

Министерство здравоохранения
Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

На правах рукописи

Майлян Эдуард Апетнакович

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк

Научные консультанты: член-корр. НАМНУ, доктор медицинских наук, профессор
Игнатенко Григорий Анатольевич

доктор медицинских наук, доцент
Резниченко Наталья Анатольевна

Официальные оппоненты: **Хараева Заира Феликсовна**
доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования (ФГБОУ ВО) «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»

Сикилинда Владимир Данилович
доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования (ФГБОУ ВО) «Ростовский государственный медицинский университет»

Булгакова Светлана Викторовна
доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования (ФГБОУ ВО) «Самарский государственный медицинский университет»

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»**

Защита состоится «24» мая 2019 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.011.03 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря. Тел. (062) 332-70-35, e-mail: spec-sovet-01-011-03@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: г. Донецк, пр. Ильича, 16; dnmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 201__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.011.03

Золотухин С.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Остеопороз (ОП) – широко распространенное хроническое заболевание скелета, которое в структуре заболеваемости по социально-экономической и медицинской значимости является ведущей патологией костно-мышечной системы (Eastell R. et al., 2016). Подавляющее число случаев ОП (до 80-85%) приходится на женщин постменопаузального возраста (Казимирко В.К. и соавт., 2011).

ОП поражает от трети до половины женщин в постменопаузальный период. В женской популяции Украины ОП диагностируют у 13% женщин в возрастной группе 50-59 лет, у 25% – в группе 60-69 лет, у 50% – в группе 70-79 лет и у 53% – в группе 80-89 лет (Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., 2002). Популяционные исследования, выполненные в России в 1990-х годах, показали, что ОП имеет каждая третья женщина (33,8%) в возрасте 50 лет и старше (Лесняк О.М., 2016).

Наиболее частые осложнения ОП у женщин в постменопаузе - переломы тел позвонков, бедренной кости, дистальных отделов лучевой кости. В Украине у 20-25% пациенток в возрасте старше 50 лет наблюдается более одного перелома тел позвонков (Поворознюк В.В. и соавт., 2009). Начиная с возраста 50 лет, в течение последующей жизни имеют вероятность сломать бедренную кость 7% российских женщин (Лесняк О.М. и соавт., 2018). Остеопоротические переломы существенно снижают качество жизни пациентов, а также увеличивают показатели смертности (Kanis J.A. et al., 2013; Поворознюк В.В., Орлик Т.В., 2016; Лесняк О.М. и соавт., 2018).

Крайне тревожные показатели заболеваемости ОП и связанных с ним низкоэнергетических переломов у женщин в постменопаузальном возрасте свидетельствуют о необходимости разработки современных способов предупреждения, раннего выявления и эффективного лечения ОП для профилактики будущих переломов. Одной из важнейших задач в организации медицинской помощи должно быть выявление женщин группы высокого риска по развитию ОП и своевременное назначение им соответствующих профилактических программ. Для ее решения актуальным является проведение исследований, направленных на создание инновационных подходов, основанных на глубоком понимании этиопатогенеза постменопаузального ОП. Для успешного решения проблемы необходима совместная и скоординированная работа врачей разных специальностей (терапевтов, гинекологов, эндокринологов, травматологов, иммунологов и т.д.), которые должны иметь четкие критерии для заблаговременного выявления женщин группы риска по заболеванию и обоснования необходимости назначения им профилактических и лечебных мероприятий.

При разработке критериев для оценки как предрасположенности развития постменопаузального ОП, так и ответа костной ткани на проводимую антиостеопоротическую терапию необходимо учитывать, что вышеуказанное заболевание является мультифакторной патологией, в патогенезе которой важную роль играют иммунные механизмы.

На риск развития ОП влияет широкий спектр внешних факторов, к которым относят особенности образа жизни и питания, вредные привычки, насыщенность организма витамином D (VD) и кальцием (Казимирко В.К. и соавт., 2011; Cosman F. et al., 2014; Вербовой А.Ф., 2016; Camacho P.M. et al., 2016; Коденцова В.М. и соавт., 2017; Пигарова Е.А., Петрушкина А.А., 2017; Fleet J.C., 2017; Holick M.F., 2017; Saccamo D. et al., 2018). Несомненно, фундаментальную роль в развитии ОП отводят гормональным изменениям у женщин в постменопаузе, в первую очередь – снижению продукции эстрогенов (Jin Z. et al., 2015; Кузнецова И.В., 2016; Фомина Л.А., Зябрева И.А., 2017).

Наряду с вышеизложенным, установлено, что до 60-90% случаев ОП генетически детерминировано (Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К., 2014; Urano T., Inoue S., 2014; Mo X.W. et al., 2015). Развитие постменопаузального ОП зависит от функции многих генов, т.е. генная сеть патогенеза заболевания, равно как и морфогенеза кости весьма сложна. Причем, среди генов кандидатов ОП немаловажную роль отводят группе генов, которые кодируют иммунные факторы – интерлейкин-6 (ген *IL-6*), RANKL (ген *TNFSF11*), остеопротегерин (ген *TNFRSF11B*) и др.

Кроме того, результаты многочисленных экспериментальных и клинических наблюдений свидетельствуют о наличии взаимосвязей между иммунной системой и костной тканью. Появилась новая область научных знаний – остеоиммунология, изучающая закономерности взаимодействия иммунной и костной систем организма в норме и патологии. Существенные успехи в области остеоиммунологии доказывают ключевую роль в патогенезе ОП иммунных механизмов (Ginaldi L., De Martinis M., 2016; Liu H. et al., 2017; Dar H.Y. et al., 2018; Ralston S.H., Schett G., 2018).

Именно дисрегуляция взаимоотношений между иммунной и костной системами, нарушение баланса в иммунных механизмах лежат в основе патогенеза постменопаузального ОП. Не вызывает сомнений, что ускоренная потеря костной массы у женщин в постменопаузе, вызванная дефицитом эстрогенов, представляет собой комплексный эффект множества клеточных и молекулярных механизмов с центральной ролью иммунокомпетентных клеток (Т хелперы 1, 2, 17 типов и др.) и цитокинов (фактор некроза опухолей α , интерлейкины 1, 6, 10, 17, RANKL и др.). И теперь, учитывая ключевую роль иммунных механизмов в нарушениях ремоделирования костной ткани, ОП называют хроническим иммуноопосредованным заболеванием, а вместо термина «Остеопороз» все чаще и обосновано используют термин «Иммунопороз» (Srivastava R.K. et al., 2018).

С одной стороны, достижения остеоиммунологии имеют важную научную ценность и свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этой области для более глубокого изучения механизмов регуляции костного ремоделирования иммунными факторами. С другой стороны, уже сейчас есть научно обоснованные предпосылки для использования результатов научных изысканий с целью разработки новых подходов в профилактике и терапии постменопаузального ОП.

Степень разработанности темы

Накопленные к настоящему времени данные демонстрируют важную роль вышеуказанных факторов (генетические, иммунные и т.д.) в формировании ОП у женщин в постменопаузе. Вместе с тем, анализ выводов в различных исследованиях, нередко показывает несопоставимость получаемых результатов о роли тех или иных факторов в патогенезе заболевания. В частности данные молекулярно-генетических исследований свидетельствует о наличии определенных противоречий в определении значимости генетических полиморфизмов в развитии постменопаузального ОП. Не изучена роль генетических маркеров в формировании остеопоротических изменений дифференцированно в различных участках скелета женщин, а также в зависимости от длительности постменопаузы.

Остаются не исследованными многие аспекты патогенетических механизмов ОП с учетом взаимовлияния друг на друга различных иммунных, эндокринных и других факторов. В том числе не изучены особенности цитокинового, эндокринного, биохимического статуса, показателей клинического анализа крови, маркеров костного обмена, VD у женщин с различными генетическими полиморфизмами. Не выполнялась комплексная оценка влияния этиопатогенетических факторов, в том числе иммунных, на риск формирования патологии у женщин, которая позволила бы получить математическую модель для расчета степени риска развития постменопаузального ОП. Не уделено внимание исследованию влияния генетических полиморфизмов, в том числе мутаций в генах, кодирующих иммунные факторы, на эффективность лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроната.

Понимание мультифакторной природы постменопаузального ОП диктует необходимость использования комплексного подхода для оценки этиопатогенеза заболевания. Именно комплексное исследование роли взаимосвязанных и взаимовлияющих друг на друга иммунных и генетических факторов, внешних воздействий, эндокринных и других особенностей женщин даст возможность более полно охарактеризовать причины и детализировать механизмы патогенеза заболевания, разработать научно-обоснованные эффективные методы предупреждения и лечения патологии.

Все вышеизложенное свидетельствует о важной научной и практической значимости научно-исследовательской работы, предполагающей проведение комплексного изучения различных этиопатогенетических факторов (иммунных, генетических, эндокринных и т.д.) при постменопаузальном ОП. Результаты комплексного исследования позволят получить новые сведения о патогенезе заболевания, разработать математическую модель, использование которой в практическом здравоохранении даст возможность для каждой женщины индивидуально и задолго до наступления менопаузы определить риск развития постменопаузального ОП. Аналогичные подходы могут быть важны и для прогнозирования у каждой больной с уже сформировавшимся заболеванием степени ответа на антирезорбтивную терапию.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа являлась фрагментом научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить дифференцированный подход к диагностике, лечению и профилактике нарушений здоровья женщин различного генеза» (номер государственной регистрации / шифр темы: УН 16.05.22), в которой соискатель являлся соисполнителем.

Цель исследования: создать математическую модель для прогноза риска развития постменопаузального ОП, определить предикторы эффективности антирезорбтивной терапии ибандроновой кислотой на основании комплексной оценки этиопатогенетических факторов заболевания и исследования иммунных особенностей женщин на молекулярном и генетическом уровне.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Охарактеризовать клинико-anamнестические данные, в том числе свидетельствующие об иммунных нарушениях, у женщин в постменопаузе, согласно разработанной анкете и их связи с развитием постменопаузального ОП.

2. Исследовать генетические полиморфизмы генов кандидатов ОП различных патогенетических групп (*COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *LRP5*, *VDR*), в том числе генов, кодирующих иммунные факторы (*IL-6*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*), у здоровых женщин и у женщин с постменопаузальным ОП и остеопенией.

3. Установить ассоциации изученных полиморфных вариантов генов с остеопоротическими изменениями в различных участках скелета женщин.

4. Изучить ассоциации полиморфных вариантов генов *COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *IL-6*, *LRP5*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR* с остеопоротическими изменениями скелета у женщин с различной длительностью постменопаузы.

5. Определить особенности цитокинового статуса (*IL-1-β*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *IL-17A*, *TNF-α*, *INF-γ*, *OPG*, *RANKL*) у женщин с постменопаузальным ОП.

6. Оценить показатели клинического анализа крови, биохимических параметров сыворотки крови, сывороточные уровни гормонов, маркеров костного обмена и VD при постменопаузальном ОП.

7. Исследовать ассоциации генетических полиморфизмов генов *COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *IL-6*, *LRP5*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR*, имеющих связи с остеопоротическими нарушениями костной ткани у женщин в постменопаузе, с изменениями уровней цитокинов, показателей клинического анализа крови, биохимических параметров сыворотки крови, сывороточных уровней гормонов, маркеров костного обмена и VD.

8. Разработать математическую модель прогнозирования развития у женщин постменопаузального ОП исходя из комплекса факторов, в том числе иммунологических показателей.

9. Определить генетические предикторы (полиморфизмы генов *COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *IL-6*, *LRP5*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR*) эффективности лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроната.

Объект исследования: постменопаузальный остеопороз у женщин.

Предмет исследования: минеральная плотность костной ткани (МПК) у женщин в постменопаузе; клинико-anamнестические и генетические факторы

риска постменопаузального ОП; иммунологические, гормональные, клинико-лабораторные, биохимические показатели, маркеры костного обмена и VD при постменопаузальном ОП; математическая модель прогноза риска развития постменопаузального ОП; генетические предикторы эффективности ответа на лечение женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроната.

Научная новизна исследования

Впервые на современном методологическом, научном уровне выполнен комплексный анализ этиопатогенетических (клинико-anamнестических, генетических, иммунологических, гормональных, биохимических и т.д.) факторов постменопаузального ОП, что позволило расширить наши представления о патогенезе заболевания. Впервые обоснована необходимость и выполнена оценка роли генетических полиморфизмов ряда генов (*COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *IL-6*, *LRP5*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR*) не только с постменопаузальным ОП, но и с остеопоротическими изменениями в отдельных участках скелета женщин. Впервые установлена зависимость выявления ассоциаций генетических полиморфизмов с остеопоротическими нарушениями от длительности постменопаузального периода. Впервые определены особенности уровней про- и противовоспалительных цитокинов, гормонов, клинико-лабораторных, биохимических показателей, маркеров костного обмена, VD у женщин с различными полиморфными вариантами генов *COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *IL-6*, *LRP5*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR*. Впервые выполнена оценка результатов лечения постменопаузального ОП препаратом ибандроната в зависимости от генетических полиморфизмов генов *COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *IL-6*, *LRP5*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR* и определены генетические предикторы эффективности терапии. Впервые создана математическая модель для расчета риска развития у женщин постменопаузального ОП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты существенно расширяют наши знания о патогенезе постменопаузального ОП как мультифакторного заболевания. Выявленное влияние длительности постменопаузы на проявление генетических ассоциаций и обоснование необходимости оценки ассоциаций генетических факторов с постменопаузальным ОП дифференцированно по различным участкам скелета позволяет усовершенствовать методологию выполнения научных исследований для увеличения объективности, достоверности получаемых выводов. Созданная математическая модель для расчета риска развития постменопаузального ОП проста и удобна в практическом использовании и с достаточно высокой степенью специфичности и чувствительности позволяет выявлять женщин группы риска для своевременного назначения им профилактических программ. Установленные генетические предикторы ответа на терапию препаратом ибандроната открывают возможности для индивидуализированного подхода в определении вида и схемы антирезорбтивной терапии женщинам с постменопаузальным ОП.

Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в педагогический процесс кафедр ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Государственного учреждения ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя

Луки», Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»), а также в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений республики Крым.

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором сформулирована идея работы, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования. Автором при участии научных консультантов определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, анализ современного состояния проблемы по данным научной литературы, определена программа работы. Диссертантом лично проведен отбор женщин в исследование с учетом критериев включения и исключения, при помощи анкетирования собраны, проанализированы и обобщены их клиничко-anamнестические данные. Остеоденситометрия костной ткани методом DEXA выполнялась сотрудниками рентгенологического отделения Донецкого Республиканского травматологического центра. Автором самостоятельно или при личном участии на базе медицинской лаборатории ООО «Укрмедсервис» выполнены лабораторные исследования (клиничко-лабораторные, биохимические, молекулярно-генетические, иммунологические методы). Соискателем самостоятельно проведена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен автореферат. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи диссертанта. В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов. В диссертационную работу не вошли материалы кандидатской диссертации.

Методология и методы исследования

При проведении исследования были использованы клиничческие методы – для выявления клиничко-anamнестических факторов риска постменопаузального ОП; инструментальные – для оценки минеральной плотности костной ткани; молекулярно-генетические – для установления генетических полиморфизмов; лабораторно-диагностические – для изучения иммунологических, эндокринных, клиничко-лабораторных, биохимических показателей, уровней витамина D (25(OH)D) и маркеров костного обмена; статистические – для обработки полученных результатов.

Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе было обследовано 525 женщин постменопаузального возраста. Исходя из результатов остеоденситометрии, для сравнительной оценки клиничко-anamнестических, молекулярно-генетических и лабораторно-диагностических данных женщины были распределены в 3 группы – здоровые (n=135), с остеопенией (n=236) и остеопорозом (n=154). На втором этапе исследования была выполнена оценка эффективности лечения препаратом ибандроната постменопаузального ОП у

женщин (n=131) в зависимости от генетических полиморфизмов. Для этого женщинам выполнялись молекулярно-генетические исследования и дважды остеоденситометрия (до начала лечения и после 12 месяцев приема ибандроновой кислоты).

Положения, выносимые на защиту

1. Риск развития постменопаузального ОП зависит от комплекса факторов: конституции, особенностей образа жизни и питания женщин (рост, вес, индекс массы тела – ИМТ, уровень потребления молочных сыров, творога и т.д.) и генетических особенностей (генетические полиморфизмы генов *COL1A1*, *ESR1*, *LRP5*, *TNFSF11* и др.).

2. Полноценный анализ роли генетических полиморфизмов в этиопатогенезе ОП у женщин в постменопаузе должен включать не только изучение их ассоциаций с диагнозом постменопаузального ОП, но и выполняться дифференцированно в зависимости от состояния костной ткани в различных участках скелета женщин.

3. Проявление ассоциаций генетических полиморфизмов с остеопоротическими нарушениями скелета у женщин в постменопаузе зависит от длительности постменопаузального периода.

4. Понимание роли спектра клиничко-анамнестических и генетических факторов в развитии постменопаузального ОП дает возможность создания математической модели для выявления женщин группы риска задолго до наступления менопаузы с целью проведения им профилактических программ.

5. Эффективность лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты существенно зависит от генетических полиморфизмов (rs1544410 гена *VDR*, rs2234693 гена *ESR1*, rs1800012 гена *COL1A1*, rs4988321 и rs3736228 гена *LRP5*).

6. Женщины с постменопаузальным ОП характеризуются комплексом изменений цитокинового статуса, гормонального баланса, биохимических маркеров, показателей клинического анализа крови, маркеров костного обмена.

7. Наличие у женщин полиморфных вариантов генов, имеющих ассоциации с постменопаузальным ОП, сочетается с изменениями показателей отдельных цитокинов, гормонов, биохимических маркеров, показателей клинического анализа крови, VD. Эти изменения могут отражать патогенетические механизмы заболевания костной системы, прямо или опосредованно оказывать влияние на скорость снижения МПК у женщин в постменопаузе, а также на эффективность антирезорбтивной терапии.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клиничко-лабораторного материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась 01.02.2019 г. на заседании кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Государственной

образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Материалы диссертации были представлены на Международной конференции «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології» (Судак, 2013), VI Международной школе-семинаре «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (Яремче, 2013), научно-практической конференции с международным участием «Вікові аспекти захворювань кістково-м'язової системи» (Харьков, 2014), II междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования» (Белгород, 2017), VII съезде ревматологов России (Москва, 2017), объединенной Всероссийской научно-образовательной конференции, посвященной памяти профессора А.Н.Горячева, и VII научно-образовательной конференции травматологов и ортопедов ФМБА России, посвященной 95-летию Западно-Сибирского Медицинского Центра ФМБА России, VI съезде травматологов-ортопедов Сибирского федерального округа (Омск, 2017), Всероссийской научно-практической конференции «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2017), ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии» (Донецк, 2017), VIII Съезде межрегиональной ассоциации хирургов-вертебрологов России с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты поражений и повреждений позвоночника» (Иркутск, 2017), VI Евразийском конгрессе травматологов-ортопедов (Казань, 2017), XXI Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2017), II Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2017), конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2017» (Санкт-Петербург, 2017), Всероссийской научно-практической конференции «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2018), II Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2018).

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 58 научных работах, из них 38 статей – в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшими аттестационными комиссиями Российской Федерации, ДНР, Украины, Республики Беларусь. В соавторстве изданы 2 монографии.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 308 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 86 таблицами на 57 страницах и 19 рисунками на 11 страницах. Список использованной литературы содержит 317 научных публикаций, из них 51 – изложена кириллицей, 266 – латиницей и занимает 32 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего было обследовано 652 женщины. Отбор женщин в исследование производили методом случайной выборки с учетом критериев включения и исключения. Критерии включения в исследование: женщины в постменопаузальном периоде (стойкое отсутствие менструаций как минимум в течение одного года), получение от женщин письменного добровольного информированного согласия. Критерии исключения в исследование: прием заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, глюкокортикостероидных препаратов, наличие овариэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических и психических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний.

Всем женщинам выполняли денситометрию костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Остеоденситометрию производили на уровне поясничных позвонков L1-L4 (n=525), проксимальных отделов левой (n=522) и правой (n=303) бедренных костей, в том числе зоны шейки левого (n=384) и правого (n=303) бедра, а также дистального отдела костей предплечья недоминантной руки (n=138). Результаты денситометрии представляли в виде показателей МПК и Т-критерия. Диагноз ОП устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ и исходя из показателей Т-критерия. При трактовке результатов денситометрии нормальными считали показатели Т-критерия в пределах до -1,0 стандартных отклонений от пиковой костной массы. Более низкие значения Т-критерия соответствовали остеопении (ниже -1,0 до -2,5 стандартных отклонений) и ОП (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

На первом этапе было проведено комплексное обследование 525 женщин в постменопаузе. Возраст обследованных пациентов был в пределах от 38 до 88 лет, длительность постменопаузального периода составила от 1 года до 40 лет. Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3) показателей возраста составили 62,0 [56,0-68,0] лет, длительности постменопаузы – 13,0 [7,0-20,0] лет.

Помимо остеоденситометрии женщинам были выполнены клинические и лабораторные исследования. При клиническом исследовании использовали анкету, разработанную исходя из установленных и предполагаемых факторов риска развития ОП, клинических проявлений заболевания. Изучали возраст менархе, психо-эмоциональные и физические нагрузки в различные возрастные периоды, характеристики менструального цикла, сексуальной активности. Выясняли семейное положение, количество беременностей, детей, длительность кормления грудью, длительность и интенсивность солнечной инсоляции. Оценивали клинические признаки нарушений иммунной системы (частота и тяжесть простудных заболеваний, острых бронхитов, пневмоний, отитов, синуситов, наличие грибковых поражений кожи, ногтей, аллергических заболеваний и т.д.), гинекологической патологии (аднексит, кольпит и др.), патологии органов желудочно-кишечного тракта (холецистит, панкреатит, гастрит

и др.). При оценке опорно-двигательного аппарата у женщин определяли наличие переломов в анамнезе и их характер, динамику роста после 40 лет, наличие и интенсивность боли в суставах, семейный анамнез. Производили оценку рациона питания (употребление молочных продуктов, кофе, газированных напитков и т.д.), наличия вредных привычек (курение, прием алкоголя).

Для всех женщин определяли индекс массы тела по формуле: $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела (кг), h – рост (м).

Лабораторные анализы включали молекулярно-генетические ($n=483$), иммунологические ($n=180$), клинико-лабораторные ($n=278$), биохимические ($n=278$), гормональные ($n=278$) исследования, а также определение VD и маркеров костного обмена ($n=198$).

Выделение ДНК и детекцию генетических полиморфизмов осуществляли с помощью наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, Россия) методом ПЦР в режиме реального времени согласно прилагающихся инструкций. Учет реакции производили на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, Россия). Были исследованы полиморфизмы rs1107946 (-1997 C>A) и rs1800012 (1546 G>T, Sp1 S>s) гена *COL1A1*, rs2414096 (A>G) и rs936306 (C>T) гена *CYP19A1*, rs2234693 (-397 T>C, PvuII) и rs9340799 (-351 G>A, XbaI) гена *ESR1*, rs1800795 (-174 G>C) гена *IL-6*, rs3736228 (3989 C>T, Ala1330Val) и rs4988321 (1999 G>A, Val667Met) гена *LRP5*, rs9594738 (C>T) и rs9594759 (C>T) гена *TNFSF11*, rs3134069 (245 A>C), rs3102735 (163 T>C) и rs4355801 (A>G) гена *TNFRSF11B*, rs1544410 (283 A>G, BsmI) и rs10735810 (2 A>G, FokI) гена *VDR*.

С помощью тест-систем для иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрации интерлейкинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли - α (TNF- α), гамма-интерферона (INF- γ) («Вектор-Бест», РФ), IL-17A («eBiosciences», США), остеопротегерина (OPG) и лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL) («Biomedica Medizinprodukte», Австрия) Учет результатов производили при помощи анализатора иммуноферментного «LabLine-022» («LABLINE Diagnostics», Австрия).

Клинический анализ крови выполняли с использованием автоматического гематологического анализатора «Swelab Alfa» и прилагающихся к нему реагентов компании «Boule Medical AB» (Швеция). Для определения биохимических параметров сыворотки крови использовали автоматический биохимический анализатор «ChemWell-2910» (Awareness Technology Inc., США) и наборы реагентов «Global Scientific» (США), «Randox» (Великобритания), «Вектор-Бест» (Россия). Исследовали показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина общего и прямого, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия (K), белка общего, альбумина, кальция (Ca), фосфора (P), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина общего, липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицеридов, альфа-амилазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), магния (Mg), железа (Fe), натрия (Na), цинка (Zn), меди (Cu).

С помощью анализатора иммуноферментного «LabLine-022» («LABLINE Diagnostics», Австрия) и иммуноферментных наборов реагентов производства «Алкор-Био» (РФ) в сыворотке крови исследовали уровни трийодтиронина свободного (Т3-св.), тироксина свободного (Т4-св.), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона общего, кортизола, пролактина, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-с). Для определения концентраций тестостерона свободного, эстрадиола и соматотропного гормона (СТГ) применялись иммуноферментные тест-системы производства «Хема» (Россия), а инсулина и кальцитонина – наборы реагентов соответственно фирм «Вектор-Бест» (РФ) и «Biomerica Inc.» (США).

Методом иммунохемилюминисцентного анализа определяли в сыворотке крови женщин содержание 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), паратгормона интактного, N-концевого пропептида проколлагена I типа (P1NP), остеокальцина (OC), карбокси-терминального телопептида коллагена I типа – β -CrossLaps (СТХ-1). Для этого использовали электрохемилюминисцентный анализатор «Elecsys 2010» и прилагающиеся к нему наборы реагентов производства «Hoffman-La-Roche LTD» (Швейцария).

На втором этапе исследования была выполнена оценка эффективности лечения препаратом ибандроната постменопаузального ОП у женщин (n=131) в зависимости от генетических полиморфизмов. Для этого было проведено открытое проспективное неконтролируемое исследование. Значения Me и Q1-Q3 показателей возраста и длительности постменопаузы у обследованных женщин составили соответственно 59,0 [54,0-65,0] и 10,0 [4,0-16,0] лет.

Курс терапии продолжительностью 12 месяцев включал прием препаратов «Бонвива» по 1 таблетке (150,0 мг ибандроната) 1 раз в месяц и «Кальций-Д3 Никомед Форте» по 1 таблетке (500 мг кальция, 400 МЕ холекальциферола) два раза в сутки. До начала и после завершения курса лечения женщинам выполнялась остеоденситометрия методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

В динамике наблюдения (в начале и по окончании терапии) оценивали показатели МПК поясничных позвонков L1-L4 (n=129), проксимальных отделов левой и правой бедренных костей (n=125 и n=112 соответственно), шейки левого и правого бедра (n=127 и n=115 соответственно). Оценка эффективности лечения производили по приросту (Δ) МПК, выраженному в процентах, отдельно по каждой зоне выполнения остеоденситометрии как в общей группе обследованных лиц, так и среди женщин с различными генотипами изученных полиморфизмов. Прирост МПК рассчитывали по формуле:

$$\Delta \text{МПК} = [(\text{МПК}_2 - \text{МПК}_1) / \text{МПК}_1] \times 100,$$

где МПК₁ и МПК₂ – значение до и по окончании курса терапии.

У всех женщин были выполнены молекулярно-генетические исследования, определялись вышеуказанные полиморфизмы генов *COL1A1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *IL-6*, *LRP5*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR*.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакетов прикладных программ «MedStat» и «IBM SPSS Statistics» (version 22).

Проверку распределения количественных показателей на нормальность производили с помощью критериев Шапиро-Уилка (объем выборки до 50) и хи-квадрат (объем выборки более 50).

В случае нормального распределения рассчитывали среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение, ошибку среднего (m), коэффициент парной корреляции Пирсона (r). Для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух несвязанных (независимых) выборок использовали двухвыборочный t -критерий Стьюдента, связанных выборок – парный t -критерий Стьюдента. При множественных сравнениях применяли метод Шеффе.

Если распределение отличалось от нормального применяли непараметрические методы. Определяли медиану, интерквартильный размах, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для сравнения центров двух независимых выборок использовался U -тест Манна-Уитни. При множественных сравнениях для трех независимых выборок применялся ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, а затем для парных сравнений – критерий Данна.

Для оценки соответствия распределения данных молекулярно-генетического тестирования закону Hardy-Weinberg использовали критерий χ^2 . Значимость различий в распределении генотипов и аллелей между группами оценивали при помощи χ^2 (анализ таблиц сопряженности – таблицы $k \times m$) и углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Степень ассоциации генотипов и аллелей с заболеванием рассчитывали по величине отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительного интервала (95% CI).

Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Для создания модели прогнозирования развития у женщин ОП использовали метод бинарной логистической регрессии. Вероятность заболевания рассчитывали по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}), \text{ где}$$

P – вероятность того, что произойдет интересующее событие; e – основание натуральных логарифмов 2,718...; Z – стандартное уравнение регрессии.

Значение Z определяли по формуле:

$$Z = B_1 \times X_1 + B_2 \times X_2 + \dots + B_n \times X_n + A,$$

где $X_1 \dots X_n$ – значения независимых переменных (предикторы); $B_1 \dots B_n$ – коэффициенты, полученные в результате выполнения бинарной логистической регрессии; A – константа.

Показатель P выражали в процентах (от 0 до 100,0). Если в результате расчета значение P меньше 50,0%, то можно предположить, что заболевание не наступит, в противном случае ($P > 50,0\%$) предполагается развитие ОП.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ клинико-анамнестических показателей обследованных женщин показал, что выделенные три группы женщин (с ОП, остеопенией и здоровые) существенно не отличались на момент обследования возрастом ($p = 0,295$) и длительностью постменопаузального периода ($p = 0,156$). Тем не менее, корреляционный анализ позволил выявить обратные связи ($p < 0,05$) двух вышеуказанных факторов с показателями МПК шейки ($r_s = -0,25$ и $r_s = -0,23$ соответственно) и всего проксимального отдела ($r_s = -0,26$ и $r_s = -0,21$

соответственно) левого бедра, шейки правого бедра ($r_s=-0,23$ и $r_s=-0,29$ соответственно). Кроме того, возраст женщин имел отрицательную корреляцию с МПК поясничных позвонков L1-L4 ($r_s=-0,13$; $p<0,05$), а длительность постменопаузы – с МПК всего проксимального отдела правого бедра ($r_s=-0,19$; $p<0,05$).

Пациенты с остеопенией и ОП по сравнению с контрольной группой имели существенно ($p<0,05$ – $p<0,01$) сниженные показатели (Me [Q1-Q3]) роста (160,0 [155,0-165,0] см и 160,0 [156,0-164,0] см против 164,0 [158,0-168,0] см), веса (72,0 [65,0-80,0] кг и 65,0 [57,0-75,0] кг против 87,0 [75,0-98,0] кг) и ИМТ (28,3 [25,4-31,6] и 25,5 [23,3-28,9] против 32,4 [29,1-36,0]). Причем, больные ОП отличались показателями массы тела и ИМТ также и от лиц, имеющих остеопению ($p<0,01$). Кроме того, у женщин с ОП была установлена более выраженная ($p<0,01$) динамика снижения роста (3,0 [1,0-5,0] см), чем в контрольной группе (0,0 [0,0-3,0] см) и среди пациентов с остеопенией (1,0 [0,0-3,0] см).

В отличие от здоровых и лиц с остеопенией, женщины с ОП характеризовались более ранним менархе (14,0 [13,0-16,0] лет против 15,0 [14,0-17,0] лет и 14,0 [13,0-16,0] лет соответственно, $p<0,05$), более коротким менструальным циклом (28,0 [25,0-28,0] дней против 28,0 [27,0-30,0] дней и 28,0 [26,0-28,0] дней соответственно, $p<0,01$), а также сниженной частотой (раз в месяц) в постменопаузальный период половых контактов (0,0 [0,0-1,0] против 3,0 [1,0-4,0] и 1,0 [0,0-2,0] соответственно $p<0,01$).

Оценка состояния здоровья женщин показала, что три группы обследованных лиц существенно не отличались по клиническим признакам иммунных нарушений. Не было выявлено различий групп по частоте простудных заболеваний, бронхитов и пневмоний, отитов и синуситов, грибковых поражений, аллергической патологии ($p>0,05$). Показатели частоты имеющихся у женщин гинекологической патологии (аднексит, кольпит), заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (холецистит, панкреатит, гастрит) также не имели связи с остеопоротическими изменениями ($p>0,05$).

Анализ же основных клинических признаков поражения костной системы показал, что больные ОП по данным анамнеза имели большее ($p<0,01$) количество низкоэнергетических переломов (1,0 [0,0-2,0]), чем женщины здоровые (0,0 [0,0-0,0]) или с признаками остеопении (0,0 [0,0-1,0]). Кроме того, на момент обследования ОП сочетался с более выраженным болевым синдромом (субъективно по 10 бальной шкале) в зоне грудного (3,0 [0,0-5,0] балла против 0,0 [0,0-3,0] и 1,0 [0,0-4,0] баллов соответственно, $p<0,01$) и поясничного (6,0 [5,0-8,0] баллов против 5,0 [1,0-6,0] и 5,0 [3,0-6,0] баллов соответственно, $p<0,05$) отделов позвоночника. При этом женщины с остеопенией и ОП не различались между собой и не отличались от контрольной группы по интенсивности болей в мелких суставах стоп и кистей, в суставах голеностопных, лучезапястных, коленных, тазобедренных, плечевых, локтевых и шейного отдела позвоночника ($p>0,05$).

В постменопаузальный период для пациентов с остеопенией и ОП было свойственно меньшее количество часов пребывания на солнце (104,0 [0,0-232,0] и 0,0 [0,0-130,0] часов в год соответственно против 177,0 [104,0-455,0] часов в год, $p<0,01$). Изучение пищевого рациона показало, что наличие остеопении и ОП у

женщин сочеталось с низким потреблением молочных сыров и творога (60,0 [50,0-100,0] и 75,0 [30,0-100,0] г/день соответственно против 100,0 [50,0-150,0] г/день у здоровых, $p < 0,05$). При этом остеопоротические нарушения скелета женщин не обнаруживали ассоциаций ($p > 0,05$) с переносимостью и количеством потребления молока и других жидких молочных продуктов, кофе, сладких газированных напитков (кока-кола и др.), а также с вредными привычками – приемом алкоголя (пиво, вино, крепкие алкогольные напитки), курением.

На первом этапе исследования ассоциаций генетических маркеров с развитием постменопаузального ОП были проанализированы частоты генотипов и аллелей изученных полиморфизмов среди пациентов с ОП и остеопенией, а также у здоровых женщин. Причем, распределение генотипов всех 16 полиморфизмов соответствовало закону Hardy-Weinberg ($p > 0,05$).

Выполненная статистическая обработка материала показала наличие связей ($p < 0,05$) с заболеванием костной системы женщин в постменопаузе 7 из 16 полиморфизмов: rs1800012 гена *COL1A1*, rs2234693 гена *ESR1*, rs3736228 гена *LRP5*, rs9594738 и rs9594759 гена *TNFSF11*, rs3134069 и rs3102735 гена *TNFRSF11B*.

Было установлено, что в группе больных с постменопаузальным ОП чаще чем среди всех остальных регистрируются генотипы GT или TT (GT+TT) (OR=2,28; 95% CI: 1,52-3,41; $p < 0,001$) и аллель T (OR=1,96; 95% CI: 1,40-2,74; $p < 0,001$) полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1*.

Если различия в распределении генотипов полиморфизма rs2234693 гена *ESR1* имели только лишь тенденцию к статистической значимости ($p = 0,058$), то частоты аллелей вышеуказанного полиморфизма существенно отличались в трех сравниваемых группах ($p = 0,022$). При этом в группе женщин, имеющих ОП, было повышена встречаемость аллеля T (OR=1,48; 95% CI: 1,12-1,95; $p = 0,007$).

Аналогичная картина в распределении генотипов и аллелей была свойственна и полиморфизму rs3736228 гена *LRP5*. Взаимосвязей генотипов CC, CT и TT с остеопоротическими нарушениями скелета обнаружено не было ($p = 0,072$), тогда как для аллеля T данного полиморфизма была характерна повышенная частота при ОП (OR=1,61; 95% CI: 1,11-2,32; $p = 0,018$).

В отличие от полиморфизмов rs2234693 гена *ESR1* и rs3736228 гена *LRP5* частоты генотипов и аллелей полиморфизмов rs9594738 и rs9594759 гена *TNFSF11* достоверно различались между тремя выделенными группами ($p < 0,001$). В группе женщин с ОП чаще обнаруживался генотип TT и аллель T полиморфизма rs9594738 (соответственно OR=2,15; 95% CI: 1,38-3,37; $p = 0,002$ и OR=1,79; 95% CI: 1,36-2,36; $p < 0,001$), а также аллель T полиморфизма rs9594759 (OR=1,58; 95% CI: 1,20-2,09; $p = 0,001$). Кроме того, наличие ОП сочеталось с пониженной регистрацией генотипа CC полиморфизма rs9594759 (OR=0,34; 95% CI: 0,20-0,59; $p < 0,001$).

Два из трех исследованных полиморфизмов гена *TNFRSF11B* также обнаружили ассоциацию с постменопаузальным ОП. У женщин при наличии заболевания чаще встречались генотипы AC или CC (OR=2,48; 95% CI: 1,43-4,31; $p = 0,003$) и аллель C (OR=2,59; 95% CI: 1,54-4,34; $p < 0,001$) полиморфизма rs3134069. Для ОП была установлена также связь с наличием генотипов TC или

СС (OR=1,72; 95% CI: 1,11-2,66; p=0,025) и аллеля С (OR=1,73; 95% CI: 1,16-2,57; p=0,011) полиморфизма rs3102735 гена *TNFRSF11B*.

Учитывая то, что течение заболевания может сопровождаться изменениями в одних участках скелета при совершенно нормальном состоянии других и наоборот, что может быть обусловлено, в том числе, особенностями строения различных типов костей и различными механизмами влияния тех или иных генов на процессы их ремоделирования, на втором этапе исследования ассоциации генетических маркеров с остеопоротическими изменениями оценивались отдельно по каждому участку денситометрии скелета женщин.

Анализ данных молекулярно-генетических исследований показал, что ряд полиморфизмов, обнаруживших ассоциации с постменопаузальным ОП, имели связи также и с результатами остеоденситометрии либо во всех, либо в отдельных зонах скелета женщин (таблица 1). Такими полиморфизмами явились rs1800012 (ген *COL1A1*), rs2234693 (ген *ESR1*), rs3736228 (ген *LRP5*), rs9594738 и rs9594759 (ген *TNFSF11*), rs3102735 и rs3134069 (ген *TNFRSF11B*).

Обращают внимание полиморфизмы rs1107946 (ген *COL1A1*), rs1800795 (ген *IL-6*), rs4988321 (ген *LRP5*), rs1544410 (ген *VDR*), которые не имели связи с постменопаузальным ОП, но показали наличие ассоциаций с остеопоротическими нарушениями отдельных участков скелета женщин.

Изучение влияния полиморфизма rs1107946 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. Больные с ОП характеризовались сниженной частотой регистрации генотипа СС и повышенной – генотипа СА по сравнению с контрольной группой (OR=0,32; 95% CI: 0,16-0,61; p=0,001 и OR=2,55; 95% CI: 1,32-4,93; p=0,011 соответственно) и с женщинами, имеющими остеопению (OR=0,32; 95% CI: 0,16-0,62; p=0,002 и OR=2,68; 95% CI: 1,37-5,27; p=0,009 соответственно). Наряду с этим, наличие ОП на уровне всего проксимального отдела левого бедра в отличие от остеопении и здорового состояния костной ткани сочеталось с более частой регистрацией аллеля А (OR=2,56; 95% CI: 1,50-4,35; p=0,002 и OR=2,63; 95% CI: 1,57-4,42; p=0,001 соответственно).

Следует отметить, что аналогичной направленности связи генотипов (p=0,012) и аллелей (p=0,007) полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* были установлены с остеопоротическими изменениями и в зоне шейки левого бедра. При сравнении с контрольной группой у женщин с ОП шейки левого бедра реже выявлялся генотип СС (OR=0,39; 95% CI: 0,19-0,79; p=0,017) и, наоборот, значительно чаще – аллель А (OR=2,46; 95% CI: 1,38-4,39; p=0,006).

Ассоциации ($p < 0,05$) генотипов и аллелей генетических полиморфизмов с постменопаузальным ОП и остеопоротическими изменениями различных участков скелета женщин

Генетический полиморфизм (ген)	Генотипы и аллели, имеющие положительную ассоциацию с:				
	постменопаузальным ОП	остеопоротическими изменениями (Т-критерий $\leq -2,5$) в зонах денситометрии:			
		позвонки L1-L4	шейка левого / правого бедра	проксимальный отдел левого / правого бедра	дистальный отдел предплечья
rs1107946 (<i>COL1A1</i>)	-	-	СА или АА, А / СА или АА, А	СА или АА, А / СА или АА, А	-
rs1800012 (<i>COL1A1</i>)	GT или TT, T	GT, T	GT, T / GT, T	GT, T / GT, T	T
rs2234693 (<i>ESR1</i>)	T	TT или TC, T	- / -	- / -	T
rs1800795 (<i>IL-6</i>)	-	-	GG, G / -	- / -	-
rs3736228 (<i>LRP5</i>)	T	CT, T	- / -	CT, T / -	T
rs4988321 (<i>LRP5</i>)	-	GA, A	- / -	GA, A / -	GA
rs9594738 (<i>TNFSF11</i>)	TT, T	TT, T	TT, T / TT, T	TT, T / TT, T	TT, T
rs9594759 (<i>TNFSF11</i>)	TT или TC, T	TT или TC, T	TT или TC, T / TT или TC, T	TT или TC, T / -	-
rs3102735 (<i>TNFRSF11B</i>)	TC или CC, C	TC или CC, C	CC, C / TC или CC, C	TC или CC, C / C	-
rs3134069 (<i>TNFRSF11B</i>)	AC или CC, C	AC или CC, C	- / -	- / -	-
rs1544410 (<i>VDR</i>)	-	GG, G	- / -	- / -	-

Результаты денситометрии всего проксимального отдела правого бедра также имели ассоциации с генотипами ($p=0,021$) и аллелями ($p=0,005$) полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1*. Установлено, что генотип CC у больных с ОП имел более низкую частоту регистрации, чем среди здоровых лиц ($OR=0,25$; 95% CI: 0,09-0,67; $p=0,011$) и пациентов с остеопенией ($OR=0,30$; 95% CI: 0,11-0,82; $p=0,033$). Кроме того, наличие ОП по сравнению с остеопенией и нормальными данными денситометрии всего проксимального отдела правого бедра ассоциировалось с повышенной частотой выявления аллеля А ($OR=2,49$; 95% CI: 1,20-5,16; $p=0,034$ и $OR=3,18$; 95% CI: 1,54-6,59; $p=0,007$ соответственно).

Установленная неравномерность распределения ($p < 0,001$) маркеров изученного полиморфизма у женщин в зависимости от состояния костной ткани шейки правого бедра также была обусловлена особенностями генетического профиля женщин, имеющих ОП. Среди больных с ОП шейки правого бедра было снижено количество носителей генотипа CC как по сравнению со здоровыми ($OR=0,25$; 95% CI: 0,12-0,53; $p < 0,001$), так и с лицами, имеющими остеопению ($OR=0,23$; 95% CI: 0,11-0,47; $p < 0,001$). Женщин с ОП от здоровых лиц и пациентов с остеопенией отличала также повышенная частота регистрации генотипов CA ($OR=2,64$; 95% CI: 1,26-5,54; $p=0,019$ и $OR=2,87$; 95% CI: 1,41-5,83; $p=0,008$ соответственно) и AA ($OR=7,43$; 95% CI: 1,38-40,0; $p=0,044$ и $OR=10,5$; 95% CI: 1,96-56,2; $p=0,018$ соответственно). Кроме того, в группе больных ОП в зоне шейки правого бедра по сравнению со здоровыми и женщинами с признаками остеопении значительно чаще ($p < 0,001$) обнаруживался аллель A ($OR=3,18$; 95% CI: 1,79-5,65 и $OR=3,53$; 95% CI: 2,04-6,09 соответственно).

Следует отметить, что полиморфизм rs1800795 гена *IL-6* не имел ассоциаций с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков L1-L4, дистального отдела предплечья, проксимальных отделов левого и правого бедра, шейки правой бедренной кости ($p > 0,05$). Вместе с тем, между группами здоровых женщин и пациентов с ОП и остеопенией в зоне шейки левого бедра различия были существенны как по частоте генотипов ($p=0,045$), так и аллелей ($p=0,032$) вышеуказанного полиморфизма. У женщин с ОП шейки левого бедра чаще, чем у здоровых лиц регистрировались генотип GG ($OR=2,45$; 95 % CI: 1,17-5,14; $p=0,035$) и аллель G ($OR=1,73$; 95 % CI: 1,05-2,85; $p=0,040$) полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*.

Наличие у женщин ОП поясничных позвонков L1-L4 сочеталось с более высокой частотой выявления генотипа GA ($OR=2,53$; 95 % CI: 1,28-4,98; $p=0,012$) и аллеля A ($OR=2,36$; 95 % CI: 1,23-4,55; $p=0,015$) полиморфизма rs4988321 гена *LRP5*, чем в контрольной группе. Анализ частот изученных генетических маркеров в зависимости от состояния проксимального отдела левой бедренной кости женщин также позволил выявить ассоциации остеопоротических изменений данного участка скелета с генотипами ($p=0,003$) и аллелями ($p=0,001$) полиморфизма rs4988321 гена *LRP5*. По сравнению с контрольной группой среди женщин с ОП проксимального отдела левого бедра было обнаружено повышенное количество лиц с генотипом GA ($OR=4,21$; 95 % CI: 1,93-9,21; $p=0,002$) и аллелем A ($OR=3,66$; 95 % CI: 1,77-7,57; $p=0,004$). Кроме того, повышенная частота регистрации генотипа GA полиморфизма rs4988321 ($OR=3,78$; 95 % CI: 1,21-11,8; $p=0,047$) была установлена и при наличии у женщин ОП костей предплечья по сравнению с остальными женщинами (здоровые и с остеопенией).

Анализ частот полиморфных вариантов гена *VDR* по полиморфизму rs1544410 показал наличие статистически значимых различий в распределении генотипов ($p=0,014$) и аллелей ($p=0,009$) вышеуказанного полиморфизма среди здоровых женщин и пациентов с ОП и остеопенией на уровне поясничных позвонков L1-L4. Генотип GG полиморфизма rs1544410 с повышенной частотой регистрировался в группе больных с ОП по сравнению со всеми остальными

обследованными (OR=1,78; 95% CI: 1,18-2,68; p=0,009). Анализ частот аллелей полиморфизма rs1544410 показал, что в группе женщин с ОП на уровне поясничных позвонков L1-L4 была повышена частота выявления аллеля G (OR=1,48; 95% CI: 1,09-2,01; p=0,016).

На следующем этапе обработки полученных результатов было выполнено изучение частот регистрации генотипов и аллелей изученных полиморфизмов в подгруппах здоровых женщин и пациентов с ОП и остеопенией поясничных позвонков L1-L4 с различной длительностью постменопаузального периода (до 6 лет, 6-10 лет, 11-15 лет и более 15 лет).

Проведенный статистический анализ не выявил связи полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1* с патологией поясничных позвонков в группе женщин с длительностью постменопаузы до 6 лет (p>0,05). Однако, среди обследованных лиц с более длительным периодом постменопаузы (6-10 лет) уже была обнаружена ассоциация степени остеопоротических изменений позвонков L1-L4 с генотипами вышеуказанного полиморфизма (p=0,013). Данная связь была обусловлена значительным снижением частоты выявления генотипа GG (OR=0,24; 95% CI: 0,09-0,66; p=0,011) и аллеля G (OR=0,38; 95% CI: 0,17-0,85; p=0,033) среди больных ОП по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, наличие ОП сочеталось с повышенной регистрацией генотипа GT (OR=4,16; 95% CI: 1,51-11,44; p=0,011) и аллеля T (OR=2,62; 95% CI: 1,18-5,84; p=0,033).

При длительности постменопаузы 11-15 лет обнаружены изменения в распределении среди здоровых женщин и пациентов с ОП и остеопенией поясничных позвонков генотипов полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1* (p=0,049).

А среди женщин с длительностью постменопаузы более 15 лет была выявлена неравномерность распределения аллелей G и T полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1* в зависимости от результатов денситометрии поясничных позвонков L1-L4 (p=0,026). Гомозигота GG значительно реже по сравнению с контрольной группой выявлялась среди пациентов как с ОП (OR=0,31; 95% CI: 0,13-0,75; p=0,017), так и с остеопенией (OR=0,39; 95% CI: 0,17-0,90; p=0,040). Также при ОП и остеопении позвонков L1-L4 была повышена частота регистрации аллеля T (OR=2,58; 95% CI: 1,18-5,67; p=0,029 и OR=2,43; 95% CI: 1,17-5,03; p=0,024 соответственно). Кроме того, женщины с ОП в зоне поясничных позвонков L1-L4 в отличие от здоровых лиц имели повышенную частоту гетерозиготного генотипа GT (OR=3,33; 95% CI: 1,33-8,34; p=0,018).

В группах женщин, имеющих срок после последней менструации до 6 лет и более 15 лет, частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11* не имела ассоциаций (p=0,259 – p=0,980) с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков. Различия в распределении генетических маркеров между здоровыми женщинами и пациентами с ОП и остеопенией были выявлены (p<0,05) только в подгруппах лиц с длительностью постменопаузы 6-10 лет и 11-15 лет.

Причем, эти ассоциации были обусловлены особенностями генетического профиля пациентов с ОП в зоне поясничных позвонков L1-L4. Так, женщины с ОП, которые были обследованы спустя 6-10 лет после последней менструации, по

сравнению с контрольной группой имели более редкую регистрацию генотипа CC (OR=0,19; 95% CI: 0,06-0,57; p=0,005) и аллеля C (OR=0,30; 95% CI: 0,15-0,61; p=0,002) при повышенной встречаемости аллеля T (OR=3,13; 95% CI: 1,63-6,74; p=0,002). Аналогичные связи были характерны и для женщин с длительностью постменопаузы 11-15 лет. Как и в предыдущей группе, генетическим фактором риска развития ОП явилось наличие аллеля T (OR=3,16; 95% CI: 1,53-6,51; p=0,003), а защитными – генотипа CC (OR=0,19; 95% CI: 0,06-0,60; p=0,009) и аллеля C (OR=0,32; 95% CI: 0,15-0,65; p=0,003).

Оценка полученных результатов детекции полиморфизма rs1544410 гена *VDR* также производилась в группах женщин с различной длительностью постменопаузы. Было установлено, что в подгруппе женщин с длительностью постменопаузы <6 лет были обнаружены статистически значимые различия в распределении как генотипов (p=0,036), так и аллелей (p=0,023) полиморфизма rs1544410 гена *VDR* в зависимости от остеопоротических изменений поясничных позвонков L1-L4. Среди женщин с ОП и остеопенией поясничных позвонков L1-L4 реже, чем у здоровых лиц, встречался генотип AA (OR=0,18; 95% CI: 0,04-0,88; p=0,045). Больные ОП характеризовались повышенной частотой регистрации генотипа GG по сравнению со всеми остальными женщинами (OR=3,71; 95% CI: 1,13-12,3; p=0,047) и со здоровыми (OR=4,43; 95% CI: 1,27-15,4; p=0,030). Кроме того, наличие ОП у обследованных сочеталось с увеличением выявляемости аллеля G (OR=2,15; 95% CI: 1,18-3,93; p=0,018).

В отличие от женщин с длительностью постменопаузы до 6 лет в группах лиц, которые имели последнюю менструацию 6-10 лет, 11-15 лет или более 15 лет назад, зависимости между частотой генотипов и аллелей полиморфизма rs1544410 гена *VDR* и показателями денситометрии поясничных позвонков L1-L4 установлено не было (p>0,050).

Для изучения взаимосвязей между уровнями цитокинов в сыворотке крови и степенью остеопоротических нарушений у женщин в постменопаузе были выделены 3 группы женщин: здоровые (n=37), с остеопенией (n=84) и ОП (n=59). При этом было установлено, что контрольная группа, группы женщин с остеопенией и ОП существенно не отличались по возрасту (соответственно 59,0±1,71, 60,5±1,09 и 60,0±1,44 лет, p>0,05) и длительности постменопаузального периода (соответственно 10,0±1,73, 10,0±1,09 и 12,0±1,22 лет, p>0,05).

Анализ уровней изученных цитокинов в сыворотке крови обследованных женщин показал, что больные с ОП отличались от контрольной группы более высокими значениями IL-1 β (2,8 [2,0-3,3] пг/мл против 1,7 [0,6-2,2] пг/мл, p<0,01), IL-8 (10,3 [5,5-16,8] пг/мл против 5,7 [2,2-17,3] пг/мл, p<0,05), IL-17A (3,0 [1,2-6,8] пг/мл против 1,4 [0,0-3,0] пг/мл, p<0,01), TNF- α (0,0 [0,0-4,1] пг/мл против 0,0 [0,0-0,0] пг/мл, p<0,05), RANKL (3,3 [2,3-4,8] пг/мл против 2,5 [1,9-3,6] пг/мл, p<0,05) и сниженными концентрациями IL-4 (1,6 [0,8-2,5] пг/мл против 2,2 [1,1-3,8] пг/мл, p<0,05) и IL-10 (2,0 [1,2-3,4] пг/мл против 4,1 [2,7-6,0] пг/мл, p<0,01).

При ОП было обнаружено увеличение IL-17A (3,0 [1,2-6,8] пг/мл против 1,65 [0,5-3,0] пг/мл, p<0,01), TNF- α (0,0 [0,0-4,1] пг/мл против 0,0 [0,0-0,0] пг/мл, p<0,01) и RANKL (3,3 [2,3-4,8] пг/мл против 2,6 [1,6-3,6] пг/мл, p<0,05) также и по сравнению с женщинами, имеющими остеопению. Наличие у женщин остеопении

характеризовалось в отличие от здоровых лиц увеличением показателей IL-1 β (2,2 [1,7-3,1] пг/мл против 1,7 [0,6-2,2] пг/мл, $p < 0,05$) и снижением – IL-10 (3,05 [1,6-4,3] пг/мл против 4,1 [2,7-6,0] пг/мл, $p < 0,05$).

Наряду с этим не было установлено различий между тремя группами женщин по сывороточным показателям IL-6, INF- γ , OPG и соотношения OPG/RANKL ($p > 0,05$).

Установленные особенности уровней цитокинов у женщин постменопаузального возраста с различным состоянием костной ткани нашли подтверждение в результатах корреляционного анализа, при помощи которого были изучены ассоциации МПК различных участков скелета женщин с уровнями изученных цитокинов в сыворотке крови. Значения IL-1 β и IL-10 имели соответственно отрицательные и положительные корреляционные связи ($p < 0,05$) с МПК поясничных позвонков L1-L4 ($r_s = -0,33$ и $r_s = 0,28$ соответственно), шейк левого ($r_s = -0,18$ и $r_s = 0,30$ соответственно) и правого бедра ($r_s = -0,20$ и $r_s = 0,26$ соответственно), проксимальных отделов левой ($r_s = -0,32$ и $r_s = 0,34$ соответственно) и правой бедренных костей ($r_s = -0,25$ и $r_s = 0,27$ соответственно).

С МПК четырех из пяти изученных участков скелета имели обратные корреляции ($r_s = -0,20$ – $r_s = -0,27$, $p < 0,05$) концентрации в сыворотке крови IL-17A (за исключением МПК шейки правого бедра) и TNF- α (за исключением МПК поясничных позвонков L1-L4). Кроме того, достоверные корреляционные связи ($p < 0,05$) обнаруживали показатели МПК шейки левого бедра с уровнями RANKL ($r_s = -0,18$) и соотношения OPG/RANKL ($r_s = 0,18$), всего проксимального отдела левого бедра – с содержанием в сыворотке IL-4 ($r_s = 0,20$), IL-6 ($r_s = -0,18$), IL-8 ($r_s = -0,18$), RANKL ($r_s = -0,17$), а проксимального отдела правого бедра – с концентрациями IL-6 ($r_s = -0,20$) и RANKL ($r_s = -0,20$).

Изучение корреляционных связей между иммунологическими показателями позволило установить, что большинство из них определялось между уровнями провоспалительных цитокинов и были положительными. Значения IL-1 β характеризовались достоверными ($p < 0,05$) связями с концентрациями IL-6 ($r_s = 0,17$), IL-8 ($r_s = 0,15$), IL-10 ($r_s = -0,22$), RANKL ($r_s = 0,19$). Показатели IL-6 и IL-8 имели положительные ассоциации ($p < 0,05$) как между собой ($r_s = 0,33$), так и с IL-17A ($r_s = 0,50$ и $r_s = 0,18$ соответственно), TNF- α ($r_s = 0,22$ и $r_s = 0,38$ соответственно), OPG ($r_s = 0,30$ и $r_s = 0,25$ соответственно), RANKL ($r_s = 0,28$ и $r_s = 0,16$ соответственно). Также положительные корреляции ($p < 0,05$) были характерны между уровнями IL-17A и TNF- α ($r_s = 0,21$), INF- γ ($r_s = 0,17$), OPG ($r_s = 0,18$), RANKL ($r_s = 0,27$), а также между значениями TNF- α и OPG ($r_s = 0,26$), RANKL ($r_s = 0,40$). Кроме того, следует отметить положительную корреляцию показателей IL-4 с IL-10 ($r_s = 0,22$, $p < 0,05$) и отрицательную IL-4 с INF- γ ($r_s = -0,15$, $p < 0,05$).

На следующем этапе статистической обработки полученных результатов был выполнен корреляционный анализ между уровнями цитокинов отдельно в каждой из трех выделенных групп. Следует отметить, что некоторые из вышеуказанных корреляционных связей, полученных в общей группе женщин, не проявились ни в группе здоровых женщин, ни среди пациентов с остеопенией, ни среди больных ОП. Так, во всех группах женщин постменопаузального возраста были нивелированы связи показателей IL-1 β с IL-6, IL-8, IL-10, RANKL, а IL-4 с

IL-10 и INF- γ . Не проявились также корреляции между значениями IL-8 и IL-17A, IL-17A и TNF- α , IL-17A и INF- γ .

Наряду с этим, корреляции между уровнями отдельных цитокинов, установленные в общей группе женщин, повторились и во всех трех подгруппах. К ним относятся ассоциации уровней IL-6 и IL-17A ($r_s=0,41$ – $r_s=0,61$, $p<0,05$), IL-8 и TNF- α ($r_s=0,33$ – $r_s=0,40$, $p<0,05$). Другие же корреляции были воспроизведены только в одной или двух группах ($p<0,05$). К ним можно отнести выявленные ($p<0,05$) позитивные связи IL-6 с IL-8 ($r_s=0,57$ в контрольной группе и $r_s=0,31$ среди больных ОП), TNF- α ($r_s=0,31$ в группе больных с ОП), OPG ($r_s=0,52$ в контрольной группе и $r_s=0,43$ у женщин с ОП). Только среди здоровых женщин проявились корреляции IL-8 с INF- γ ($r_s=0,35$), OPG ($r_s=0,53$). А достоверные ($p<0,05$) положительные связи показателей OPG со значениями IL-17A ($r_s=0,37$) и TNF- α ($r_s=0,45$) сохранились только в группе пациентов, имеющих ОП.

Следует обратить внимание на то, что показатели RANKL имели корреляции ($P<0,05$) с рядом провоспалительных цитокинов только в группах пациентов с остеопенией (с IL-6 – $r_s=0,25$, IL-17A – $r_s=0,34$, TNF- α – $r_s=0,22$) и ОП (с IL-6 – $r_s=0,43$, IL-8 – $r_s=0,41$, IL-17A – $r_s=0,34$, TNF- α – $r_s=0,65$), но не среди здоровых женщин. Кроме того, у женщин с ОП была установлена положительная корреляция между уровнями RANKL и OPG ($r_s=0,34$, $p<0,05$), которая не проявилась в общей группе обследованных лиц.

При анализе данных клинического анализа крови установлены существенные изменения отдельных его показателей при наличии остеопоротических нарушений у женщин в постменопаузальном возрасте. Остеопения и ОП у обследованных лиц характеризовались сниженными значениями количества эритроцитов – RBC ($4,32$ [$4,11-4,62$] $\times 10^{12}/л$ и $4,27$ [$4,08-4,52$] $\times 10^{12}/л$ соответственно против $4,49$ [$4,27-4,71$] $\times 10^{12}/л$ в контроле, $p<0,05$), гемоглобина – HGB ($130,0$ [$123,0-137,0$] г/л и $129,0$ [$120,0-135,0$] г/л соответственно против $133,0$ [$127,0-141,0$] г/л в контроле, $p<0,05$), гематокрита – HCT ($39,9$ [$37,4-42,0$] % и $38,7$ [$36,9-41,0$] % соответственно против $40,8$ [$38,6-43,0$] % в контроле, $p<0,05$), среднего объема тромбоцитов – MPV ($8,55$ [$7,9-9,2$] fl и $8,60$ [$7,7-8,9$] fl соответственно против $9,0$ [$8,3-9,5$] fl в контроле, $p<0,05$), ширины распределения тромбоцитов – PDW% ($12,2$ [$11,3-13,2$] % и $12,3$ [$11,2-13,1$] % соответственно против $13,1$ [$12,2-13,8$] % в контроле, $p<0,01$), тромбокриты – PCT ($0,20$ [$0,17-0,22$] % и $0,19$ [$0,16-0,23$] % соответственно против $0,21$ [$0,18-0,25$] % в контроле, $p<0,05$) и повышенными показателями ширины распределения эритроцитов – RDW% ($15,2$ [$13,4-15,8$] % и $15,2$ [$13,5-15,8$] % соответственно против $13,6$ [$13,1-15,5$] % в контроле, $p<0,05$). Кроме того, при ОП отмечено снижение уровня лейкоцитов – WBC ($5,5$ [$4,7-6,3$] $\times 10^9/л$ против $6,0$ [$5,1-7,1$] $\times 10^9/л$ в контроле, $p<0,05$) и абсолютного количества лимфоцитов – LYM ($1,89$ [$1,55-2,30$] $\times 10^9/л$ против $2,20$ [$1,82-2,62$] $\times 10^9/л$ в контроле, $p<0,01$).

Установлено, что больные с ОП в отличие от контрольной группы характеризовались повышенной активностью ЩФ ($70,1$ [$60,0-82,6$] Ед/л против $62,9$ [$53,8-74,5$] Ед/л, $p<0,05$) и сниженными концентрациями К ($4,22$ [$3,60-4,56$] ммоль/л против $4,52$ [$4,28-4,83$] ммоль/л, $p<0,05$). Причем, больные ОП

отличались ($p < 0,05$) и от женщин с остеопенией более низкими уровнями К (4,22 [3,60-4,56] ммоль/л против 4,47 [3,91-4,92] ммоль/л, $p < 0,05$), а также Mg (0,77 [0,73-0,84] ммоль/л против 0,81 [0,73-0,87] ммоль/л, $p < 0,05$). Значения Fe и Ca^{++} у больных с ОП составили соответственно 13,5 [10,4-16,8] мкмоль/л и 1,15 [1,08-1,23] ммоль/л, что было ниже, чем у остальных женщин – соответственно 14,6 [12,3-17,1] мкмоль/л ($p = 0,037$) и 1,20 [1,11-1,24] ммоль/л ($p = 0,046$).

По сравнению с контрольной группой у женщин, имеющих ОП, было выявлено снижение концентраций ТТГ (1,89 [1,26-2,69] мкМЕ/мл против 2,43 [1,60-2,98] мкМЕ/мл, $p < 0,01$) и повышение уровней ОС (28,1 [19,8-35,7] нг/мл против 22,2 [16,6-30,1] нг/мл, $p < 0,05$). Пациенты с остеопенией характеризовались увеличением показателей СТХ-1 (0,498 [0,421-0,653] нг/мл против 0,453 [0,297-0,556] нг/мл в контроле, $p < 0,05$).

Выполненный корреляционный анализ между сывороточными показателями гормонов и маркеров костного ремоделирования с результатами остеоденситометрии в различных участках скелета женщин показал, что уровни ОС имели отрицательные корреляции ($r_s = -0,19$ – $r_s = -0,41$, $p < 0,05$) с МПК всех исследованных участков скелета женщин за исключением проксимального отдела правого бедра.

С показателями МПК поясничных позвонков L1-L4 обнаруживали отрицательную связь значения ЩФ ($r_s = -0,15$, $p < 0,05$) и положительную – ТТГ ($r_s = 0,18$, $p < 0,05$). Кроме того, концентрации ТТГ характеризовались наличием положительных корреляций с МПК шейки левого ($r_s = 0,17$, $p < 0,05$) и правого бедра ($r_s = 0,20$, $p < 0,05$), проксимального отдела правой бедренной кости ($r_s = 0,25$, $p < 0,05$).

Показатели P1NP и СТХ-1 показали наличие обратных связей с МПК проксимального отдела правого бедра и дистального отдела предплечья ($r_s = -0,18$ – $r_s = -0,28$, $p < 0,05$). Кроме того, были выявлены взаимосвязи значений СТХ-1 с МПК шейки правого бедра ($r_s = -0,23$, $p < 0,05$), а свободного тестостерона – с МПК всего проксимального отдела правого бедра ($r_s = 0,24$, $p < 0,05$).

На следующем этапе выполнения работы была выполнена оценка уровней цитокинов, показателей клинического анализа крови, биохимических параметров сыворотки крови, сывороточных уровней гормонов, маркеров костного обмена и VD у женщин, имеющих те генотипы изученных полиморфизмов, которые обнаружили ассоциации с постменопаузальным ОП и/или с остеопоротическими нарушениями в отдельных участках скелета женщин.

Было установлено, что лица с генотипами СА или АА (СА+АА) полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1*, по сравнению с носителями генотипа СС имели более высокие уровни IL-4 (2,4 [1,3-3,6] пг/мл против 1,7 [0,9-2,5] пг/мл, $p = 0,006$), IL-6 (1,4 [0,3-3,0] пг/мл против 0,75 [0,0-1,8] пг/мл, $p = 0,023$), IL-8 (10,9 [5,7-18,6] пг/мл против 7,85 [4,1-14,0] пг/мл, $p = 0,023$), IL-10 (3,6 [2,0-5,1] пг/мл против 2,7 [1,4-3,7] пг/мл, $p = 0,012$), RANKL (3,1 [2,5-4,5] пг/мл против 2,7 [1,5-3,9] пг/мл, $p = 0,022$), RDW% (15,5 [13,7-15,9] % против 15,2 [13,4-15,7] %, $p = 0,043$). Кроме того, генотипы СА или АА (СА+АА) вышеуказанного полиморфизма по сравнению с генотипом СС имели ассоциации с более низкими

показателями Ca^{++} (1,14 [1,08-1,20] ммоль/л против 1,19 [1,09-1,24] ммоль/л, $p=0,037$) и ЩФ (64,4 [53,8-75,3] Ед/л против 69,1 [58,1-80,3] Ед/л, $p=0,047$).

Женщин с генотипами GT или TT (GT+TT) полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1* отличали от обладателей генотипа GG более низкие значения IL-10 (2,3 [1,3-3,4] пг/мл против 3,1 [1,8-4,6] пг/мл, $p=0,007$), OPG (60,1 [30,6-94,7] пг/мл против 85,5 [50,3-120,1] пг/мл, $p=0,013$), индекса OPG/RANKL (21,3 [12,2-34,0] против 28,0 [15,4-58,0], $p=0,042$), среднего объема эритроцитов – MCV (87,0 [85,0-90,0] fl против 89,0 [86,8-91,1] fl, $p=0,009$), среднего содержания гемоглобина в 1 эритроците – MCH (29,6 [28,3-30,6] пг против 30,1 [29,1-31,2] пг, $p=0,027$), MPV (8,30 [7,5-8,9] fl против 8,70 [7,9-9,2] fl, $p=0,015$), а также увеличенные показатели RDW% (15,4 [14,0-16,0] % против 15,2 [13,4-15,8] %, $p=0,042$)

Носители генотипа TT полиморфизма rs2234693 гена *ESR1* по сравнению с женщинами, имеющими генотипы CC и TC, характеризовались повышением уровней RANKL (3,9 [3,0-4,6] пг/мл против 2,3 [1,3-3,3] пг/мл и 2,5 [1,3-3,5] пг/мл, $p<0,01$) и снижением индекса OPG/RANKL (16,9 [12,3-29,8] против 34,0 [14,9-81,5] и 28,0 [16,2-49,6], $p<0,05$), активности ЩФ (59,4 [50,6-68,1] Ед/л против 72,0 [58,1-84,1] Ед/л и 72,1 [60,0-82,6] Ед/л соответственно, $p<0,01$). Кроме того, носители генотипа TT полиморфизма rs2234693 гена *ESR1* отличались от женщин с генотипом TC более высокими показателями IL-4 (2,2 [1,4-3,1] пг/мл против 1,8 [0,8-2,6] пг/мл, $p<0,05$) и низкими концентрациями в периферической крови тромбоцитов – PLT (225,0 [190,0-253,0] $\times 10^9$ /л против 248,0 [216,0-276,0] $\times 10^9$ /л, $p<0,01$), а от обладателей генотипа CC – увеличенными концентрациями IL-17A (2,7 [1,3-4,5] пг/мл против 1,9 [0,0-3,1] пг/мл, $p<0,05$).

Анализ уровней цитокинов в зависимости от полиморфных вариантов гена *IL-6* (rs1800795) показал, что показатели IL-6 имели динамику увеличения ($p<0,01$) от группы женщин с генотипом CC до обладателей генотипа CG (0,0 [0,0-0,8] пг/мл против 0,85 [0,2-2,2] пг/мл) и далее от последних лиц до носителей генотипа GG (1,8 [1,2-3,8] пг/мл). Кроме того, женщины с генотипами CG и GG полиморфизма rs1800795 по сравнению с лицами, имеющими генотип CC, характеризовались более высокими концентрациями в сыворотке крови IL-8 (8,4 [5,0-16,3] пг/мл и 10,8 [5,0-15,2] пг/мл соответственно против 4,2 [2,1-10,8] пг/мл, $p<0,05$) и IL-17A (2,05 [1,0-3,9] пг/мл и 2,8 [1,3-5,4] пг/мл соответственно против 0,9 [0,0-3,0] пг/мл, $p<0,05$)

Также у носителей генотипа GG полиморфизма rs1800795 гена *IL6* по сравнению с женщинами, имеющими генотип CC, были обнаружены более высокие ($p<0,05$) уровни RANKL (3,1 [2,1-4,4] пг/мл против 2,5 [1,7-3,3] пг/мл) и Na (139,9 [138,0-142,5] ммоль/л против 138,5 [137,0-141,0], $p<0,05$). А женщины с генотипом CG полиморфизма rs1800795 гена *IL6* по сравнению с обладателями генотипа CC характеризовались ($p<0,05$) сниженными уровнями RBC (4,29 [4,05-4,53] $\times 10^{12}$ /л против 4,45 [4,18-4,70] $\times 10^{12}$ /л) и HCT (38,8 [36,9-42,0] % против 40,7 [38,7-42,4] %). При этом наличие у женщин генотипа CG или GG полиморфизма rs1800795 сочеталось с повышенными значениями RDW% (15,3 [13,8-15,8] % и 15,5 [13,4-16,0] % соответственно против 14,1 [13,2-15,5] % при генотипе CC, $p<0,05$).

Обладатели генотипов СТ или ТТ (СТ+ТТ) полиморфизма rs3736228 гена *LRP5* в отличие от женщин с генотипом СС имели более низкие показатели IL-10 (2,2 [1,3-3,5] пг/мл против 3,1 [1,8-4,6] пг/мл, $p=0,007$), RDW% (14,1 [13,2-15,8] % против 15,4 [13,7-15,8] %, $p=0,017$), АЛТ (23,0 [19,2-26,4] Ед/л против 26,1 [20,9-32,8] Ед/л, $p=0,004$), а также характеризовались повышенными показателями MPV (8,70 [8,10-9,20] fl против 8,50 [7,7-9,1] fl, $p=0,027$), WBC (6,10 [5,30-7,20] $\times 10^9$ /л против 5,70 [4,90-6,40] $\times 10^9$ /л, $p=0,011$), GRA (3,63 [2,97-4,46] $\times 10^9$ /л против 3,19 [2,69-3,93] $\times 10^9$ /л, $p=0,008$), билирубина общего (12,4 [10,4-15,1] мкмоль/л против 11,4 [9,6-14,1] мкмоль/л, $p=0,010$), ГГТП (25,2 [16,7-29,7] Ед/л против 20,2 [15,2-28,0] Ед/л, $p=0,040$), глюкозы (5,49 [5,03-5,97] ммоль/л против 5,19 [4,69-5,62] ммоль/л, $p=0,010$), К (4,51 [4,17-4,86] ммоль/л против 4,33 [3,80-4,78] ммоль/л, $p=0,030$).

Наличие генотипа GA полиморфизма rs4988321 гена *LRP5*, в отличие от генотипа GG, сочеталось у женщин с более низкими значениями IL-10 (1,7 [1,2-2,4] пг/мл против 3,1 [1,8-4,6] пг/мл, $p=0,003$), LYM% (34,0 [28,0-36,0] % против 37,0 [30,0-42,0] %, $p=0,013$), общего белка (71,5 [67,4-75,8] г/л против 73,6 [70,1-79,4] г/л, $p=0,032$) и Cu (15,0 [12,6-17,6] мкмоль/л против 16,8 [14,0-19,3] мкмоль/л, $p=0,026$). Кроме того, у женщин с генотипом GA по сравнению с лицами, имеющими генотип GG, были отмечены более высокие показатели WBC (6,40 [5,40-8,10] $\times 10^9$ /л против 5,80 [5,0-6,6] $\times 10^9$ /л, $p=0,032$), удельного веса гранулоцитов – GRA% (61,0 [56,0-64,0] % против 57,0 [52,0-64,0] %, $p=0,021$) и абсолютного количества GRA (3,97 [3,04-4,92] $\times 10^9$ /л против 3,28 [2,73-3,97] $\times 10^9$ /л, $p=0,007$), глюкозы (5,50 [5,05-6,32] ммоль/л против 5,25 [4,76-5,66], $p=0,033$).

Женщины с генотипом ТТ полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11* по сравнению с лицами, имеющими генотип СС, характеризовались увеличенными уровнями IL-1 β (2,70 [1,9-3,7] пг/мл против 1,95 [1,5-2,7] пг/мл, $p<0,05$), IL-6 (1,85 [0,3-3,3] пг/мл против 0,5 [0,0-1,5] пг/мл, $p<0,05$), IL-8 (14,75 [8,1-25,2] пг/мл против 6,2 [4,0-11,4] пг/мл, $p<0,01$), IL-17A (2,8 [1,1-6,4] пг/мл против 1,3 [0,35-3,0] пг/мл, $p<0,05$), TNF- α (0,0 [0,0-4,8] пг/мл против 0,0 [0,0-0,0] пг/мл, $p<0,05$). Наличие у женщин генотипа ТТ сочеталось также и с более высокими значениями IL-8 (14,75 [8,1-25,2] пг/мл против 7,15 [3,7-13,7] пг/мл при генотипе СТ, $p<0,01$).

Генотипы полиморфизма rs9594759 гена *TNFSF11* также обнаруживали ассоциации с уровнями отдельных показателей крови у женщин постменопаузального возраста. В отличие от группы лиц, имеющих генотип СС, женщины с генотипом СТ имели более высокие показатели IL-17A (2,4 [0,9-4,7] пг/мл против 1,1 [0,0-3,1] пг/мл, $p<0,05$) и TNF- α (0,0 [0,0-3,3] пг/мл против 0,0 [0,0-0,0] пг/мл, $p<0,05$).

Генотип ТТ полиморфизма rs9594759 гена *TNFSF11* имел ассоциацию с увеличенными значениями IL-17A (2,1 [1,0-4,0] пг/мл против 1,1 [0,0-3,1] пг/мл при генотипе СС, $p<0,05$), пониженными показателями RBC (4,25 [4,04-4,43] $\times 10^{12}$ /л против 4,38 [4,15-4,68] $\times 10^{12}$ /л при генотипе СТ, $p<0,01$), HCT (38,4 [36,1-40,9] % против 40,7 [37,5-43,2] % при генотипе СС и 40,2 [38,0-42,4] % при генотипе СТ, $p<0,01$), HGB (126,0 [119,0-132,0] г/л против 131,0 [123,0-137,0] г/л при генотипе СС и 131,0 [124,5-138,0] г/л при генотипе СТ, $p<0,05$), средней

концентрацией гемоглобина в эритроците – МСНС (332,0 [325,0-342,0] г/л против 340,0 [328,0-350,0] г/л при генотипе СС, $p < 0,05$), билирубина общего (10,4 [9,1-13,0] мкмоль/л против 12,3 [10,8-15,8] мкмоль/л при генотипе СС, $p < 0,05$), билирубина прямого (1,56 [1,26-2,37] мкмоль/л против 2,04 [1,53-3,19] мкмоль/л при генотипе СС, $p < 0,05$), Fe (12,9 [10,3-15,2] мкмоль/л против 14,7 [12,6-17,3] мкмоль/л при генотипе СС и 14,6 [12,0-17,5] мкмоль/л при генотипе СТ, $p < 0,05$).

Кроме того, в группах женщин, имеющих генотипы ТТ и СТ вышеуказанного полиморфизма, по сравнению с обладателями генотипа СС были установлены более низкие значения ТТГ (2,01 [1,48-2,88] мкМЕ/мл и 2,26 [1,45-2,83] мкМЕ/мл против 2,70 [2,05-3,22] мкМЕ/мл, $p < 0,05$) и повышенные уровни Т3-св. (4,40 [3,30-5,21] пмоль/л и 4,37 [3,29-5,40] пмоль/л против 3,72 [2,96-4,33] пмоль/л, $p < 0,05$). Наряду с этим, женщины с сочетанием аллелей СТ полиморфизма rs9594759 характеризовались также и более высокими концентрациями в сыворотке крови Т4-св. (16,7 [13,3-19,1] пмоль/л против 13,8 [11,9-17,2] пмоль/л при генотипе СС, $p < 0,05$).

Наличие генотипов ТС и СС (ТС+СС) полиморфизма rs3102735 гена *TNFRSF11B* сочеталось с повышением концентраций HGB (132,0 [124,0-140,0] г/л против 129,0 [122,0-135,0] г/л при генотипе ТТ, $p = 0,030$) и снижением уровня глюкозы натощак (5,08 [4,76-5,55] ммоль/л против 5,35 [4,87-5,89] ммоль/л при генотипе ТТ, $p = 0,033$).

Обладатели генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* по сравнению с женщинами, имеющими генотипы AA и AG, характеризовались повышенными уровнями IL-1 β (2,8 [2,2-3,7] пг/мл против 1,95 [1,3-2,5] пг/мл и 2,0 [1,5-2,9] пг/мл соответственно, $p < 0,01$), RANKL (3,3 [2,7-4,5] пг/мл против 1,9 [0,9-4,0] пг/мл и 2,4 [1,2-3,5] пг/мл соответственно, $p < 0,01$), а также сниженными значениями индекса OPG/RANKL (17,4 [11,4-32,0] против 33,2 [16,9-64,5] и 29,6 [19,8-70,9] соответственно, $p < 0,05$), IL-10 (2,1 [1,3-3,5] пг/мл против 3,1 [2,1-4,5] пг/мл и 3,3 [2,0-5,3] пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, носители генотипа AA отличались от женщин, имеющих как генотип AG, так и генотип GG, более низкими показателями IL-4 (1,1 [0,6-2,2] пг/мл против 2,05 [1,25-2,9] пг/мл и 1,85 [1,1-2,8] пг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Несмотря на отсутствие связи полиморфизма rs1544410 гена *VDR* с уровнями WBC в крови ($p > 0,05$), тем не менее, его генотипы GG и AG имели ассоциации со снижением количества гранулоцитов – GRA (3,33 [2,69-4,09] $\times 10^9$ /л и 3,18 [2,68-3,99] $\times 10^9$ /л соответственно против 3,74 [3,24-4,76] $\times 10^9$ /л при генотипе AA, $p < 0,05$).

Обладатели генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* также имели более низкие значения, чем у лиц с генотипом AA и AG, показателей Ca (2,28 [2,14-2,37] ммоль/л против 2,34 [2,24-2,43] ммоль/л и 2,32 [2,23-2,41] ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), Ca⁺⁺ (1,13 [1,05-1,20] ммоль/л против 1,19 [1,10-1,25] ммоль/л и 1,19 [1,11-1,25] ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), ЩФ (61,0 [54,1-71,3] Ед/л против 71,8 [57,8-77,1] Ед/л и 72,6 [58,7-85,5] Ед/л соответственно, $p < 0,05$).

Следует отметить, что женщины, имеющие генотип GG и AG полиморфизма rs1544410 гена *VDR*, характеризовались более высокими ($p < 0,05$) значениями 25(OH)D (19,9 [14,8-25,5] нг/мл и 21,1 [17,3-26,7] нг/мл

соответственно) по сравнению с обладателями генотипа АА (14,3 [10,2-21,0] нг/мл).

При создании математической модели для расчета риска развития постменопаузального ОП методом бинарной логистической регрессии зависимой переменной являлся диагноз. Отсутствие заболевания обозначалось как «0», а наличие ОП соответствовало значению «1». В качестве независимых переменных выступали изученные клиничко-анамнестические данные (ИМТ, возраст менархе и менопаузы, длительность менструального цикла, количество детей, длительность кормления грудью, частота занятий физкультурой, количество потребления молока и молочных продуктов, алкоголя и т.д.) и генетические факторы. Наличие генетического предиктора заболевания (генотип соответствующего гена, ассоциированный с ОП) обозначалось значением «1», а его отсутствие – «0».

Пошаговое включение и исключение предикторов позволило отобрать 4 независимых переменных, использование которых дает возможность наиболее эффективно отражать риск формирования ОП у женщин в постменопаузе (таблица 2).

Таблица 2

Переменные в уравнении бинарной логистической регрессии для описания вероятности развития постменопаузального ОП

Показатели	Коэффициенты	P
Индекс массы тела	-0,273	<0,001
Полиморфизм rs1800012 гена <i>COL1A1</i>	1,112	0,001
Полиморфизм rs9594738 гена <i>TNFSF11</i>	1,898	<0,001
Полиморфизм rs9594759 гена <i>TNFSF11</i>	1,086	0,004
Константа	6,570	<0,001

На основании полученных данных была составлена формула для расчета значения Z:

$$Z = -0,273 \times \text{ИМТ} + 1,112 \times \text{rs1800012} + 1,898 \times \text{rs9594738} + 1,086 \times \text{rs9594759} + 6,570,$$

где ИМТ – индекс массы тела, а rs1800012, rs9594738 и rs9594759 – количественное выражение генотипов соответствующих полиморфизмов. Ассоциированные с постменопаузальным ОП генотипы GT или TT полиморфизма rs1800012, TT полиморфизма rs9594738, TT или TC полиморфизма rs9594759 обозначались значением «1», а остальные генотипы – «0».

Полученная модель показала достаточно высокие показателями чувствительности (83,1%) и специфичности (72,4%). Общая доля правильно предсказываемых результатов – 78,4%.

Прием женщинами с постменопаузальным ОП в течение 12 месяцев препаратов «Бонвива», витамина D и кальция позволил существенно увеличить МПК во всех изученных участках скелета ($p < 0,001$). Показатели ΔМПК в течение

вышеуказанного срока наблюдения составили от $2,35 \pm 0,59\%$ в зоне шейки левого бедра до $4,70 \pm 0,49\%$ при денситометрии поясничных позвонков L1-L4.

Следует отметить, что эффективность лечения была не одинакова у женщин и зависела от изученных генетических полиморфизмов. Так, показатели Δ МПК поясничных позвонков L1-L4 достоверно различались ($p=0,011$) между подгруппами женщин, имеющих генотипы AA ($8,57 \pm 1,66\%$), AG ($4,44 \pm 0,79\%$) и GG ($3,90 \pm 0,62\%$) полиморфизма rs1544410 гена *VDR*. Эффективность терапии у обладателей генотипа AA вышеуказанного полиморфизма была значительно выше, чем у носителей генотипа AG ($p=0,03$) или GG ($p=0,01$).

Аналогичная ассоциация Δ МПК в поясничных позвонках L1-L4 была установлена и с генотипами полиморфизма rs2234693 гена *ESR1*. Наличие генотипа TT полиморфизма rs2234693 сочеталось с более низким показателем Δ МПК, чем при генотипе CC ($2,54 \pm 0,69\%$ против $6,63 \pm 1,32\%$, $p=0,02$).

Генотип GG полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1* по сравнению с генотипом GT был связан с более высокими значениями Δ МПК в проксимальных отделах левого ($4,66 \pm 0,62\%$ против $1,17 \pm 0,79\%$, $p < 0,001$) и правого бедра ($5,59 \pm 0,86\%$ против $2,38 \pm 0,91\%$, $p=0,015$).

Женщины с генотипами GA или AA полиморфизма rs4988321 гена *LRP5* по сравнению с обладателями генотипа GG имели более низкие показатели эффективности лечения (Δ МПК) по результатам денситометрии позвонков L1-L4 ($2,64 \pm 0,80\%$ против $5,15 \pm 0,57\%$, $p=0,012$) и шейки левого бедра ($0,05 \pm 0,98\%$ против $2,86 \pm 0,68\%$, $p=0,020$).

Пациенты, имеющие генотипы CT или TT полиморфизма rs3736228 гена *LRP5*, по сравнению с остальными (CC), характеризовались более низкими значениями Δ МПК в зоне шейки правого бедра ($2,37 \pm 0,73\%$ против $4,78 \pm 0,93\%$, $p=0,044$).

Необходимо указать, что для всех остальных изученных полиморфизмов (rs2414096, rs936306, rs9340799, rs1800795, rs9594738, rs9594759, rs3134069, rs3102735, rs4355801, rs10735810) связей с результатами лечения женщин с постменопаузальным ОП установлено не было ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обоснование и достигнуто новое решение актуальной научной проблемы современной медицины – на основании комплексного анализа клинико-anamnestических и генетических факторов риска, иммунологических, гормональных, клинико-лабораторных, биохимических показателей, маркеров костного обмена и витамина D расширены представления о патогенезе постменопаузального ОП, обоснован новый методический подход при проведении молекулярно-генетических исследований при постменопаузальном ОП, создана математическая модель прогноза риска развития постменопаузального ОП, определены предикторы эффективности лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроната.

1. Женщины с постменопаузальным ОП характеризуются ($p < 0,05$) сниженными показателями роста, веса, индекса массы тела, возраста менархе,

длительности менструального цикла, сексуальной активности, времени пребывания на солнце, уровня потребления молочных сыров и творога, увеличенным количеством низкоэнергетических переломов, повышенной динамикой снижения роста, выраженным болевым синдромом в грудном и поясничном отделе позвоночника.

2. Генетическими факторами риска развития постменопаузального ОП являются ($p < 0,05$) генотипы GT или TT и аллель T полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1*, аллель T полиморфизма rs2234693 гена *ESR1*, аллель T полиморфизма rs3736228 гена *LRP5*, генотип TT и аллель T полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*, аллель T полиморфизма rs9594759 гена *TNFSF11*, генотипы TC или CC и аллель C полиморфизма rs3102735 гена *TNFRSF11B*, а также генотипы AC или CC и аллель C полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B*. Причем, 4 из 7 вышеуказанных полиморфизмов, обнаруживших связь с постменопаузальным ОП, – это мутации в генах, кодирующих иммунные факторы (rs9594738, rs9594759, rs3102735, rs3134069).

3. Ряд генетических полиморфизмов, на обнаруживших ассоциаций с постменопаузальным ОП, имеют связи ($p < 0,05$) с остеопоротическими изменениями отдельных участков скелета женщин: наличие аллеля A или генотипов с данным аллелем (CA или AA) полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* сочетается с наличием остеопоротических изменений проксимальных отделов и шеек правой и левой бедренных костей; у лиц с генотипом GA или аллелем A полиморфизма rs4988321 гена *LRP5* чаще выявляется ОП в поясничных позвонках L1-L4, проксимальном отделе левого бедра и дистальном отделе предплечья; женщины с аллелем G или генотипом GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* с повышенной частотой имеют ОП в зоне шейки левого бедра, а лица с аллелем G или генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* – ОП поясничных позвонков L1-L4.

4. Проявление ассоциаций генетических факторов с постменопаузальным ОП зависит от длительности постменопаузального периода: среди выделенных групп женщин с длительностью постменопаузы < 6 , 6-10, 11-15 и > 15 лет связи остеопоротических изменений поясничных позвонков L1-L4 с полиморфизмом rs1800012 гена *COL1A1* не нашли подтверждение ($p > 0,05$) у женщин спустя < 6 лет после менопаузы; с полиморфизмом rs9594738 гена *TNFSF11* – у лиц спустя < 6 и > 15 лет после менопаузы; с полиморфизмом rs1544410 гена *VDR*, наоборот, сохранились только среди пациентов спустя < 6 лет после менопаузы ($p < 0,05$).

5. Постменопаузальный ОП характеризуется ($p < 0,05$) увеличением концентраций в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL-1- β , IL-8, IL-17A, TNF- α , RANKL и снижением – уровней противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10. Показатели МПК во всех зонах выполнения денситометрии (поясничные позвонки L1-L4, шейки и проксимальные отделы левой и правой бедренных костей) или в отдельных участках скелета женщин имеют ($p < 0,05$) отрицательные корреляции с сывороточными показателями IL-1- β , IL-6, IL-8, IL-17A, TNF- α , RANKL и положительные – со значениями IL-4, IL-10, индексом OPG/RANKL. Наряду с положительными корреляционными связями ($p < 0,05$) уровней провоспалительных цитокинов между собой (IL-1- β , IL-6, IL-8, IL-17A,

TNF- α , RANKL), обнаружена прямая связь ($p < 0,05$) содержания в сыворотке крови OPG с концентрациями IL-6, IL-8, IL-17A, TNF- α в общей группе обследованных женщин в постменопаузе, а также с показателями IL-6, IL-17A, TNF- α и RANKL среди больных ОП.

6. Наличие постменопаузального ОП у женщин сочетается ($p < 0,05$) со снижением отдельных показателей эритроцитов (RBC, HGB, HCT), тромбоцитов (MPV, PDW%, PCT), лейкоцитов (WBC, LYM), сывороточных уровней K, Fe, Ca⁺⁺, ТТГ и с повышением активности ЩФ и значений остеокальцина. Показатели МПК отдельных участков скелета женщин (поясничные позвонки L1-L4, проксимальные отделы и шейки левого и правого бедра, дистальный отдел предплечья) имеют отрицательные корреляционные связи ($r_s = -0,15$ – $r_s = -0,41$; $p < 0,05$) со значениями ЩФ, P1NP, остеокальцина, СТХ-1 и положительные ($r_s = 0,17$ – $r_s = 0,25$; $p < 0,05$) – с уровнями ТТГ и тестостерона свободного.

7. Женщины постменопаузального возраста, имеющие генотипы изученных полиморфизмов, для которых были установлены ассоциации с остеопоротическими нарушениями костной ткани, характеризуются изменениями уровней отдельных цитокинов, показателей клинического анализа крови, биохимических параметров сыворотки крови, сывороточных уровней гормонов, маркеров костного обмена и VD:

- генотипы CA и AA (CA+AA) по сравнению с генотипом CC полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* сочетаются с более высокими показателями IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, RANKL, RDW% и сниженными – Ca⁺⁺, ЩФ ($p < 0,05$), а у женщин с генотипами GT или TT (GT+TT) полиморфизма rs1800012 вышеуказанного гена определяются, в отличие от обладателей генотипа GG, более низкие значения IL-10, OPG, OPG/RANKL, MCV, MCH, MPV и повышенные – RDW% ($p < 0,05$);

- носители генотипа TT полиморфизма rs2234693 гена *ESR1* отличаются от женщин с генотипами CC и/или TC увеличенными уровнями IL-4, IL-17A, RANKL и сниженными показателями OPG/RANKL, PLT и ЩФ ($p < 0,05$);

- по сравнению с носителями генотипа CC полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* у женщин с генотипом GG установлены повышенные показатели ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17A, RANKL, RDW% и Na ($p < 0,05$), а с генотипом CG – увеличенные показатели ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17A, RDW% и сниженные уровни RBC и HCT ($p < 0,05$);

- наличие у женщин в постменопаузе генотипов CT либо TT (CT+TT) полиморфизма rs3736228 гена *LRP5* определяет сниженные уровни IL-10, RDW%, АЛТ и повышенные – MPV, WBC, GRA ($\times 10^9/\text{л}$), билирубина общего, ГГТП, глюкозы, K ($p < 0,05$), а генотип GA полиморфизма rs4988321 гена *LRP5* отличает ассоциации со сниженными значениями IL-10, LYM (%), белка общего, Cu и увеличенными – WBC, GRA (% и $\times 10^9/\text{л}$), глюкозы ($p < 0,05$);

- женщины, имеющие генотип TT полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*, по сравнению с обладателями генотипа CC отличаются более высокими концентрациями в сыворотке крови цитокинов IL-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17A, TNF- α ($p < 0,05$);

- генотип СТ полиморфизма rs9594759 гена *TNFSF11* по сравнению с генотипом СС характеризуется связями ($p < 0,05$) с повышенными показателями IL-17A, TNF- α , ТЗ-св., Т4-св. и сниженными значениями ТТГ, а для женщин с генотипом ТТ по сравнению с обладателями генотипов СС и/или СТ, свойственны ($p < 0,05$) увеличенные уровни IL-17A, ТЗ-св. и сниженные – RBC, HCT, HGB, MCHC, билирубина общего и прямого, Fe, ТТГ;

- в отличие от женщин, имеющих гомозиготу ТТ полиморфизма rs3102735 гена *TNFRSF11B*, носители генотипов ТС или СС (ТС+СС) характеризуются ($p < 0,05$) увеличенными концентрациями HGB и сниженными – глюкозы;

- обладателей генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* от женщин с генотипами AA или AG отличают ($p < 0,05$) более высокие показатели IL-1 β , IL-4, RANKL, 25(OH)D и сниженные – IL-10, OPG/RANKL, Ca, Ca⁺⁺, ЩФ, GRA ($\times 10^9$ /л).

8. Математическая модель для определения риска развития постменопаузального ОП, полученная с помощью метода бинарной логистической регрессии с учетом клинико-анамнестических и генетических факторов, характеризуется простотой в использовании, достаточно высокими показателями чувствительности (83,1%) и специфичности (72,4%) и включает в качестве предикторов заболевания ($p < 0,05$) показатель ИМТ и результаты тестирования женщин по полиморфизмам rs1800012 (ген *COL1A1*), rs9594738 и rs9594759 (ген *TNFSF11*, кодирующий цитокин RANKL).

9. С низкими показателями прироста МПК при лечении постменопаузального ОП препаратом ибандроната в поясничных позвонках L1-L4 имеют ассоциации ($p < 0,05$) генотип GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR*, генотип ТТ полиморфизма rs2234693 гена *ESR1*, генотипы GA или AA полиморфизма rs4988321 гена *LRP5*; в проксимальных отделах левого и правого бедра – генотипы GT или ТТ полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1*; в зонах шейки бедренной кости слева и справа – соответственно генотипы GA или AA полиморфизма rs4988321 и генотипы СТ или ТТ полиморфизма rs3736228 гена *LRP5*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения качества профилактики постменопаузального ОП необходимо внедрение в практическую деятельность врачей различных специальностей (терапевты, ревматологи, гинекологи, эндокринологи, семейные врачи, травматологи, иммунологи и т.д.) разработанного программного обеспечения «Программа расчета риска постменопаузального остеопороза».

2. Для определения индивидуального риска развития постменопаузального ОП необходимо проводить клинико-лабораторное обследование женщин, включающее определение ИМТ и генетических полиморфизмов rs1800012 (ген *COL1A1*), rs9594738 и rs9594759 (ген *TNFSF11*).

3. Женщинам группы риска по постменопаузальному ОП необходимо назначать профилактические программы, в том числе направленные на

нормализацию ИМТ, увеличение времени пребывания на солнце, уровня потребления содержащих Са продуктов (молочные сыры, творог).

4. Женщинам в постменопаузальном периоде, имеющим клинико-анамнестические признаки ОП (низкий ИМТ, дефицит времени пребывания на солнце, недостаточное потребление молочных сыров и творога, наличие низкоэнергетических переломов, динамика снижения роста, выраженный болевой синдром в грудном и поясничном отделе позвоночника), необходимо рекомендовать выполнение остеоденситометрии для ранней диагностики заболевания.

5. Результаты представленного диссертационного исследования необходимо использовать в образовательном процессе при обучении студентов старших курсов высших медицинских учебных заведений и на курсах последипломной подготовки врачей курсантов, а также включить их в соответствующие методические документы по постменопаузальному остеопорозу.

СПИСОК РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

1. Поворознюк, В.В. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза [Текст] / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Проблемы остеологии. – 2013. – Т. 16, № 3. – С. 3-7. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан текст.

2. Поворознюк, В.В. Современные представления о механизмах прямой регуляции эстрогенами процессов ремоделирования костной ткани [Текст] / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Проблемы остеологии. – 2013. – Т. 16, № 4. – С. 19-23. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан текст.

3. Поворознюк, В.В. Основные экстраскелетные эффекты витамина D [Текст] / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Проблемы остеологии. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 22-28. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написание текст.

4. Резниченко, Н.А. Патогенетическое обоснование использования ресвератрола, витамина D и E для коррекции постменопаузальных расстройств [Текст] / Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Проблемы старения и долголетия. – 2014. – № 2. – С. 178-191. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан текст.

5. Майлян, Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза [Текст] / Э.А. Майлян // Проблемы остеологии. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 3-11. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан текст.

6. Майлян, Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути [Текст] / Э.А. Майлян // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – № 2. – С. 15-19. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан текст.

7. Майлян, Э.А. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин [Текст] / Э.А. Майлян, Д.Э. Майлян // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 1. – С. 33-40. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан тест.

8. Поворознюк, В.В. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / В.В. Поворознюк, В.А. Снежицкий, Л.В. Янковская, Э.А. Майлян // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 6-14. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан тест.

9. Майлян, Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе [Текст] / Э.А. Майлян // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 4. – С. 32-38.

10. Майлян, Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в постменопаузальном периоде [Текст] / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 70-78. Автором собраны клинико-anamnestические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан тест, сформулированы выводы.

11. Майлян, Э.А. Роль витамина D в регуляции противоинфекционного иммунитета [Текст] / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Д.Э. Майлян // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 75-82. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан тест.

12. Майлян, Э.А. Влияние генетических полиморфизмов генов системы витамина D на сывороточный уровень 25(OH)D [Текст] / Э.А. Майлян // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 19-25. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан тест.

13. Майлян, Э.А. Роль полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в развитии остеопороза различных участков скелета у женщин в постменопаузальном возрасте [Текст] / Э.А. Майлян // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 105-110.

14. Майлян, Э.А. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани [Текст] / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Д.Э. Майлян // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № 1. – С. 12-20. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан тест.

15. Майлян, Э.А. Полиморфизм Sp1 гена COL1A1 и риск развития остеопороза у женщин в постменопаузальном возрасте [Текст] / Э.А. Майлян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1. – С. 90-94.

16. Майлян, Э.А. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний [Текст] / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Д.Э. Майлян // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2017. – Т. 37, № 5. – С. 22-32. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан тест.

17. Майлян, Э.А. Показатели денситометрии костной ткани у женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 [Текст] / Э.А. Майлян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 2. – С. 104-109.
18. Майлян, Э.А. Минеральная плотность костной ткани у женщин в постменопаузу в зависимости от полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11 [Текст] / Э.А. Майлян // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 22-27.
19. Майлян, Э.А. Ассоциации полиморфизма -1997 C>A (RS1107946) гена COL1A1 с минеральной плотностью костной ткани у женщин в постменопаузальном возрасте [Текст] / Э.А. Майлян // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № 2. – С. 23-29.
20. Майлян, Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы [Текст] / Э.А. Майлян // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2017. – Т. 38, № 12. – С. 12-21.
21. Майлян, Э.А. Ассоциации полиморфизма -1997 C>A (rs1107946) гена COL1A1 с минеральной плотностью костной ткани у женщин в постменопаузальном возрасте [Текст] / Э.А. Майлян // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 23-29.
22. Майлян, Э.А. Ассоциации полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11 с риском развития постменопаузального остеопороза [Текст] / Э.А. Майлян // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 2. – С. 78-85.
23. Майлян, Э.А. Связь полиморфизма Sp1 гена COL1A1 с минеральной плотностью костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде [Текст] / Э.А. Майлян // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 81-89.
24. Майлян, Э.А. Ассоциации генетических полиморфизмов генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека [Текст] / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Д.Э. Майлян // Вятский медицинский вестник. – 2017. – Т. 54, № 2. – С. 30-40. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан тест.
25. Майлян, Э.А. Роль полиморфизма rs9594738 гена TNFSF11 в развитии постменопаузального остеопороза [Текст] / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 64-70. Автором собраны клиничко-анамнестические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.
26. Майлян, Э.А. Ассоциации полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 с остеопорозом в зависимости от длительности постменопаузы [Текст] / Э.А. Майлян // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 53-60.
27. Майлян, Э.А. Ассоциации минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузу с полиморфизмами гена TNFRSF11B [Текст] / Э.А.

Майлян, Н.А. Резниченко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 38-45. Автором собраны клинико-анамнестические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

28. Майлян, Э.А. Ассоциации полиморфизма Sp1 гена COL1A1 с развитием остеопороза у женщин с различной длительностью постменопаузы [Текст] / Э.А. Майлян // Вятский медицинский вестник. – 2017. – Т.55, № 3. – С. 35-41.

29. Майлян, Э.А. Ассоциации отдельных полиморфизмов генов LRP5 и IL-6 с постменопаузальным остеопорозом [Текст] / Э.А. Майлян // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 6. – С. 98-103.

30. Майлян, Э.А. Риск постменопаузального остеопороза и уровни цитокинов в зависимости от полиморфизма rs2234693 гена ESR1 [Текст] / Э.А. Майлян, Г.А. Игнатенко, Н.А. Резниченко // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 45-51. Автором собраны клинико-анамнестические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

31. Майлян, Э.А. Уровни цитокинов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от отдельных полиморфизмов генов VDR, COL1A1, LRP5 [Текст] / Э.А. Майлян // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 67-74.

32. Майлян, Э.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе [Текст] / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Г.А. Игнатенко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 36-42. Автором собраны клинико-анамнестические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

33. Майлян, Э.А. Уровни цитокинов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от полиморфизмов генов IL-6, TNFSF11 и TNFRSF11B [Текст] / Э.А. Майлян // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41, № 2. – С. 235-244.

34. Майлян, Э.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе [Текст] / Э.А. Майлян, Г.А. Игнатенко, Н.А. Резниченко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. – №1. – С.41-48. Автором собраны клинико-анамнестические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

35. Майлян, Э.А. Биохимические показатели сыворотки крови у женщин в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений и генетических полиморфизмов [Текст] / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Г.А. Игнатенко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 44-52. Автором собраны клинико-анамнестические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

36. Игнатенко, Г.А. Показатели клинического анализа крови у женщин в постменопаузе в зависимости от отдельных генетических полиморфизмов [Текст]

/ Г.А. Игнатенко, Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко // Университетская клиника. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 40-46. Автором собраны клиничко-анамнестические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

37. Майлян, Э.А. Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе в зависимости от отдельных полиморфизмов генов *LRP5* и *IL-6* [Текст] / Э.А. Майлян, Г.А. Игнатенко, Н.А. Резниченко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. – №2. – С.29-36. Автором собраны клиничко-анамнестические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

38. Игнатенко, Г.А. Клиничко-анамнестические факторы риска развития постменопаузального остеопороза [Текст] / Г.А. Игнатенко, Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко // Университетская клиника. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 5-10. Автором собраны клиничко-анамнестические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

39. Поворознюк, В.В. Остеоиммунология: иммунологические механизмы в патогенезе постменопаузального остеопороза [Текст] / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 6. – С. 17-22. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан текст.

40. Поворознюк, В.В. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза [Текст] / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – № 3. – С. 21-26. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан текст.

41. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування [Текст] / За ред. проф. В.В. Поворознюка, проф. П. Плудовскі. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. – 262 с. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан текст монографии.

42. Поворознюк, В.В. Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани [Текст] / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 1. – С. 14-18. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан текст.

43. Поворознюк, В.В. Внескелетные эффекты витамина D [Текст] / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – № 1-2. – С.19-25. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан текст.

44. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение [Текст] / Под ред. проф. В.В. Поворознюка, проф. П. Плудовски. – К.: Издатель Заславский А.Ю., 2015. – 260 с. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан текст монографии.

45. Майлян, Э.А. Генетические полиморфизмы генов, участвующих в метаболизме витамина D, и риск развития инфекций [Текст] / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко // Вестник Башкирского государственного медицинского

университета. – 2016. – № 5. – С. 62-73. Автором проведен поиск, анализ и обобщение литературных данных, написан текст.

46. Резниченко, Н.А. Анализ состояния здоровья женщин постменопаузального периода в зависимости от уровня эстрадиола [Текст] / Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян, Д.Э. Майлян // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2. – С. 235. [Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології: Матеріали Міжнародної конф., 7-9 травня 2013 р., м. Судак]. Автором собраны клинико-anamnesticheskie и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

47. Майлян, Э.А. Ассоциации полиморфизма rs9594759 гена *TNFSF11* с минеральной плотностью поясничных позвонков L1-L4 у женщин в постменопаузе [Текст] / Э.А. Майлян // Актуальные вопросы современной медицины: материалы II Международной конф. Прикаспийских государств, 5-6 октября 2017 г., Астрахань. – Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ, 2017. – С. 118-119.

48. Майлян, Э.А. Полиморфизм rs9594738 гена *TNFSF11* и риск развития постменопаузального остеопороза [Текст] / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко // Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования: сб. тезисов медицинского форума, 15-16 марта 2017 г., Белгород. – Белгород, 2017. – С. 162-163. Автором собраны клинико-anamnesticheskie и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

49. Майлян, Э.А. Полиморфизм rs9594738 гена *TNFSF11* и риск развития остеопороза шейки бедренной кости в постменопаузе [Текст] / Э.А. Майлян // Сб. тезисов VII съезда ревматологов России, 25-28 апреля 2017 г., Москва. – М., 2017. – С. 162.

50. Майлян, Э.А. Полиморфизм -1997 C>A гена *COL1A1* и риск развития постменопаузального остеопороза шейки бедренной кости [Текст] / Э.А. Майлян // Научные достижения и современные технологии в Российской травматологии и ортопедии: материалы объединенной Всероссийской научно-образовательной конференции, посвященной памяти профессора А.Н.Горячева, и VII научно-образовательной конференции травматологов и ортопедов ФМБА России, посвященной 95-летию Западно-Сибирского Медицинского Центра ФМБА России, VI съезда травматологов-ортопедов Сибирского федерального округа, 31 марта – 1 апреля 2017 г., Омск. – Омск, 2017. – С. 58-59.

51. Майлян, Э.А. Роль полиморфизма VsmI гена рецептора витамина D в развитии постменопаузального остеопороза поясничных позвонков [Текст] / Э.А. Майлян // Боткинские чтения: сб. тезисов Всероссийской науч.-практ. конф., 11-12 мая 2017 г., Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2017. – С. 167.

52. Майлян, Э.А. Генетические факторы риска остеопороза [Текст] / Э.А. Майлян // Актуальные вопросы терапии: сб. материалов ежегодной науч.-практ. конф., 24 марта 2017 г., Донецк. – Донецк, 2017. – С. 213-214.

53. Майлян, Э.А. Ассоциации полиморфизмов гена *TNFRSF11B* с остеопорозом у пожилых женщин [Текст] / Э.А. Майлян // Клиническая геронтология. – 2017. – Т. 23, № 9-10. [Пожилкой больной. Качество жизни: материалы XXII Международной науч.-практ. конф., 2-3 октября 2017 г., Москва].

54. Майлян, Э.А. Минеральная плотность бедренных костей у женщин в постменопаузе с различными генотипами полиморфизма rs9594759 гена *TNFSF11* [Текст] / Э.А. Майлян // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2017: сб. тезисов конгресса с международным участием, 8-10 октября 2017 г., Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2017. – С. 144-145.

55. Майлян, Э.А. Концентрации цитокинов в сыворотке крови у женщин с постменопаузальным остеопорозом [Текст] / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко // Боткинские чтения: сб. тезисов Всероссийской науч.-практ. конф., 21-22 мая 2018 г., Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. – С. 233-234. Автором собраны клиничко-anamнестические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

56. Резниченко, Н.А. Корреляции минеральной плотности костной ткани с сывороточными уровнями цитокинов у женщин в постменопаузу [Текст] / Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Боткинские чтения: сб. тезисов Всероссийской науч.-практ. конф., 21-22 мая 2018 г., Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. – С. 318-319. Автором собраны клиничко-anamнестические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

57. Майлян, Э.А. Ассоциации полиморфизмов гена *TNFRSF11B* с постменопаузальным остеопорозом [Текст] / Э.А. Майлян // «Наука побеждать ... болезнь»: сб. материалов II Международного медицинского форума Донбасса, 14-15 ноября 2018 г, Донецк. – Донецк, 2018. – С. 124.

58. Резниченко, Н.А. Математическая модель определения риска развития постменопаузального остеопороза [Текст] / Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // «Наука побеждать ... болезнь»: сб. материалов II Международного медицинского форума Донбасса, 14-15 ноября 2018 г, Донецк. – Донецк, 2018. – С. 169-170. Автором собраны клиничко-anamнестические и лабораторные данные женщин, выполнена математическая обработка результатов, написан текст, сформулированы выводы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
АТ-ТГ	–	антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО	–	антитела к тиреопероксидазе
ВОЗ	–	Всемирная Организация Здравоохранения
ГГТП	–	гамма-глутамилтранспептидаза
ДГЭА-с	–	дегидроэпиандростерон-сульфат
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ	- индекс массы тела
К	- калий
ЛГ	- лютеинизирующий гормон
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
ЛПВП	- липопротеины высокой плотности
ЛПНП	- липопротеины низкой плотности
МПК	- минеральная плотность кости
ОП	- остеопороз
СТГ	- соматотропный гормон
Т3-св.	- трийодтиронин свободный
Т4-св.	- тироксин свободный
ТТГ	- тиреотропный гормон
ФСГ	- фолликулостимулирующий гормон
ЩФ	- щелочная фосфатаза
25(ОН)D	- 25-гидроксивитамин D (прогормональные формы витамина D – кальцидиол 25(ОН)D3 и эргокальцидол 25(ОН)D2)
95% CI	- 95% доверительный интервал
Ca	- кальций
Ca ⁺⁺	- кальций ионизированный
<i>COL1A1</i>	- ген α_1 -цепи коллагена I типа
CTX-1	- карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа (β -CrossLaps)
Cu	- медь
<i>CYP19A1</i>	- ген фермента ароматаза
Δ МПК	- прирост МПК в динамике лечения, выраженный в процентах
<i>ESR1</i>	- ген эстрогенового рецептора 1 типа
Fe	- железо
GRA	- абсолютное количество гранулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)
GRA%	- удельный вес гранулоцитов в лейкоцитарной формуле (%)
HCT	- гематокрит (%)
HGB	- концентрация гемоглобина (г/л)
IFN- γ	- интерферон- γ
IL	- интерлейкин
<i>IL-6</i>	- ген, кодирующий интерлейкин 6
L1-L4	- поясничные позвонки L1, L2, L3, L4
<i>LRP5</i>	- ген, кодирующий белок 5 типа, родственник семейству белков рецептора липопротеинов низкой плотности
LYM	- абсолютное количество лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)
LYM%	- удельный вес лимфоцитов в лейкоцитарной формуле (%)
M	- среднее арифметическое значение
m	- ошибка среднего арифметического значения
MCH	- среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (пг)
MCHC	- средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/л)
MCV	- средний объем эритроцитов (fl)
Me	- медиана

Mg	- магний
MPV	- средний объем тромбоцитов (fl)
Na	- натрий
OC	- остеокальцин
OPG	- остеопротегерин
OR	- отношение шансов (Odds Ratio)
P	- фосфор
P1NP	- N-концевой пропептид проколлагена 1 типа
PCT	- тромбокрит (%)
PDW%	- ширина распределения тромбоцитов (%)
PLT	- количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)
Q1-Q3	- интерквартильный размах
r	- коэффициент парной корреляции Пирсона
RANKL	- лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB
RBC	- количество эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$)
RDW%	- ширина распределения эритроцитов (%)
rs	- коэффициент ранговой корреляции Спирмена
TNF- α	- фактор некроза опухолей альфа
<i>TNFRSF11B</i>	- ген, который кодирует остеопротегерин (OPG)
<i>TNFSF11</i>	- ген, который кодирует лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL)
VD	- витамин D
<i>VDR</i>	- ген рецептора витамина D
WBC	- количество лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)
Zn	- цинк