – соответственно 87,2 %, 12,6 % и 0,2 %. Генотипы GG, GC и CC полиморфизма rs1800795 гена IL-6 регистрировались соответственно у 21,9 %, 52,2 % и 25,9 % женщин.

В таблице 1 представлены данные молекулярно-генетических исследований женщин в зависимости от результатов остеоденситометрии поясничных позвонков L1-L4, свидетельствующие о существенных различиях в распределении генотипов и аллелей полиморфизма rs3736228 ($p = 0,018$ и $p = 0,004$ соответственно), аллелей полиморфизма rs4988321 ($p = 0,032$). При этом наличие у женщин остеопороза поясничных позвонков L1-L4 сочеталось с повышенной встречаемостью генотипа CT ($p = 0,003$) и аллеля Т ($p = 0,002$) полиморфизма rs3736228 гена LRP5. Кроме того, в отличие от контрольной группы при остеопорозе чаще выявлялись генотип GA ($p = 0,012$) и аллель А ($p = 0,015$) полиморфизма rs4988321. Следует отметить, что полиморфизм rs1800795 гена IL-6 не имел ассоциаций с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков L1-L4 у обследованных женщин ($p > 0,05$).

Не было установлено ассоциаций ($p > 0,05$) полиморфизма rs1800795 гена IL-6 и с результатами денситометрии дис-

тального отдела предплечья (табл. 2). Наряду с этим, было обнаружено, что по сравнению с контрольной группой среди больных остеопорозом костей предплечья чаще выявлялись обладатели аллеля Т и реже - аллеля С полиморфизма rs3736228 ($p = 0,042$). Кроме того, при сравнении лиц, имеющих остеопороз, с остальными женщинами (здоровые и с остеопенией) установлено, что при остеопорозе костей предплечья была повышена регистрация генотипа GA полиморфизма rs4988321 ($p = 0,047$), тогда как частота генотипа GG, наоборот, была снижена ($p = 0,047$).

Анализ частот изученных генетических маркеров в зависимости от состояния проксимального отдела левой бедренной кости женщин (табл. 3) также позволил выявить ассоциации остеопоротических изменений данного участка скелета с генотипами и аллелями полиморфизмов rs3736228 ($p = 0,008$ и $p = 0,001$ соответственно), rs4988321 ($p = 0,003$ и $p = 0,001$ соответственно) гена LRP5, но не rs1800795 гена IL-6 ($p > 0,05$). По сравнению с контрольной группой среди женщин с остеопорозом проксимального отдела левого бедра было обнаружено повышенное количество лиц с генотипом CT ($p = 0,022$) и аллелем Т ($p = 0,002$) полиморфизма rs3736228, генотипом GA ($p = 0,002$) и аллелем А ($p = 0,004$) полиморфизма rs4988321.

Следует отметить, что распределение полиморфных вариантов гена LRP5 среди здоровых женщин и пациентов с остеопорозом и остеопенией шейки левого бедра не имело

Таблица 2

Частота генотипов и аллелей полиморфизмов rs3736228, rs4988321 гена LRP5 и rs1800795 гена IL-6 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне дистального отдела предплечья (n=96)

Генотипы и аллели	Распределение генотипов и аллелей среди женщин в группах:				P между группами	OR (95 % CI)
	группа 1, остеопороз	группа 2, остеопения	группа 3, здоровые	P		
полиморфизм rs3736228 гена LRP5						
CC, n (%)	15 (46,9)	20 (52,6)	19 (73,1)	0,255	-	-
CT, n (%)	14 (43,7)	15 (39,5)	7 (26,9)		-	-
TT, n (%)	3 (9,4)	3 (7,9)	0 (0,0)		-	-
С, n (%)	44 (68,8)	55 (72,4)	45 (86,5)	0,070	1-3: 0,042	0,34 (0,13-0,89)
Т, n (%)	20 (31,2)	21 (27,6)	7 (13,5)		1-3: 0,042	2,92 (1,12-7,60)
полиморфизм rs4988321 гена LRP5						
GG, n (%)	23 (71,9)	37 (97,4)	21 (80,8)	0,012	1-(2+3): 0,047	0,26 (0,09-0,83)
GA, n (%)	9 (28,1)	1 (2,6)	5 (19,2)		1-(2+3): 0,047	3,78 (1,21-11,8)
AA, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		-	-
G, n (%)	55 (85,9)	75 (98,7)	47 (90,4)	0,017	-	-
A, n (%)	9 (14,1)	1 (1,3)	5 (9,6)		-	-
полиморфизм rs1800795 гена IL-6						
GG, n (%)	6 (18,7)	9 (23,7)	8 (30,8)	0,245	-	-
GC, n (%)	19 (59,4)	15 (39,5)	8 (30,8)		-	-
CC, n (%)	7 (21,9)	14 (36,8)	10 (38,4)		-	-
G, n (%)	31 (48,4)	33 (43,4)	24 (46,2)	0,837	-	-
С, n (%)	33 (51,6)	43 (56,6)	28 (53,8)		-	-

Таблица 3

Частота генотипов и аллелей полиморфизмов rs3736228, rs4988321 гена *LRP5* и rs1800795 гена *IL-6* в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне всего проксимального отдела левой бедренной кости (n=480)

Генотипы и аллели	Распределение генотипов и аллелей среди женщин в группах:				P между группами	OR (95 % CI)
	группа 1, остеопороз	группа 2, остеопения	группа 3, здоровые	P		
полиморфизм rs3736228 гена <i>LRP5</i>						
CC, n (%)	23 (52,3)	140 (72,5)	186 (76,6)	0,008	1-3: 0,003	0,33 (0,17-0,65)
CT, n (%)	18 (40,9)	49 (25,4)	54 (22,2)		1-3: 0,022	2,42 (1,24-4,75)
TT, n (%)	3 (6,8)	4 (2,1)	3 (1,2)		-	-
C, n (%)	64 (72,7)	329 (85,2)	426 (87,7)	0,001	1-3: 0,002	0,38 (0,22-0,65)
T, n (%)	24 (27,3)	57 (14,8)	60 (12,3)		1-3: 0,002	2,66 (1,55-4,58)
полиморфизм rs4988321 гена <i>LRP5</i>						
GG, n (%)	31 (70,5)	166 (86,0)	221 (90,9)	0,003	1-3: 0,002	0,24 (0,11-0,52)
GA, n (%)	13 (29,5)	26 (13,5)	22 (9,1)		1-3: 0,002	4,21 (1,93-9,21)
AA, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)		-	-
G, n (%)	75 (85,2)	358 (92,7)	464 (95,5)	0,001	1-3: 0,004	0,27 (0,13-0,57)
A, n (%)	13 (14,8)	28 (7,3)	22 (4,5)		1-3: 0,004	3,66 (1,77-7,57)
полиморфизм rs1800795 гена <i>IL-6</i>						
GG, n (%)	11 (25,0)	40 (20,7)	55 (22,6)	0,950	-	-
GC, n (%)	22 (50,0)	104 (53,9)	123 (50,6)		-	-
CC, n (%)	11 (25,0)	49 (25,4)	65 (26,8)		-	-
G, n (%)	44 (50,0)	184 (47,7)	233 (47,9)	0,924	-	-
C, n (%)	44 (50,0)	202 (52,3)	253 (52,1)		-	-

статистически значимых различий (табл. 4). Вместе с тем, различия были существенны для частот генотипов ($p=0,045$) и аллелей ($p=0,032$) полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*. У женщин с остеопорозом шейки левого бедра чаще, чем у здоровых лиц регистрировались генотип GG ($p=0,035$) и аллель G ($p=0,040$), реже – аллель C ($p=0,040$) вышеуказанного полиморфизма.

Полученные в исследовании данные согласуются с результатами большинства других исследований. Так, в двух выполненных мета-анализах показано, что обладатели генотипа GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* отличаются сниженными значениями минеральной плотности шейки бедра, но не поясничных позвонков [11, 14]. Вместе с тем следует отметить, что в отдельных работах при обследовании женщин в постменопаузу была обнаружена связь генотипа GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* со снижением минеральной плотности не только шейки бедра, но и поясничных позвонков [8].

Роль полиморфизма rs3736228 гена *LRP5* в патологии костной системы, выявленная в нашем исследовании, была установлена и другими исследователями [6, 7, 13, 15, 16], которые показали, что при генотипе CC значения минеральной плотности кости выше, чем при генотипах CT и TT вышеуказан-

ного полиморфизма, а аллель T и генотип TT повышают риск постменопаузального остеопороза и низкоэнергетических переломов. Наряду с этим, необходимо указать, что в некоторых работах не удалось подтвердить значение вышеуказанного полиморфизма в развитии остеопороза у женщин в постменопаузу [10, 12].

Установленные нами ассоциации генотипа GA полиморфизма rs4988321 гена *LRP5* с остеопорозом согласуются с данными, свидетельствующими о более высоких значениях минеральной плотности скелета у женщин при генотипе GG, чем при генотипах GA и AA [9, 16]. Однако в работе, выполненной в Тунисе и включившей результаты обследования 566 женщин в постменопаузальном возрасте (средний возраст $59,5 \pm 7,7$ лет), роли полиморфизма rs4988321 установлено не было [13].

Следует обратить внимание на имеющиеся разногласия полученных в различных исследованиях результатов изучения роли полиморфизмов rs3736228, rs4988321 и rs1800795 в формировании остеопоротических изменений костной ткани у женщин в постменопаузу. Противоречивость сделанных различными авторами выводов может быть обусловлена многофакторной природой этиопатогенеза остеопороза, влиянием на костную систему ряда других, не всегда

Таблица 4

Частота генотипов и аллелей полиморфизмов rs3736228, rs4988321 гена LRP5 и rs1800795 гена IL-6 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне шейки левого бедра (n=384)

Генотипы и аллели	Распределение генотипов и аллелей среди женщин в группах:				P между группами	OR (95 % CI)
	группа 1, остеопороз	группа 2, остеопения	группа 3, здоровые	P		
полиморфизм rs3736228 гена LRP5						
CC, n (%)	30 (69,8)	158 (76,0)	107 (80,5)	0,091	-	-
CT, n (%)	11 (25,6)	48 (23,1)	26 (19,5)		-	-
TT, n (%)	2 (4,6)	2 (0,9)	0 (0,0)		-	-
C, n (%)	71 (82,6)	364 (87,5)	240 (90,2)	0,156	-	-
T, n (%)	15 (17,4)	52 (12,5)	26 (9,8)		-	-
полиморфизм rs4988321 гена LRP5						
GG, n (%)	35 (81,4)	179 (86,0)	123 (92,5)	0,230	-	-
GA, n (%)	8 (18,6)	28 (13,5)	10 (7,5)		-	-
AA, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)		-	-
G, n (%)	78 (90,7)	386 (92,8)	256 (96,2)	0,089	-	-
A, n (%)	8 (9,3)	30 (7,2)	10 (3,8)		-	-
полиморфизм rs1800795 гена IL-6						
GG, n (%)	17 (39,5)	38 (18,2)	28 (21,1)	0,045	1-3: 0,035	2,45 (1,17-5,14)
GC, n (%)	19 (44,2)	116 (55,8)	72 (54,1)		-	-
CC, n (%)	7 (16,3)	54 (26,0)	33 (24,8)		-	-
G, n (%)	53 (61,6)	192 (46,2)	128 (48,1)	0,032	1-3: 0,040	1,73 (1,05-2,85)
C, n (%)	33 (38,4)	224 (53,8)	138 (51,9)		1-3: 0,040	0,58 (0,35-0,95)

учитываемых факторов, которые способны ослаблять или усиливать генетическую детерминированность заболевания (особенности образа жизни и питания, экологические условия проживания и работы, степень ультрафиолетового облучения и т.д.), а также нивелирующим или, наоборот, потенцирующим действием других генетических систем [2-4].

Заключение

Таким образом, установлено, что с развитием у женщин в постменопаузу остеопороза поясничных позвонков L1-L4 и проксимального отдела левой бедренной кости ассоциируются (p<0,05) генотип CT и аллель T полиморфизма rs3736228, генотип GA и аллель A полиморфизма rs4988321 гена LRP5. Увеличенный риск остеопороза дистального отдела костей предплечья недоминантной руки характерен для женщин, имеющих аллель T полиморфизма rs3736228 и генотип GA полиморфизма rs4988321 (p<0,05). Наличие генотипа GG и аллеля G полиморфизма rs1800795 гена IL-6 является фактором риска остеопороза шейки левого бедра (p<0,05). Полученные данные могут быть использованы для разработки критериев выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин постменопаузального возраста.

Литература

1. Поворознюк ВВ, Резниченко НА, Майлян ЭА. Регуляция

эстрогенами ремоделирования костной ткани. *Репродуктивная эндокринология*. 2014;(1):14-18.

2. Хусаинова РИ, Хуснутдинова ЭК. Молекулярно-генетические основы остеопороза. *Биомика*. 2014;6(1):24-51.

3. Umano T, Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;452(2):287-93. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.

4. Майлян ЭА. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути. *Остеопороз и остеопатии*. 2015;(2):15-19.

5. Поворознюк ВВ, Резниченко НА, Майлян ЭА. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2013;(3):21-6.

6. Canto-Cetina T, Polanco Reyes L, González Herrera L, Rojano-Mejía D, Coral-Vázquez RM, Coronel A, Canto P. Polymorphism of LRP5, but not of TNFRSF11B, is associated with a decrease in bone mineral density in postmenopausal Maya-Mestizo women. *American Journal of Human Biology*. 2013;25(6):713-18. DOI: 10.1002/ajhb.22464.

7. Chubachi S, Nakamura H, Sasaki M, Haraguchi M, Miyazaki M, Takahashi S, Tanaka K, Funatsu Y, Asano K, Betsuyaku T. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. *Respirology*. 2015;20(2):286-95. DOI: 10.1111/resp.12429.

8. Czerny B, Kaminski A, Kurzawski M, Kotrych D, Safranow K, Dziedziejko V, Bohatyrewicz A, Pawlik A. The association of IL-1beta, IL-2, and IL-6 gene polymorphisms with bone mineral density and osteoporosis in postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;149(1):82-5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.12.010.

9. Lauretani F, Cepollaro C, Bandinelli S, Cherubini A, Gozzini A, Masi L, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell-Sala S, Marini F, Tanini A, Corsi AM, Ceda GP, Brandi ML, Ferrucci L. LRP5 gene polymorphism and cortical bone. *Aging Clinical And Experimental Research*. 2010;22(4):281-88.

10. Méndez JP, Rojano-Mejía D, Coral-Vázquez RM, Coronel A, Pedraza J, Casas MJ, Soriano R, García-García E, Vilchis F, Canto P. Impact of genetic variants of IL-6, IL6R, LRP5, ESR1 and SP7 genes on bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women with obesity. *Gene*. 2013;528(2):216-20. DOI: 10.1016/j.gene.2013.07.008.

11. Ni Y, Li H, Zhang Y, Zhang H, Pan Y, Ma J, Wang L. Association of IL-6 G-174C polymorphism with bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2014;32(2):167-73. DOI: 10.1007/s00774-013-0477-2.

12. Peng J, Lu Y, Liu YJ, Zhan YL. Association of LRP5 Ala1330Val polymorphism with fracture risk: a meta-analysis. *Genetics and Molecular Research*. 2016;15(1):1-8. DOI: 10.4238/gmr.15017552.

13. Sassi R, Sahli H, Souissi C, El Mahmoudi H, Zouari B, Ben Ammar ElGaaied A, Sellami S, Ferrari SL. Association of LRP5 genotypes with osteoporosis in Tunisian postmenopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014;(15):144. DOI: 10.1186/1471-2474-15-144.

14. Wang Z, Yang Y, He M, Wang R, Ma J, Zhang Y, Zhao L, Yu K. Association between interleukin-6 gene polymorphisms and bone mineral density: a meta-analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2013;17(12):898-909. DOI: 10.1089/gtmb.2013.0223.

15. Xu GY, Qiu Y, Mao HJ. Common polymorphism in the LRP5 gene may increase the risk of bone fracture and osteoporosis. *BioMed Research International*. 2014;(2014):290531. DOI: 10.1155/2014/290531.

16. Yi J, Cai Y, Yao Z, Lin J. Genetic Analysis of the Relationship between Bone Mineral Density and Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5 Gene Polymorphisms. *PLoS One*. 2013;8(12):e85052. DOI: 10.1371/journal.pone.0085052.

References

1. Povoroznyuk VV, Reznichenko NA, Maylyan EA. Estrogen-associated regulation of the bone tissue remodeling. *Reproductive Endocrinology*. 2014;(1):14-18. (in Russian)

2. Husainova RI, Husnutdinova EK. Molecular-genetic basis of osteoporosis. *Biomics*. 2014;6(1):24-51. (in Russian)

3. Urano T, Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;452(2):287-93. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.

4. Maylyan EA. Multifactorial nature of osteoporosis etiopathogenesis and role of canonic of WNT-signaling pathway genes. *Osteoporosis and Osteopathy*. 2015;(2):15-19. (in Russian)

5. Povoroznyuk VV, Reznichenko NA, Maylyan EA. Immunologic aspects of postmenopausal osteoporosis. *Pain. Joints. Spine*. 2013;(3):21-26. (in Russian)

6. Canto-Cetina T, Polanco Reyes L, González Herrera L, Rojano-Mejía D, Coral-Vázquez RM, Coronel A, Canto P. Polymorphism of LRP5, but not of TNFRSF11B, is associated with a decrease in

bone mineral density in postmenopausal Maya-Mestizo women. *American Journal of Human Biology*. 2013;25(6):713-18. DOI: 10.1002/ajhb.22464.

7. Chubachi S, Nakamura H, Sasaki M, Haraguchi M, Miyazaki M, Takahashi S, Tanaka K, Funatsu Y, Asano K, Betsuyaku T. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. *Respirology*. 2015;20(2):286-95. DOI: 10.1111/resp.12429.

8. Czerny B, Kaminski A, Kurzawski M, Kotrych D, Safranow K, Dziedziejko V, Bohatyrewicz A, Pawlik A. The association of IL-1beta, IL-2, and IL-6 gene polymorphisms with bone mineral density and osteoporosis in postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;149(1):82-5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.12.010.

9. Lauretani F, Cepollaro C, Bandinelli S, Cherubini A, Gozzini A, Masi L, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell-Sala S, Marini F, Tanini A, Corsi AM, Ceda GP, Brandi ML, Ferrucci L. LRP5 gene polymorphism and cortical bone. *Aging Clinical And Experimental Research*. 2010;22(4):281-88.

10. Méndez JP, Rojano-Mejía D, Coral-Vázquez RM, Coronel A, Pedraza J, Casas MJ, Soriano R, García-García E, Vilchis F, Canto P. Impact of genetic variants of IL-6, IL6R, LRP5, ESR1 and SP7 genes on bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women with obesity. *Gene*. 2013;528(2):216-20. DOI: 10.1016/j.gene.2013.07.008.

11. Ni Y, Li H, Zhang Y, Zhang H, Pan Y, Ma J, Wang L. Association of IL-6 G-174C polymorphism with bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2014;32(2):167-73. DOI: 10.1007/s00774-013-0477-2.

12. Peng J, Lu Y, Liu YJ, Zhan YL. Association of LRP5 Ala1330Val polymorphism with fracture risk: a meta-analysis. *Genetics and Molecular Research*. 2016;15(1):1-8. DOI: 10.4238/gmr.15017552.

13. Sassi R, Sahli H, Souissi C, El Mahmoudi H, Zouari B, Ben Ammar ElGaaied A, Sellami S, Ferrari SL. Association of LRP5 genotypes with osteoporosis in Tunisian postmenopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014;(15):144. DOI: 10.1186/1471-2474-15-144.

14. Wang Z, Yang Y, He M, Wang R, Ma J, Zhang Y, Zhao L, Yu K. Association between interleukin-6 gene polymorphisms and bone mineral density: a meta-analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2013;17(12):898-909. DOI: 10.1089/gtmb.2013.0223.

15. Xu GY, Qiu Y, Mao HJ. Common polymorphism in the LRP5 gene may increase the risk of bone fracture and osteoporosis. *BioMed Research International*. 2014;(2014):290531. DOI: 10.1155/2014/290531.

16. Yi J, Cai Y, Yao Z, Lin J. Genetic Analysis of the Relationship between Bone Mineral Density and Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5 Gene Polymorphisms. *PLoS One*. 2013;8(12):e85052. DOI: 10.1371/journal.pone.0085052.

Сведения об авторах

Майлян Эдуард Аветнакович, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; адрес: Украина, 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16; тел.: +7 (903) 6603738; e-mail: mea095@yandex.ru

Author information

Edward A. Maylyan, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Address: 16, Illich Ave., Donetsk, Ukraine, 283003; Phone: +7 (903) 6603738; e-mail: mea095@yandex.ru

Поступила 29.06.2017 г.

Принята к печати 10.10.2017 г.