

ВКЛАД ПОЛИМОРФИЗМА FOKI ГЕНА VDR В РАЗВИТИЕ ОСТЕОПЕНИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

© О.С. Бибкова¹, Д.С. Судаков², Е.О. Богданова¹, Н.Л. Шапорова¹, И.Е. Зазерская³,
О.В. Галкина¹, Ю.Р. Дымарская²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 42–48. doi: 10.17816/JOWD66342-48

Поступила в редакцию: 22.03.2017

Принята к печати: 27.04.2017

■ В исследовании приняли участие 89 родильниц и 97 небеременных женщин в возрасте от 20 до 35 лет. Результаты генетического исследования сопоставлены со значениями минеральной плотности костной ткани (МПК). У родильниц в поясничном отделе позвоночника наиболее высокими показателями МПК и значение Z-критерия были у пациенток с генотипом FF, а наиболее низкими — при генотипе ff. Пациентки с гетерозиготным генотипом характеризовались промежуточными значениями МПК и Z-критерия в поясничном отделе позвоночника. Сходная картина наблюдалась и при анализе уровня МПК и значений Z-критерия в проксимальном отделе бедра и дистальном отделе предплечья. Результаты корреляционного анализа показали наличие умеренной отрицательной связи между генотипом ff и уровнем МПК в поясничном отделе позвоночника ($r = -0,44$; $p < 0,05$) и проксимальном отделе бедра ($r = -0,37$; $p < 0,05$).

■ **Ключевые слова:** беременность; остеопения; полиморфизм FokI; ген рецептора витамина D (VDR).

THE CONTRIBUTION OF POLYMORPHISM IN VDR GENE FOKI IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOPENIA IN PREGNANCY

© O.S. Bibkova¹, D.S. Sudakov¹, E.O. Bogdanova¹, N.L. Shaporova¹, I.E. Zazerskaya³, O.V. Galkina¹,
Yu.R. Dymarskaya²

¹I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017;66(3):42-48. doi: 10.17816/JOWD66342-48

Received: 22.03.2017

Accepted: 27.04.2017

■ The study involved 89 postpartum women and 97 nonpregnant women aged 20 to 35 years. The results of a genetic test compared with the BMD. In parturients in the lumbar spine the highest IPC and the value of the Z-scores were in patients with genotype FF, and the lowest with the genotype ff. Patients with the heterozygous genotype were characterized by intermediate values of the BMD and Z-scores in the lumbar spine. A similar results was observed in the proximal femur and the distal forearm. The results of the correlation analysis showed a moderate negative correlation between the ff genotype and the level of BMD in lumbar spine ($r = -0,44$; $p < 0.05$) and proximal femur ($r = -0.37$; $p < 0.05$).

■ **Keywords:** pregnancy; osteopenia; single nucleated polymorphism FokI; vitamin D receptor gene (VDR).

Введение

Успехи современной генетики в расшифровке генома человека проложили путь к поиску так называемых «генов-кандидатов», наличие кото-

рых ассоциировано с развитием многочисленных мультифакторных заболеваний. Одним из таких заболеваний является остеопороз — патология костной ткани, характеризующаяся снижением

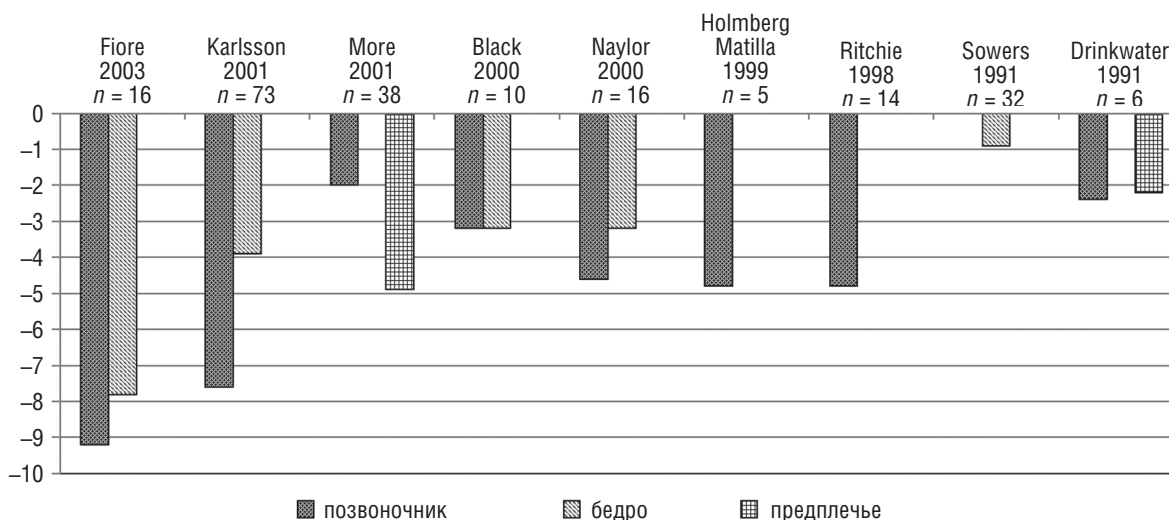


Рис. 1. Литературные данные о влиянии беременности на минеральную плотность костной ткани
Fig. 1. Literary data on the change in BMD during pregnancy

минеральной плотности костной ткани, изменениями ее микроархитектоники, уменьшением прочности костей и повышением риска переломов при минимальном воздействии [1]. На развитие остеопороза влияют многочисленные модифицируемые и немодифицируемые факторы, безусловным считается, что существенный вклад в его развитие вносит генотип [2].

Все больший интерес к себе в последнее время привлекают изменения процесса ремоделирования костной ткани у женщин при беременности и лактации. Сами по себе беременность и лактация в настоящее время не рассматриваются в качестве факторов риска развития постменопаузального остеопороза [3, 4]. Тем не менее имеются данные об изменениях архитектоники костной ткани при беременности, обусловленных усилением остеорезорбции и замедлением остеобразования для обеспечения потребностей развивающегося плода в кальции [5, 6]. Растущему плоду кальций необходим для формирования и роста костной и мышечной ткани, сердца и нервной системы. При этом в третьем триместре беременности растущий плод ежедневно накапливает до 250–300 мг кальция. Возросшие потребности плода в кальции обеспечиваются усилением абсорбции его в кишечнике беременной женщины [5, 6]. В случае недостаточного поступления кальция с пищей происходит усиление процессов резорбции костной ткани будущей матери, что сказывается на снижении минеральной плотности костной ткани (МПК) у рожениц [7–9]. Эти изменения в ряде случаев могут приводить даже к патологическим переломам [10–14]. На рис. 1 представлены обобщенные данные различных авторов о степени снижения МПК во время беременности [14–22].

Проведенные в последние годы исследования МПК практически здоровых молодых женщин Санкт-Петербурга и Ленинградской области выявили широкую распространенность у них остеопении [9, 23]. Кроме того, было показано, что беременность приводит к усилению ремоделирования костной ткани в некоторых случаях с преобладанием остеорезорбции [9, 23]. Несмотря на имеющиеся убедительные данные о том, что недостаточное потребление кальция с пищей во время беременности ассоциировано с развитием остеопении у рожениц, в ряде случаев описано наличие остеопении и у беременных со сбалансированной по содержанию в ней кальция диетой. Это заставляет предположить наличие генетических факторов, которые не позволяют костному обмену адаптироваться к новым условиям, возникающим при беременности, приводя к его разбалансировке [9].

Молекулярные исследования особенностей пациентов с остеопорозом фокусируются на генах молекул, вовлеченных в регуляцию ремоделирования костной ткани, таких как витамин D и его рецептор, кодируемый геном *VDR* (vitamin D receptor) [24]. В гене *VDR* в связи с риском развития остеопороза в последнее время наиболее активно исследуются четыре однонуклеотидных полиморфизма — *FokI*, *ApaI*, *BsmI*, *TaqI* [25–27]. Полиморфизм *FokI* (rs10735810) расположен во втором экзоне гена *VDR*. При замене T > C в позиции 30920 (ATC > ACG) первый старт-кодон мРНК утрачивается (AUG > ACG) и синтез продукта начинается со второго старт-кодона [28]. Результаты исследований Н. Arai et al. (1997) и P.W. Jurutka et al. (2000) позволили предположить, что

«короткий» вариант белка VDR (424 а. к. о., F-аллель) представляет транскрипционно более мощный вариант белка VDR за счет более эффективного взаимодействия с транскрипционным фактором ПВ (TFIIВ) и является в 1,7 раза более активным, чем «длинный» вариант (427 а. к. о., f-аллель) [29, 30]. Ген рецептора витамина D активно изучается с целью применения для диагностики остеопороза. Исследования *in vitro* показали, что аллели FokI различаются по способности к запуску экспрессии репортерного гена [24]. В клинических исследованиях была выявлена связь генотипа FokI и МПК: при ff-генотипе значения МПК оказались ниже, чем при FF- и Ff-генотипах. Однако в связи с неоднородностью обследуемых групп, различающихся по гормональному статусу, возрасту, расе обследуемых и т. д., нельзя сделать окончательных выводов о роли аллельных вариантов FokI в развитии раннего остеопороза и остеопении у женщин репродуктивного возраста и в послеродовом периоде [26, 31–36].

Цель исследования: оценить роль однонуклеотидного полиморфизма FokI (VDR) в нарушении процессов ремоделирования костной ткани при беременности и развитии остеопении у родильниц.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 186 пациенток в возрасте от 24 до 32 лет, родившихся и проживающих на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Основная группа была представлена 89 родильницами, обследование которых проводилось на 4–6-е сутки послеродового периода. Группа сравнения состояла из 97 условно здоровых небеременных женщин. Пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациенткам проводилось определение генотипа FokI (VDR) методом ПЦР-ПДРФ. Для выделения ДНК применяли наборы «Проба-ГС» (ДНК-Технология, Москва). Для амплификации фрагмента гена VDR, содержащего нуклеотидный полиморфизм FokI, применяли прямой 5'-AGCTGGCCCTGGCAC TGACTCTGGCTCT-3' и обратный 5'-ATGGA AACACCTTGCTTCTTCTCCCTC-3' праймеры [23]. Реакция амплификации выполнялась по стандартной программе на приборе iCycler (BioTeck, Великобритания). Продукт амплификации подвергался рестрикции ферментом FokI («Сибэнзим», Новосибирск) в соотноше-

нии 1 ед. фермента на 10 мкл амплификационной смеси в течение ночи при температуре 37 °С. Визуализацию результатов проводили в УФ-свете после электрофореза в 2 % агарозном геле. Размеры полученных фрагментов определяли с помощью DNA Ladder (Fermentas, USA), наличие фрагмента 265 п. о. соответствовало доминантной гомозиготе FF, фрагмент 196 п. о. соответствовал рецессивной гомозиготе ff, 265 и 196 п. о. соответствовали гетерозиготе Ff.

Измерение МПК производилось на 4–6-е сутки после родов и после 6 месяцев лактации методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) на рентгеновском денситометре кости Lunar фирмы GE Medical Systems LUNAR (США). Для оценки степени снижения МПК применяли Z-критерий.

Статистическая обработка результатов проводилась ресурсами программного обеспечения Statistica 8.0, критический уровень значимости для всех статистических тестов принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка результатов ДЭРА у обследованных пациенток показала, что родильницы характеризовались более низкими показателями МПК, чем пациентки группы сравнения, во всех отделах скелета. Средние значения МПК, T- и Z-критерия приведены в табл. 1.

В группе родильниц частота остеопении оказалась достоверно выше, чем в группе сравнения ($48,3 \pm 5,3$ и $26,8 \pm 4,5$ %, $p < 0,01$). При этом имелись различия в частоте остеопении в разных отделах скелета. Так, в поясничном отделе позвоночника в основной группе частота остеопении составила $24,7 \pm 4,6$ %, в группе сравнения — $11,5 \pm 3,2$ % ($p < 0,05$). В проксимальном отделе бедра в основной группе снижение МПК имело место в $10,1 \pm 3,2$ % случаев, а в группе сравнения — в $7,2 \pm 2,6$ % случаев. В дистальном отделе предплечья остеопения была выявлена у $29,2 \pm 4,8$ % родильниц и $18,6 \pm 3,9$ % небеременных женщин.

В настоящем исследовании в группе из 186 женщин генотип FF встречался в $34,5 \pm 3,5$ % случаев ($n = 64$), Ff — у $43,0 \pm 3,6$ % обследованных ($n = 80$), ff — у $22,6 \pm 3,1$ % ($n = 42$), частота аллели F составила $54,1 \pm 3,1$ %, а аллели f — $45,9 \pm 3,1$ %. В основной группе генотип FF встречался у $33,7 \pm 5,0$ %, Ff — у $40,4 \pm 5,2$ %, ff — у $25,8 \pm 4,6$ %. В группе сравнения генотип FF выявлен у $35,1 \pm 4,8$ %, Ff — у $46,4 \pm 5,1$ %, ff — у $18,5 \pm 3,1$ %.

Таблица 1

Показатели двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии у пациенток основной группы и группы сравнения

Table 1

The results of DEXA in patients of the main group and the comparison group

Участок скелета	Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Достоверность различий, <i>p</i>
Поясничный отдел позвоночника L1-L4	МПК, г/см ²	1,15 ± 0,02	1,18 ± 0,02	0,23
	T-критерий, SD	-0,44 ± 0,1	-0,14 ± 0,1	0,07
	Z-критерий, SD	-0,45 ± 0,1	0,04 ± 0,1	0,001
<i>F</i> = 10,615, <i>p</i> = 0,00001				
Проксимальный отдел бедра	МПК, г/см ²	1,0 ± 0,01	1,02 ± 0,01	0,192
	T-критерий, SD	-0,09 ± 0,1	0,1 ± 0,09	0,16
	Z-критерий, SD	-0,09 ± 0,09	0,25 ± 0,09	0,009
<i>F</i> = 9,7527, <i>p</i> = 0,00001				
Дистальный отдел предплечья, 33 %	МПК, г/см ²	0,79 ± 0,01	0,82 ± 0,01	0,004
	T-критерий, SD	-0,65 ± 0,07	-0,67 ± 0,07	0,853
	Z-критерий, SD	-0,65 ± 0,07	-0,69 ± 0,07	0,692
<i>F</i> = 2,3836, <i>p</i> = 0,00738				
<i>Примечание:</i> МПК — минеральная плотность костной ткани				

Таблица 2

Частота остеопении в отделах скелета у родильниц и пациенток группы сравнения в зависимости от аллельных вариантов FokI

Table 2

The frequency of osteopenia in the parts of the skeleton in the puerperas and patients of the comparison group, depending on the variants of FokI

Генотип	Участок скелета	Основная группа	Группа сравнения
FF	Поясничный отдел позвоночника L1-L4	3,3 ± 3,3	5,9 ± 4,0
	Проксимальный отдел бедра	3,3 ± 3,3	2,9 ± 2,9
	Дистальный отдел предплечья, 33 %	16,7 ± 6,8	11,8 ± 5,5
Ff	Поясничный отдел позвоночника L1-L4	19,4 ± 6,6	9,1 ± 4,3
	Проксимальный отдел бедра	8,3 ± 4,6	6,8 ± 3,8
	Дистальный отдел предплечья, 33 %	25,0 ± 7,2	22,7 ± 6,3
ff	Поясничный отдел позвоночника L1-L4	60,9 ± 10,2	26,3 ± 10,1
	Проксимальный отдел бедра	21,7 ± 8,6	15,8 ± 8,4
	Дистальный отдел предплечья, 33 %	52,2 ± 10,4	21,1 ± 9,4

ff — у 19,6 ± 4,0 %. Таким образом, частота встречаемости разных аллелей в обеих подгруппах была практически одинаковой. Проведенный анализ показал, что частота остеопении в обеих группах обследованных пациенток различалась в зависимости от генотипа (табл. 2). В обеих группах наиболее часто остеопения встречалась у пациенток с генотипом ff во всех отделах скелета.

С учетом этого был проведен анализ уровня МПК и значений Z-критерия в разных отделах скелета у родильниц в зависимости

от аллельных вариантов FokI. В табл. 3 представлены полученные результаты.

В поясничном отделе позвоночника наиболее высокими показателями МПК и значениями Z-критерия были у пациенток с генотипом FF, а наиболее низкими — при генотипе ff. Пациентки с гетерозиготным генотипом характеризовались промежуточными значениями МПК и Z-критерия в поясничном отделе позвоночника. Сходная картина наблюдалась и при анализе уровня МПК и значений Z-критерия в проксимальном отделе бедра и в дистальном отделе предплечья.

Таблица 3

Показатели двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии у родильниц в зависимости от аллельных вариантов FokI

Table 3

The results of DEXA in the puerperas, depending on the variants of FokI

Участок скелета	Показатель	FF (I)	Ff (II)	ff (III)	Достоверность различий, <i>p</i>
Поясничный отдел позвоночника L1-L4	МПК, г/см ²	1,21 ± 0,03	1,17 ± 0,03	1,04 ± 0,03	<i>p</i> _{I-II} = 0,3 <i>p</i> _{I-III} = 0,00026 <i>p</i> _{II-III} = 0,0035
	Z-критерий, SD	0,025 ± 0,18	-0,31 ± 0,16	-1,28 ± 0,21	<i>p</i> _{I-II} = 0,17 <i>p</i> _{I-III} = 0,000008 <i>p</i> _{II-III} = 0,0004
Проксимальный отдел бедра	МПК, г/см ²	1,04 ± 0,02	1,0 ± 0,02	0,93 ± 0,02	<i>p</i> _{I-II} = 0,17 <i>p</i> _{I-III} = 0,00069 <i>p</i> _{II-III} = 0,019
	Z-критерий, SD	0,16 ± 0,15	-0,04 ± 0,14	-0,48 ± 0,18	<i>p</i> _{I-II} = 0,34 <i>p</i> _{I-III} = 0,008 <i>p</i> _{II-III} = 0,056
Дистальный отдел предплечья, 33 %	МПК, г/см ²	0,8 ± 0,02	0,79 ± 0,02	0,77 ± 0,02	<i>p</i> _{I-II} = 0,6 <i>p</i> _{I-III} = 0,18 <i>p</i> _{II-III} = 0,36
	Z-критерий, SD	-0,38 ± 0,12	-0,66 ± 0,11	-0,98 ± 0,14	<i>p</i> _{I-II} = 0,088 <i>p</i> _{I-III} = 0,0016 <i>p</i> _{II-III} = 0,079
<i>F</i> = 2,3836, <i>p</i> = 0,00738					

Таким образом, генотип FF был ассоциирован с более высокими значениями МПК, а генотип ff — с более низкими. Результаты корреляционного анализа показали наличие умеренной отрицательной связи между генотипом ff и уровнем МПК в поясничном отделе позвоночника ($r = -0,44$; $p < 0,05$) и проксимальном отделе бедра ($r = -0,37$; $p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали взаимосвязь между определенными аллелями VDR и МПК у родильниц. Высокая предрасположенность к развитию остеопении при беременности отмечается у пациенток с вариантом ff аллеля Fok-I. Определение генотипа FokI (VDR) можно рекомендовать для выявления риска остеопении беременных и в послеродовом периоде. Раннее выявление пациенток группы риска позволит назначать своевременную адекватную терапию.

Литература

1. kanis JA. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Mineral Res.* 1994;9:1137-41. doi: 10.1002/jbmr.5650090802.
2. Zintzaras E, Rodopoulou P, Koukoulis GN. Bsm1, TaqI, Apal and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of osteoporosis: ameta-analysis. *Dis Markers.* 2006;22(5-6):317-26. doi: 10.1155/2006/921694.
3. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., ред. Остеопороз. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Lesnjak OM, Benevolenskaja LI, red. Osteoporoz. Moscow: GJeOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]
4. Karlsson MK, Ahlborg HG, Karlsson C. Maternity and bone mineral density. *Acta Orthopædica.* 2005;76(1):2-13. doi: 10.1080/00016470510030274.
5. Абрамченко В.В. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – СПб.: ЭЛБИ, 2006. [Abramchenko VV. Profilaktika i lechenie narushenij obmena kal'cija v akusherstve, ginekologii i perinatologii. Saint Petersburg: JeLBI; 2006. (In Russ.)]
6. Соколова М.Ю. Дефицит кальция во время беременности // Гинекология. – 2004. – № 5. – С. 268–70. [Sokolova MJu. Deficit kal'cija vo vremja beremennosti. *Ginekologija.* 2004;(5):268-70. (In Russ.)]
7. Щербавская Э.А., Гельцер Б.И. Обмен кальция и метаболизм костной ткани при беременности // Остеопороз и остеопатии. – 2002. – № 2. – С. 27–30. [Shherbavskaja JeA, Gel'cer BI. Obmen kal'cija i metabolizm kostnoj tkani pri beremennosti. *Osteoporoz i osteopatii.* 2002;(2):27-30. (In Russ.)]
8. Гаспарян Н.Д., и др. Остеопенический синдром в I триместре беременности: фоновое заболева-

- ние или осложнение гестации? // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 6. – С. 40–42. [Gasparjan ND, et al. Osteopenicheskiy sindrom v I trimestre beremennosti: fonovoe zabolevanie ili oslozhnenie gestacii? *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2005;(6):40-2. (In Russ.)]
9. Судаков Д.С., Зазерская И.Е., Галкина О.В., и др. Факторы риска нарушений костного обмена во время беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 1. – С. 66–75. [Sudakov DS, Zazerskaja IE, Galkina OV, et al. Risk factors for bone metabolism disorders during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2011;(1):66-75. (In Russ.)]
10. Ofludu O, Ofludu D. A case report: pregnancy-induced severe osteoporosis with eight vertebral fracture. *Rheumatol Int*. 2008;29:197-201. doi: 10.1007/s00296-008-0641-5.
11. Aynaci O, et al. Bilateral non-traumatic acetabular and femoral neck fractures due to pregnancy-associated osteoporosis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128:313-6. doi: 10.1007/s00402-007-0439-z.
12. O'Sullivan SM, et al. Bisfosfonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2006;17:1008-12. doi: 10.1007/s00198-006-0112-3.
13. Clemetson IA, et al. Postpartum osteoporosis associated with proximal tibial stress fracture. *Skeletal Radiol*. 2004;33:96-8. doi: 10.1007/s00256-003-0721-2.
14. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporosis Int*. 2001;12:828-34. doi: 10.1007/s001980170033.
15. Black AJ, et al. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res*. 2000;15:557-63. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.3.557.
16. Ritchie LD, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:693-701
17. Sowers M, et al. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991;77:841-5.
18. Drinkwater BL, Chesnut CH. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *Bone Miner*. 1991;14:153-60. doi: 10.1016/0169-6009(91)90092-E.
19. Holmberg-Marttila D, Sievanen H, Tuimala R. Changes in bone mineral density during pregnancy and postpartum: prospective data on five women. *Osteoporosis Int*. 1999;10:41-6. doi: 10.1007/s001980050192.
20. Fiore CE, et al. Pregnancy-associated changes in bone density and bone turnover in the physiological state: prospective data on sixteen women. *Horm Metab Res*. 2003;35(5):313-8. doi: 10.1055/s-2003-41308.
21. Naylor KE, et al. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2000;15:129-37. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.1.129.
22. More C, et al. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporosis Int*. 2001;12:732-7. doi: 10.1007/s001980170048.
23. Судаков Д.С., и др. Дозозависимый эффект влияния потребления кальция на фосфорно-кальциевый и костный обмены при беременности // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 2. – С. 7–11. [Sudakov DS, et al. Dozozavisimyy jeffekt vlijaniya potrebleniya kal'cija na fos-forno-kal'cievyy i kostnyj obmeny pri beremennosti. *Osteoporoz i osteopatii*. 2010;(2):7-11. (In Russ.)]
24. Ralston S, Uitterlinden A. Genetics of Osteoporosis. *Endocrine Reviews*. 2010;31(5):629-62. doi: 10.1210/er.2009-0044.
25. Bhanushali A, et al. Frequency of fokl and taql polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25hydroxyvitamin D levels. *Ind J Hum Genetics*. 2009;15(3):108-13. doi: 10.4103/0971-6866.60186.
26. Akemi Morita, et al. Prediction of bone mineral density from vitamin D receptor polymorphisms is uncertain in representative samples of Japanese Women. The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *Int J Epidemiol*. 2004;33(5):979-88. doi: 10.1093/ije/dyh245.
27. Fang Y, et al. Promoter and 3'-Untranslated-Region Haplotypes in the Vitamin D Receptor Gene Predispose to Osteoporotic Fracture: The Rotterdam Study. *Am J Hum Genet*. 2005;77(5):807-23. doi: 10.1086/497438.
28. Gross C, et al. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1691-9. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.11.1691.
29. Arai H. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res*. 1997;12:915-21. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.6.915.
30. Jurutka PW. The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. *Mol Endocrinol*. 2000;14:401-20. doi: 10.1210/mend.14.3.0435.
31. Bandres E, Pombo I, Gonzalez Huarritz M. Association between bone mineral density and polymorphisms of the VDR, ERalpha, COL1A1 and CTR genes in Spanish postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*. 2005;4:312-21. doi: 10.1007/BF03347196.
32. Chen HY. Relation of vitamin D receptor FokI start codon polymorphism to bone mineral density and occur-

- rence of osteoporosis in postmenopausal women in Taiwan. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(2):93-8.
33. Mencej-Bedrac S, et al. The combinations of polymorphisms in vitamin D receptor, osteoprotegerin and tumour necrosis factor superfamily member 11 genes are associated with bone mineral density. *J Molecular Endocrinology.* 2009;42:239-47. doi: 10.1677/JME-08-0108.
34. Harris SS, Eccleshall TR, Gross C. The vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in premenopausal American black and white women. *J Bone Miner Res.* 1997;12(7):1043-8. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.7.1043.
35. Mitra S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Indian women. *Maturitas.* 2006;55(1):27-35. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.01.003.
36. Zajickova K, Zofkova I, Bahbouh R. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and bone turnover: FokI genotype is related to postmenopausal bone mass. *Physiol Res.* 2002;51(5):501-9.

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Ольга Сергеевна Бибкова — аспирант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины). ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** sudakkova@yandex.ru.

Дмитрий Сергеевич Судаков — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** suddakovv@yandex.ru.

Евдокия Олеговна Богданова — млад. науч. сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** evdokia.bogdanova@gmail.com.

Наталья Леонидовна Шапорова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины). ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** shapnl@mail.ru.

Ирина Евгеньевна Зазерская — д-р мед. наук, заместитель директора по научной деятельности Института перинатологии и педиатрии. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** zazera@mail.ru.

Ольга Владимировна Галкина — канд. мед. наук, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза НИИ нефрологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** ovgalkina@mail.ru.

Юлия Романовна Дымарская — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** julia_dym@mail.ru.

Olga S. Bibkova — post-graduate student of Department of general practice. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** sudakkova@yandex.ru.

Dmitriy S. Sudakov — assistant professor of the Department of obstetrics and gynecology. Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** suddakovv@yandex.ru.

Evdokia O. Bogdanova — researcher of the Laboratory of biochemical homeostasis Research institute of Nephrology. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** evdokia.bogdanova@gmail.com.

Natalia L. Shaporova — professor of the Department of general practice. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** shapnl@mail.ru.

Irina E. Zazerskaya — deputy director for research activities of Institute of perinatology and pediatrics. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** zazera@mail.ru.

Olga V. Galkina — head of the Laboratory of biochemical homeostasis Research institute of Nephrology. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** ovgalkina@mail.ru.

Yulia R. Dymarskaya — assistant professor of the Department of obstetrics and gynecology. Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** julia_dym@mail.ru.