



ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *VDR* НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ РОДИЛЬНИЦ

© О.С. Бибкова¹, Д.С. Судаков^{2,3}, Е.О. Богданова¹, О.В. Галкина¹, Ю.Р. Дымарская², Н.С. Гузий²

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Бибкова О.С., Судаков Д.С., Богданова Е.О., и др. Влияние полиморфизма гена *VDR* на минеральную плотность костной ткани родильниц // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 5. — С. 4–12. doi: 10.17816/JOWD6754-12

Поступила в редакцию: 30.08.2018

Принята к печати: 10.10.2018

■ В исследовании приняли участие 89 родильниц и 97 небеременных женщин в возрасте от 20 до 35 лет. Результаты генетического исследования сопоставляли со значениями минеральной плотности костной ткани (МПК). Наиболее низкие значения МПК были выявлены у родильниц с генотипом BB гена *BsmI*, генотипом tt гена *TaqI*, генотипом aa гена *ApaI* и генотипом ff гена *FokI*. Во всех исследованных отделах скелета при сочетании четырех неблагоприятных генов показатели МПК были самыми низкими.

■ **Ключевые слова:** беременность; остеопения; ген рецептора витамина D.

EFFECT OF *VDR* GENE POLYMORPHISM ON BONE MINERAL DENSITY IN PUERPERANTS

© O.S. Bibkova¹, D.S. Sudakov^{2,3}, E.O. Bogdanova¹, O.V. Galkina¹, Yu.R. Dymarskaya², N.S. Guziy²

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

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

³ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bibkova OS, Sudakov DS, Bogdanova EO, et al. Effect of *VDR* gene polymorphism on bone mineral density in puerperants. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(5):4-12. doi: 10.17816/JOWD6754-12

Received: 30.08.2018

Accepted: 10.10.2018

■ This study involved 89 postpartum and 97 nonpregnant women aged 20 to 35 years. The results of the genetic test were compared to bone mineral density (BMD) values. The lowest values of BMD were detected in the puerperas with the BB genotype of the *BsmI* gene, the tt genotype of the *TaqI* gene, the aa genotype of the *ApaI* gene, and the ff genotype of the *FokI* gene. In all the examined sections of the skeleton, with the combination of the four unfavorable genes, BMD values were the lowest.

■ **Keywords:** pregnancy; osteopenia; vitamin D receptor gene.

Введение

Профилактическая медицина современности нацелена на поиск факторов, в том числе генетических, наличие которых ассоциировано с развитием разнообразных полиэтиологических заболеваний. Контроль комплекса биохимиче-

ских реакций, задействованных в патогенезе этих заболеваний, осуществляется определенными генами-кандидатами [1]. Одним из таких заболеваний, к которым приковано внимание генетиков, является остеопороз — патология, характеризующаяся снижением минеральной

плотности костной ткани (МПК), изменениями ее микроархитектоники, уменьшением прочности костей и повышением риска переломов при минимальном воздействии [2]. На развитие остеопороза влияют многочисленные модифицируемые и немодифицируемые факторы, в том числе считается существенным вклад в его развитие генотипа [1, 3].

Наряду с изучением нарушений ремоделирования костной ткани в постменопаузе, в последнее время отмечается рост научного интереса к ее изменениям у женщин при беременности и лактации [4]. В настоящее время установлено, что беременность и лактация не относятся к факторам риска развития постменопаузального остеопороза [2, 5]. Однако имеются данные о снижении МПК при беременности, обусловленном усилением остеорезорбции для обеспечения потребности плода в кальции [6, 7]. Кальций необходим растущему плоду для формирования и роста костной и мышечной тканей, сердечно-сосудистой и нервной систем. В III триместре беременности растущий плод ежедневно накапливает до 300 мг кальция. Потребности плода в кальции обеспечиваются в первую очередь усилением его абсорбции в кишечнике беременной женщины [6, 7]. При недостаточном поступлении кальция с пищей происходит усиление процессов резорбции костной ткани будущей матери, что обуславливает снижение МПК [4, 8, 9]. Выраженное снижение МПК может приводить к развитию патологических переломов [10–14]. В литературе описаны данные о влиянии беременности на снижение МПК. Так, за период беременности потеря МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра может достигать 9 и 7 % соответственно, а в дистальном отделе предплечья — более 4 % [14–22]. Вслед за беременностью начинается период лактации, сопровождающийся гипострогией, что вызывает еще более значительное снижение МПК в данных участках скелета [14, 23–30].

Результаты исследований последних лет, проведенных в Северо-Западном регионе Российской Федерации, показали большую распространенность остеопении у проживающих там женщин репродуктивного возраста [4, 31, 32]. Получены убедительные данные, что недостаточное потребление кальция с пищей во время беременности ассоциировано с развитием остеопении у родильниц. В то же время у беременных, в диете которых количество кальция было достаточным, также описано на-

личие остеопении [4, 9, 31, 33]. Это позволяет высказать предположение о наличии и других, возможно генетических, факторов, препятствующих костной ткани адаптироваться к новым условиям, возникающим при беременности, что приводит к снижению ее плотности.

Молекулярные исследования, проведенные на модели пациентов с остеопорозом, фокусируются на генах, вовлеченных в регуляцию ремоделирования костной ткани, таких как витамин D и его рецептор, кодируемый геном *VDR* (vitamin D receptor) [1, 34–36]. Ген *VDR* располагается в 12-й хромосоме. Его аллельные варианты выделяют по соответствующим сайтам распознавания эндонуклеаз (рестриктаз) [40]. Ген *VDR* определяет абсорбцию кальция в кишечнике и ремоделирование костной ткани. Подтвержден вклад его полиморфизма в развитие постменопаузального остеопороза, а также вторичного остеопороза при ряде заболеваний [41–49]. В гене *VDR* наиболее активно исследуются четыре однонуклеотидных полиморфизма — FokI, ApaI, BsmI, TaqI, связанные с риском развития остеопороза [34, 37–39, 46–49]. Тем не менее вклад аллельных полиморфизмов гена *VDR* в генез снижения МПК при беременности остается неизученным.

Цель исследования — оценить влияние аллельных вариантов гена *VDR* на потерю минеральной плотности костной ткани при беременности и развитие остеопении у родильниц.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 186 женщин в возрасте от 24 до 32 лет, которые родились и проживали на территории города Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Пациентки были разделены на две группы. Основную группу составили 89 родильниц, обследование которых проводили в послеродовом периоде на 4–6-е сутки после рождения ребенка. В исследование включали только родильниц, у которых беременность была одноплодной. Группу сравнения составили 97 условно здоровых небеременных женщин. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В табл. 1 представлены характеристики и репродуктивный анамнез пациенток основной группы и группы сравнения.

Аллельные варианты FokI, ApaI, BsmI, TaqI гена *VDR* у всех обследованных пациенток определяли методом ПЦР-ПДРФ. Для выделения ДНК применяли наборы «Проба-ГС» («ДНК-Технология», Москва). МПК у пациен-

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациенток исследованных групп
Characteristics of patients in the study groups

Параметры	Основная группа (n = 89)	Группа сравнения (n = 97)	Достоверность различий (p)
Возраст, лет	26,6 ± 0,39	25,2 ± 0,37	p < 0,01
Количество потребляемого с пищей кальция, мг/сут	1107,4 ± 31,4	1117,1 ± 24,6	Недостоверно
Уровень 25(OH)D ₃ , нг/мл	25,3 ± 1,34	28,9 ± 1,5	Недостоверно
Индекс массы тела, кг/см ²	23,0 ± 0,32	21,5 ± 0,35	p < 0,002
Наличие беременности в анамнезе	28 (31,4 %)	30 (30,1 %)	Недостоверно
Наличие родов в анамнезе	7 (7,8 %)	25 (25,7 %)	p < 0,01
Лактация в анамнезе до 6 месяцев	2 (2,25 %)	8 (8,25 %)	Недостоверно
Лактация в анамнезе больше 6 месяцев	4 (4,5 %)	17 (17,5 %)	p < 0,01

ток обеих групп измеряли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) на рентгеновском денситометре кости Lunar фирмы GE Medical Systems LUNAR (США). Оценивали поясничный отдел позвоночника (L₁-L₄) в прямой проекции, проксимальный отдел бедренной кости (total) и дистальный отдел лучевой кости (radius 33 %). Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения снижение МПК у женщин молодого возраста диагностировали на основании Z-критерия. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программного обеспечения Statistica 8.0, критический уровень значимости для всех статистических тестов принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Средние значения МПК, T- и Z-критериев у родильниц и пациенток группы сравнения приведены в табл. 2. Результаты оценки МПК показали, что в обеих группах самыми низкими были значения МПК в дистальном отделе предплечья, а наиболее высокими — в поясничном отделе позвоночника.

Частота остеопении в группе родильниц оказалась достоверно выше, чем в группе сравнения, и составила 48,3 ± 5,3 и 26,8 ± 4,5 % соответственно (p < 0,01). Проведенное исследование показало, что во всех трех обследованных участках скелета значения МПК у родильниц были достоверно ниже, чем в группе сравнения. В обеих группах остеопения чаще наблюдалась в дистальном отделе предплечья, чем в других отделах скелета, ее частота составила в основной группе 29,2 ± 4,8 %, а в группе

сравнения — 18,6 ± 3,9 %. В поясничном отделе позвоночника пациенток основной группы частота остеопении составила 24,7 ± 4,6 %, а группы сравнения — 11,5 ± 3,2% (p < 0,05). В проксимальном отделе бедра пациенток основной группы снижение МПК имело место в 10,1 ± 3,2 % случаев, а в группе сравнения — в 7,2 ± 2,6 % случаев.

Методом ПЦР-ПДРФ произведено определение генотипов аллельных вариантов FokI, ApaI, BsmI, TaqI гена VDR всем пациенткам. На рис. 1 приведены данные частоты встречаемости разных аллелей FokI, ApaI, BsmI, TaqI у родильниц и пациенток группы сравнения. Из рисунка видно, что распределение генотипов аллельных вариантов в обеих группах было равноценным, что означает, что исследованные группы были сравнимы.

В дальнейшем, с учетом полученных данных, была проанализирована взаимосвязь аллельных вариантов FokI, ApaI, BsmI, TaqI и уровня МПК в разных отделах скелета у родильниц. Анализ продемонстрировал достоверные различия МПК во всех исследованных отделах скелета в зависимости от генотипа (рис. 2).

Таким образом были выявлены неблагоприятные генотипы исследованных полиморфизмов гена VDR, которые ассоциированы с низкими значениями МПК у родильниц. У родильниц с генотипом ВВ полиморфизма BsmI наблюдалось статистически достоверное снижение МПК во всех трех исследованных участках скелета. Аналогичные статистически достоверные данные получены в отношении генотипа tt полиморфизма TaqI и генотипа ff полиморфизма FokI. У родильниц с генотипом aa полиморфиз-

Таблица 2 / Table 2

Минеральная плотность костной ткани у рожениц на 4–6-е сутки послеродового периода и у пациенток группы сравнения

Bone mineral density in the puerperas on the 46th day of the postpartum period and in the patients of the comparison group

Участок скелета	Параметры	Основная группа	Группа сравнения	Достоверность различий (p)
Поясничный отдел позвоночника L ₁ –L ₄	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
$F = 10,6; p = 0,00001$				
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
$F = 9,7; p = 0,00001$				
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
$F = 2,4; p = 0,007$				

Примечание. МПК — минеральная плотность костной ткани.

ма ApaI достоверное снижение МПК наблюдалось только в поясничном отделе позвоночника.

После этого мы проанализировали значения МПК в разных отделах скелета у пациенток обеих групп с неблагоприятными генотипами исследованных полиморфизмов гена VDR (рис. 3).

Во всех четырех исследованных случаях была видна характерная особенность: в группе рожениц МПК во всех обследованных участках скелета была ниже, чем у пациенток группы сравнения. При этом при наличии генотипа BB полиморфизма BsmI гена VDR были выявлены

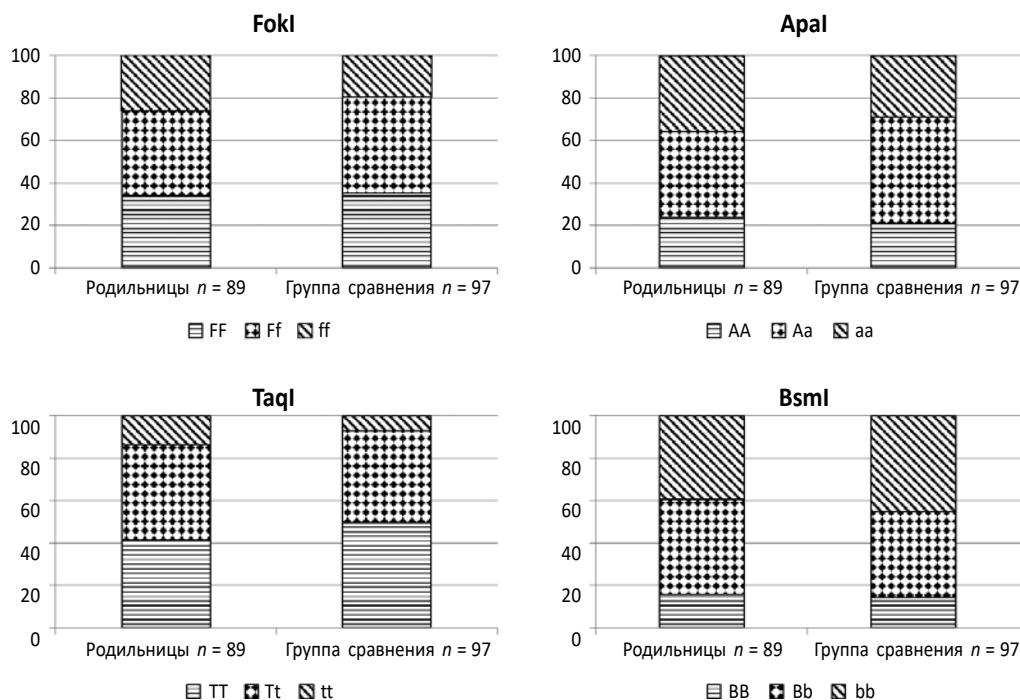


Рис. 1. Частота встречаемости аллелей FokI, ApaI, BsmI, TaqI у рожениц и пациенток группы сравнения

Fig. 1. FokI, ApaI, BsmI, and TaqI allele frequencies in the puerperas and patients of the comparison group

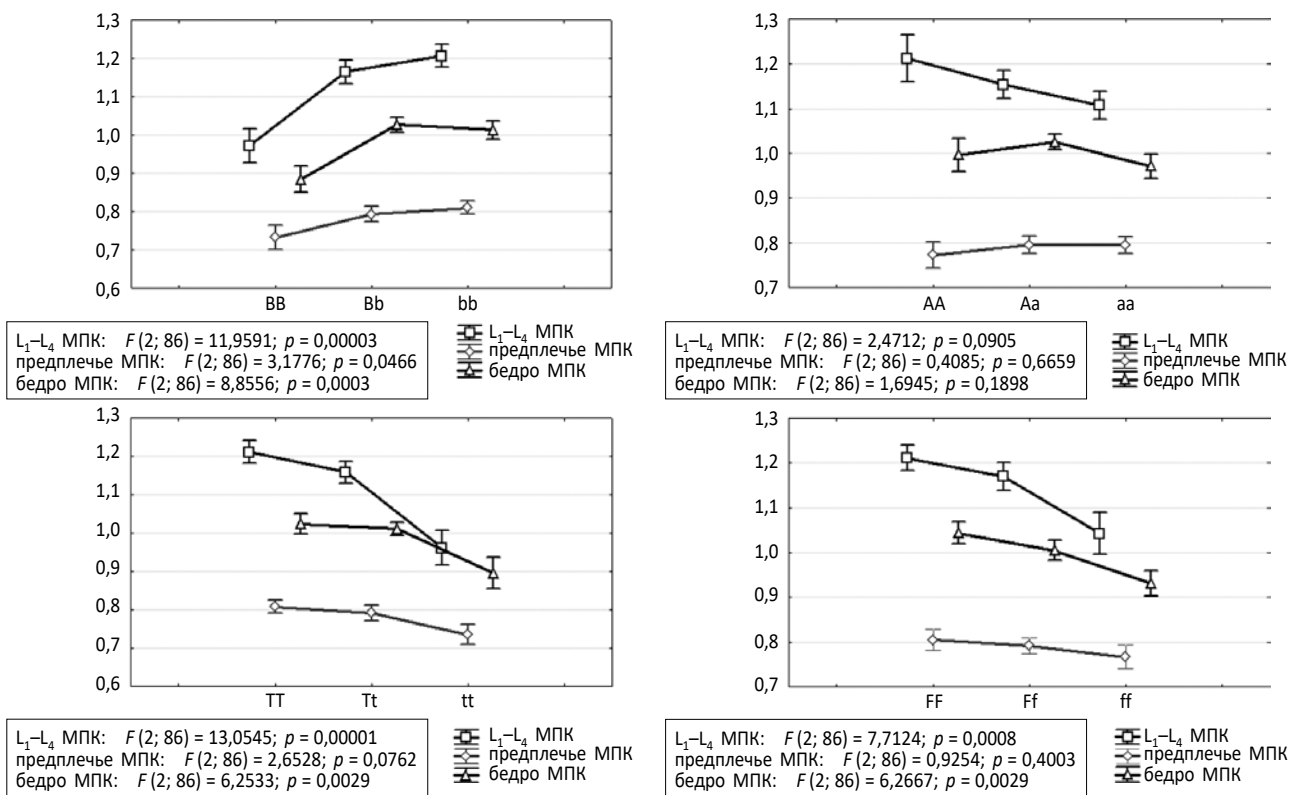


Рис. 2. Минеральная плотность костной ткани в разных отделах скелета в группе родильниц в зависимости от аллельных вариантов FokI, ApaI, BsmI, TaqI

Fig. 2. Bone mineral density in different parts of the skeleton in the group of puerperas depending on allelic variants in the VDR gene (FokI, ApaI, BsmI, and TaqI)

статистически значимые различия МПК между группами во всех трех обследованных отделах скелета. Анализ показал, что при наличии генотипа aa полиморфизма ApaI гена VDR достоверные отличия МПК родильниц и пациенток группы сравнения имеются только в поясничном отделе позвоночника. Генотип tt полиморфизма TaqI гена VDR был связан с достоверно более низкими значениями МПК в поясничном отделе позвоночника и дистальном отделе предплечья в группе родильниц по сравнению с группой сравнения. Достоверные различия МПК были обнаружены в поясничном отделе позвоночника у пациенток обследованных групп при наличии у них генотипа ff полиморфизма FokI гена VDR.

Получив статистически достоверные данные о наличии неблагоприятных в отношении МПК генотипов аллельных полиморфизмов гена VDR по отдельности, мы проанализировали, как их сочетание сказывается на МПК родильниц. На рис. 4 представлены значения МПК в группе родильниц при наличии одного, двух и четырех неблагоприятных генотипов исследованных полиморфизмов гена VDR (сочетаний трех не-

благоприятных генотипов у обследованных пациенток выявлено не было). Из рисунка видно, что при носительстве нескольких неблагоприятных генотипов у родильниц наблюдается еще более значительное уменьшение МПК во всех трех исследованных участках скелета по сравнению с теми, у кого этих генотипов нет или имеется только один. Данные изменения более резко выражены в поясничном отделе позвоночника.

Полученные в результате исследования данные подтвердили наличие неблагоприятных генотипов четырех полиморфизмов гена VDR, которые ассоциированы со снижением МПК у родильниц. Интересно отметить, что наши данные согласуются с данными литературы о неблагоприятных вариантах генотипа женщин с быстрой потерей МПК в период постменопаузы [42]. Вероятнее всего, наличие одного или нескольких неблагоприятных генотипов полиморфизмов гена VDR приводит к интенсивной потере МПК в период беременности, а в дальнейшем к еще более значимому ее снижению в период постменопаузы по сравнению с женщинами, не имеющими таковой генетиче-

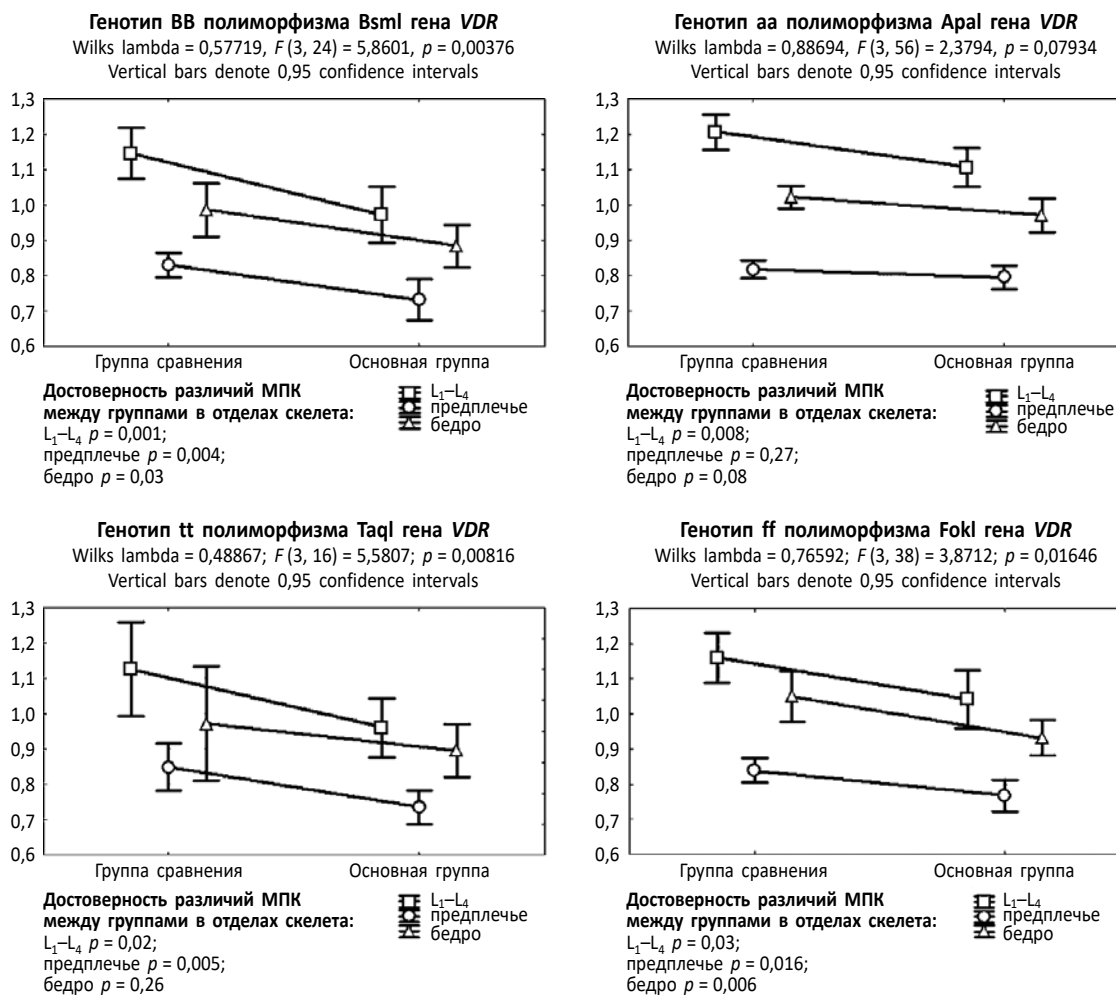


Рис. 3. Минеральная плотность костной ткани в разных отделах скелета у родильниц и пациенток группы сравнения при наличии неблагоприятных аллельных вариантов BsmI, ApaI, TaqI, FokI

Fig. 3. Bone mineral density in different parts of the skeleton in the puerperas and patients of the comparison group in the presence of adverse allelic variants in the VDR gene (BsmI, ApaI, TaqI, and FokI)

ской предрасположенности. Большой интерес будут представлять данные об интенсивности снижения МПК у таких пациенток в периоде лактации и возможности ее восстановления после окончания грудного вскармливания.

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 FokI, aa аллеля ApaI, ВВ аллеля BsmI и tt аллеля TaqI. Следует отметить, что носительство нескольких неблагоприятных аллелей у беременной связано с еще более значительным уменьшением МПК во всех трех исследованных участках скелета, при этом наиболее уязвимой локализа-

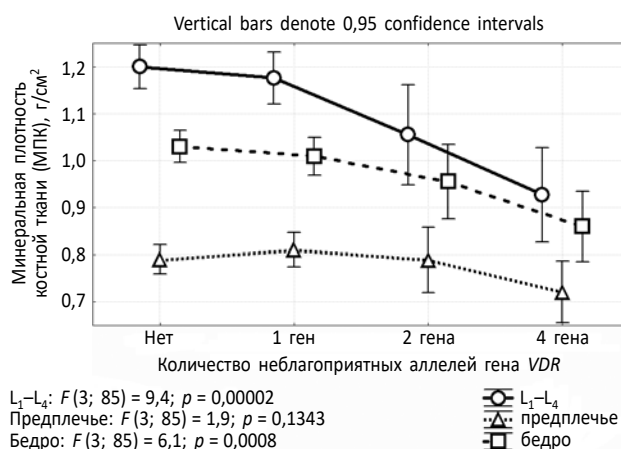


Рис. 4. Минеральная плотность костной ткани в разных отделах скелета в группе родильниц в зависимости от количества неблагоприятных аллелей гена VDR

Fig. 4. Bone mineral density in different parts of the skeleton in the group of puerperas depending on the number of adverse alleles of the VDR gene

цией является поясничный отдел позвоночника, где потеря МПК была выражена в большей степени.

В связи с этим определение генотипа FokI AraI, BsmI, TaqI (VDR) может быть рекомендовано для выявления риска развития остеопении у беременных и в послеродовом периоде.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Литература

1. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Глотов А.С., и др. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья: методические рекомендации. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. [Baranov VS, Ivashchenko TE, Glotov AS, et al. Opredelenie nasledstvennoy predraspolozhennosti k nekotorym chastym zabolevaniyam pri beremennosti. Geneticheskaya karta reproductivnogo zdorov'ya: metodicheskie rekomendatsii. Saint Petersburg: N-L; 2009. (In Russ.)]
2. Остеопороз: руководство для врачей / Под ред. О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Osteoporoz: rukovodstvo dlya vrachev. Ed by O.M. Lesnyak. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]
3. Zintzaras E, Rodopoulou P, Koukoulis GN. BsmI, TaqI, ApaI and FokI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor (VDR) Gene and the Risk of Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2006;22(5-6):317-326. doi: 10.1155/2006/921694.
4. Судаков Д.С., Зазерская И.Е., Галкина О.В., и др. Факторы риска развития нарушений костного обмена во время беременности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. 60. — № 1. — С. 66–75. [Sudakov DS, Zazerskaya IE, Galkina OV, et al. Risk factors for bone metabolism disorders during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2011;60(1):66-75. (In Russ.)]
5. Karlsson MK, Ahlberg HG, Karlsson C. Maternity and bone mineral density. *Acta Orthop*. 2005;76(1):2-13. doi: 10.1080/00016470510030274.
6. Абрамченко В.В. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. — СПб.: ЭЛБИ, 2006. [Abramchenko VV. Profilaktika i lechenie narusheniy obmena kal'tsiya v akusherstve, ginekologii i perinatologii. Saint Petersburg: ELBI; 2006. (In Russ.)]
7. Соколова М.Ю. Дефицит кальция во время беременности // Гинекология. — 2004. — Т. 6. — № 5. — С. 268–270. [Sokolova MY. Defitsit kal'tsiya vo vremya beremennosti. *Ginekologiya*. 2004;6(5):268-270. (In Russ.)]
8. Щербавская Э.А., Гельцер Б.И. Обмен кальция и метаболизм костной ткани при беременности // Остеопороз и остеопатии. — 2002. — Т. 5. — № 2. — С. 27–30. [Shcherbavskaya EA, Gel'tser BI. Obmen kal'tsiya i metabolism kostnoy tkani pri beremennosti. *Osteoporosis and bone diseases*. 2002;5(2):27-30. (In Russ.)]
9. Гаспарян Н.Д., Логутова Л.С., Демина Е.Б., Григорьева Д.В. Остеопенический синдром в I триместре беременности: фоновое заболевание или осложнение гестации? // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — Т. 5. — № 6. — С. 40–42. [Gasparyan ND, Logutova LS, Demina EB, Grigoryeva DV. Osteopenicheskiy sindrom v I trimestre beremennosti: fonovoe zabolevanie ili oslozhenie gestatsii? *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2005;5(6):40-42. (In Russ.)]
10. Ofluoglu O, Ofluoglu D. A case report: pregnancy-induced severe osteoporosis with eight vertebral fractures. *Rheumatol Int*. 2008;29(2):197-201. doi: 10.1007/s00296-008-0641-5.
11. Aynaci O, Kerimoglu S, Ozturk C, Saracoglu M. Bilateral non-traumatic acetabular and femoral neck fractures due to pregnancy-associated osteoporosis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128(3):313-316. doi: 10.1007/s00402-007-0439-z.
12. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(7):1008-1012. doi: 10.1007/s00198-006-0112-3.
13. Clemetson IA, Popp A, Lippuner K, et al. Postpartum osteoporosis associated with proximal tibial stress fracture. *Skeletal Radiol*. 2004;33(2):96-98. doi: 10.1007/s00256-003-0721-2.
14. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int*. 2001;12(10):828-834. doi: 10.1007/s001980170033.
15. Black AJ, Topping J, Durham B, et al. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res*. 2000;15(3):557-563. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.3.557.
16. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(4):693-701. doi: 10.1093/ajcn/67.4.693.
17. Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M, et al. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991;77(6):841-845.
18. Drinkwater BL, Chesnut CH. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *Bone Miner*. 1991;14(2):153-160. 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. *Osteoporos Int*. 1999;10(1):41-46. doi: 10.1007/s001980050192.
20. Fiore CE, Pennisi P, DiStefano A, et al. Pregnancy-associated changes in bone density and bone turnover in the physiolo-

- gical state: prospective data on sixteen women. *Horm Metab Res.* 2003;35(5):313-318. doi: 10.1055/s-2003-41308.
21. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, et al. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2000;15(1):129-137. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.1.129.
 22. More C, Bettembuk P, Bhattoa HP, Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2001;12(9):732-737. doi: 10.1007/s001980170048.
 23. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Brenner M. Bone mineral density changes during lactation: maternal, dietary, and biochemical correlates. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(6):1738-1746. doi: 10.1093/ajcn/65.6.1738.
 24. López JM, González G, Reyes V, et al. Bone turnover and density in healthy women during breastfeeding and after weaning. *Osteoporos Int.* 1996;6(2):153-159. doi: 10.1007/bf01623940.
 25. Sowers M. Changes in Bone Density with Lactation. *JAMA.* 1993;269(24):3130. doi: 10.1001/jama.1993.03500240074029.
 26. Affinito P, Tommaselli GA, di Carlo C, et al. Changes in bone mineral density and calcium metabolism in breastfeeding women: a one year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2314-2318. doi: 10.1210/jcem.81.6.8964870.
 27. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF. Changes in bone mineral density and markers of bone remodeling during lactation and postweaning in women consuming high amounts of calcium. *J Bone Miner Res.* 1995;10(9):1312-1320. doi: 10.1002/jbmr.5650100907.
 28. Pearson D, Kaur M, San P, et al. Recovery of pregnancy mediated bone loss during lactation. *Bone.* 2004;34(3):570-578. doi: 10.1016/j.bone.2003.11.005.
 29. Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11(8):1052-1060. doi: 10.1002/jbmr.5650110803.
 30. Бибкова О.С., Шапорова Н.Л., Зазерская И.Е., и др. Влияние лактации на состояние минеральной плотности костной ткани у женщин // Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. — 2014. — Т. 2. — № 1. — С. 25–33. [Bibkova OS, Shapорова NL, Zazerskaya IE, et al. Effect of lactation on the bone mineral density in women. *Aktual'nye napravleniya nauchnykh issledovaniy XXI veka: teoriya i praktika.* 2014;2(1):25-33. (In Russ.)]
 31. Судаков Д.С., Зазерская И.Е., Галкина О.В., Богданова Е.О. Дозозависимый эффект влияния потребления кальция на фосфорно-кальциевый и костный обмен при беременности // Остеопороз и остеопатии. — 2010. — Т. 13. — № 2. — С. 7–11. [Sudakov DS, Zazerskaya IE, Galkina OV, Bogdanova EO. Dozozavisimyy efekt vliyaniya potrebleniyakal'tsiya na fosforno-kal'tsievyu i kostnyyobmeny pri beremennosti. *Osteoporosis and bone diseases.* 2010;13(2):7-11. (In Russ.)]. doi: 10.14341/oste0201027-11.
 32. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Мохова Е.В., и др. Роль дефицита витамина D в формировании остеопенического синдрома у молодых женщин с ожирением и нормальной массой тела // Фарматека. — 2015. — № S4. — С. 34–38. [Karonova TL, Andreeva AT, Mokhova EV, et al. Rol' defitsita vitamina D v formirovaniy osteopenicheskogo sindroma u molodykh zhenshin s ozhireniem i normal'noy massoy tela. *Farmateka.* 2015;(S4):34-38. (In Russ.)]
 33. Бибкова О.С., Судаков Д.С., Богданова Е.О., и др. Вклад полиморфизма FOK I гена VDR в развитие остеопении при беременности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66. — № 3. — С. 42–48. [Bibkova OS, Sudakov DS, Bogdanova EO, et al. The contribution of polymorphism in VDR gene FOKI in the development of osteopenia in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;66(3):42-48. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD66342-48.
 34. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2010;31(5):629-662. doi: 10.1210/er.2009-0044.
 35. Зазерская И.Е., Асеев М.В., Кузнецова Л.В., и др. Влияние аллельных вариантов гена VDR3 на скорость потери минеральной плотности костной ткани у женщин в ранней постменопаузе // Журнал акушерства и женских болезней. — 2005. — Т. 54. — № 2. — С. 23–30. [Zazerskaya IE, Aseev MV, Kuznetsova LV, et al. Influence gene VDR3 genotypes and alleles on bone turnover in early postmenopausae. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2005;54(2):23-30. (In Russ.)]
 36. Москаленко М.В., Асеев М.В., Котова С., Баранов В.С. Анализ ассоциации аллелей генов COL1A1, VDR и CALCR с развитием остеопороза // Экологическая генетика. — 2004. — Т. 2. — № 1. — С. 38–43. [Moskalenko MV, Aseev MV, Kotova SM, Baranov VS. The analysis of association between Collal, VDR and CALCR genes and development of osteoporosis. *Ecological genetics.* 2004;2(1):38-43. (In Russ.)]
 37. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338(2):143-156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
 38. Bhanushali AA, Lajpal N, Kulkarni SS, et al. Frequency of fokI and taqI polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25-hydroxyvitamin D levels. *Indian J Hum Genet.* 2009;15(3):108-113. doi: 10.4103/0971-6866.60186.
 39. Morita A, Iki M, Dohi Y, 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):979-988. doi: 10.1093/ije/dyh245.
 40. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Негашева М.А. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборках населения европейской России и Приуралья // Пермский медицинский журнал. — 2016. — Т. 33. — № 5. — С. 60–66. [Kozlov AI, Vershubskaya GG, Negasheva MA. Polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene in sampling of European Russia and Priuraliy population. *Permskii meditsinskii zhurnal.* 2016;33(5):60-66. (In Russ.)]

41. Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза. II. Изучение роли гена рецептора витамина D // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — Т. 2. — № 3. — С. 28–31. [Benevolenskaya LI, Finogenova SA. Genetika osteoporoz. II. Izuchenie roli gena retseptora vitamina D. *Osteoporosis and bone diseases*. 1999;2(3):28-31. (In Russ.)]
42. Кочеткова Е.А., Бубнов О.Ю., Васильева Т.Г., Бельх О.А. Генетические аспекты остеопороза // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2005. — № 2. — С. 14–17. [Kochetkova EA, Bubnov OY, Vasil'eva TG, Belykh OA. Genetic aspects of osteoporosis. *Pacific medical journal*. 2005;(2):14-17. (In Russ.)]
43. Qin G, Dong Z, Zeng P, et al. Association of vitamin D receptor Bsm1 gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Mol Biol Rep*. 2013;40(1):497-506. doi: 10.1007/s11033-012-2086-x.
44. Jia F, Sun RF, Li QH, et al. Vitamin D receptor Bsm1 polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013;17(1):30-34. doi: 10.1089/gtmb.2012.0267.
45. Zhu ZH, Jin XZ, Zhang W, et al. Associations between vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: an updated meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6):998-1008. doi: 10.1093/rheumatology/ket418.
46. Шепелькевич А.П., Дадышко Ю.В. Роль генетического полиморфизма рецептора витамина D в норме и патологии // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2015. — № 5. — С. 123–132. [Shepel'kevich AP, Dadyshko YV. Role of genetic polymorphism of vitamin D receptor in norm and pathology. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2015;(5):123-132. (In Russ.)]
47. Яковлева О.А., Николова О.М., Дорошкевич И.А., Щербенюк Н.В. Генетический полиморфизм рецептора витамина D определяет его метаболизм и активность // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2017. — Т. 7. — № 2. — С. 73–78. [Yakovleva OA, Nikolova OM, Doroshkevich IA, Shcherbenyuk NV. Genetic polymorphism of vitamin D receptor determines its metabolism and efficiency. *Pain, joints, spine*. 2017;7(2):73-78. (In Russ.)]. doi: 10.22141/2224-1507.7.2.2017.108699.
48. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Негашева М.А. Связь относительного содержания костной ткани с полиморфизмом гена рецептора витамина D // Физиология человека. — 2017. — Т. 43. — № 3. — С. 96–101. [Kozlov AI, Vershubskaya GG, Negasheva MA. Association between relative bone mass and vitamin D receptor gene polymorphism. *Fiziol Cheloveka*. 2017;43(3):96-101. (In Russ.)]. doi: 10.7868/S0131164617030109.
49. Богданова Е.О., Жила И.Е., Шапорова Н.Л., Зарайский М.И. Роль аллельных полиморфизмов гена VDR при развитии остеопороза в популяции пожилых пациентов с ХОБЛ и БА // Клинико-лабораторный консилиум. — 2014. — № 25. — С. 15b-16a. [Bogdanova EO, Zhila IE, Shaporova NL, Zarayskiy MI. Rol' allel'nykh polimorfizmov gena VDR pri razviti osteoporoz v populyatsii pozhiylkh patsientov s KhOBL i BA. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. 2014;(25):15b-16a. (In Russ.)]

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Ольга Сергеевна Бибкова — аспирант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины). ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: sudakkova@yandex.ru.

Дмитрий Сергеевич Судаков — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия; преподаватель учебно-методического отдела. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: suddakovv@yandex.ru.

Евдокия Олеговна Богданова — младший научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза. НИИ нефрологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com.

Ольга Владимировна Галкина — канд. биол. наук, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза. НИИ нефрологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ovgalkina@mail.ru.

Юлия Романовна Дымарская — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: julia_dym@mail.ru.

Надежда Сергеевна Гузий — студент лечебного факультета. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: guzi1996@yandex.ru.

Olga S. Bibkova — MD, Post-Graduate Student. The Department of General Practice (Family Medicine), Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sudakkova@yandex.ru.

Dmitry S. Sudakov — MD, PhD, Assistant. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; Lecturer. The Educational and Methodical Department, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. E-mail: suddakovv@yandex.ru.

Evdokia O. Bogdanova — Research Assistant. The Laboratory of Biochemical Homeostasis, the Research Institute of Nephrology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com.

Olga V. Galkina — PhD, the Head of the Laboratory of Biochemical Homeostasis. The Research Institute of Nephrology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ovgalkina@mail.ru.

Yulia R. Dymarskaya — MD, PhD, Assistant. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: julia_dym@mail.ru.

Nadezhda S. Guziy — Student. The Medical Faculty, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: guzi1996@yandex.ru.