

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



*На правах рукописи*

Зоркальцева Светлана Валерьевна

**ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН,  
ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ, С УЧЕТОМ  
ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ  
ТКАНИ (VDR, COL1A1, LCT) И ЭТНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
В.В.Горбунов

ЧИТА-2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Остеопороз: эпидемиологические и социально-экономические аспекты.....	14
1.2. Факторы риска и клинические проявления остеопороза.....	17
1.3. Роль дефицита витамина D в развитии остеопороза.....	23
1.4. Роль маркёров костной резорбции в диагностике остеопороза.....	25
1.5. Особенности остеопороза у лиц различных этнических групп.....	28
1.6. Роль полиморфных вариантов генов в развитии остеопороза.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Общая характеристика исследуемых групп.....	36
2.2. Характеристика контрольной группы.....	40
2.3. Методы исследования.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1. Структура факторов риска и остеопоротических переломов.....	53
3.2. Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин с остеопорозом русской и бурятской популяций.....	56
3.3. Показатели абсолютного 10-летнего риска основных остеопоротических переломов и 10-летнего риска перелома шейки бедренной кости у пациенток с остеопорозом.....	57
3.4. Уровень пиридинолина, С-концевого телопептида коллагена I типа и 25(OH)D у женщин русской и бурятской популяций.....	60
3.5. Корреляционные и регрессионные взаимосвязи уровня маркёров костной резорбции, 25-гидроксивитамина D, факторов риска остеопороза, абсолютного 10- летнего риска остеопоротических переломов.....	62
3.6. Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов VDR Bsm1 с.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A1 2046 G>T у больных остеопорозом и в контрольной группе.....	68

3.7. Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов VDR Bsm1 с.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A1 2046 G>T у женщин с остеопорозом русской и бурятской популяций.....	72
3.8. Регрессионные взаимосвязи полиморфизмов VDR Bsm1 с.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A1 2046 G>T с развитием остеопоротических переломов.....	75
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	78
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	97
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	131

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Остеопороз (ОП) – это системное заболевание костной ткани, характеризующееся прогрессирующим снижением костной массы, нарушением микроархитектоники трабекул и развитием переломов при минимальной травме или без таковой [39].

Остеопороз представляет большую медицинскую и социальную проблему для общества. По данным Всемирной Организации Здравоохранения ОП занимает по значимости шестое место среди неинфекционных заболеваний после хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), сахарного диабета, цирроза печени, рака лёгких и кишечника. По результатам эпидемиологических исследований в странах Америки, Европы и Японии остеопорозом страдает более 75 миллионов человек. Ежегодно порядка 2,8 миллионов человек остаются инвалидами после перенесённых остеопоротических переломов [170]. Женщины страдают ОП примерно в 4 раза чаще мужчин, что связано с гормональными перестройками в организме после наступления менопаузы [211]. В настоящее время имеет место мировая тенденция к увеличению заболеваемости остеопорозом и остеопоротическими переломами [129,211].

В России отмечается недостаточное количество актуальных эпидемиологических исследований по вопросам ОП. В 2010 г. был проведен аудит в странах Восточной Европы и Центральной Азии, согласно которому, в России около 14 млн. людей страдают остеопорозом и порядка 20 млн. имеют остеопению [27]. Среди всех болезней костно-мышечной системы заболеваемость остеопорозом в России занимает третье место после первичного остеоартроза и ревматоидного артрита и составляет 122,3 случая на 100 000 населения. В ряде регионов, таких как, республика Бурятия, Алтай, Коми, Омская область, Ненецкий округ, Карелия и г. Москва, регистрируется высокая частота впервые

диагностированного остеопороза [7]. В целом, по всей стране присутствует тенденция к росту заболеваемости ОП и остеопоротическими переломами, что может быть обусловлено ожидаемым увеличением продолжительности жизни в России к 2035 году с 73,38 лет (2019 г.) до 77,13 лет по данным Росстата [6, 13, 43, 47, 64, 76].

Остеопоротические переломы влекут за собой продолжительные сроки нетрудоспособности и значительное снижение качества жизни [16, 34, 41]. Самыми тяжёлыми из них являются переломы проксимального отдела бедра. Смертность от перелома данной локализации в течение первого года составляет около 20,2-53,3% [48, 142, 180, 181, 182, 183]. В различных странах и регионах заболеваемость переломами проксимального отдела бедра колеблется порядка от 107 случаев перелома на 100 000 населения в Республике Казахстан до 190 случаев на 100 000 населения в республике Беларусь [20, 56]. В России данный показатель может достигать 283 случая на 100 000 населения по отдельно взятым регионам [78]. После перенесенного перелома только у 40-60% пациентов восстанавливается прежний уровень подвижности, от 20 до 60% пациентов нуждаются в посторонней помощи по уходу за собой [141, 196]. Помимо высокой социальной нагрузки, остеопороз влечет за собой значительные экономические затраты [74, 211]. Так, в странах Евросоюза затраты на лечение, реабилитацию и социальную поддержку обходятся системам здравоохранения более чем в 56 миллиардов евро ежегодно, в Азиатской федерации подобные затраты составляют 9,5 миллиардов долларов США [92, 211]. В России лечение перелома проксимального отдела бедренной кости обойдётся в 101243 руб. на 1 человека в год [74].

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день факторы риска ОП достаточно хорошо изучены. Весомый вклад в развитие заболевания вносят такие факторы риска, как женский

пол, возраст старше 65 лет, предшествующие низкоэнергетические переломы и снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [46, 52, 62, 150, 193, 194, 212, 239]. Все вышеперечисленные факторы риска имеют высокий уровень доказательности и входят в состав онлайн калькулятора FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), инструмента для расчета десятилетнего риска остеопоротических переломов [54, 80, 149].

Особое внимание уделяется изучению биохимических маркеров метаболизма костной ткани в том числе, С-концевому телопептиду коллагена I типа ( $\beta$ -cross lapps), пиридинолину сыворотки крови (serum PYD) и 25-гидроксивитамину D (25(OH)D). Установлена взаимосвязь повышенной концентрации  $\beta$ -cross lapps и serum PYD со снижением МПКТ и повышенным риском переломов [25, 31, 35, 87, 112, 166, 216]. Витамин D принимает участие в регуляции многих жизненно важных процессов в организме человека, в том числе, в поддержании сбалансированного метаболизма костной ткани [24]. В настоящее время доказано, что дефицит витамина D в организме обуславливает снижение МПКТ и повышение риска переломов [18, 93, 165, 198, 201].

Кроме того, в развитии остеопороза большую роль играет наследственный фактор. В основе генетической составляющей остеопороза лежит взаимодействие многих генов. Изучена роль генов рецептора витамина D, коллагена I типа, остеопротегерина, кальцитонина, лактазы и т.д. [5, 29, 100, 124]. Большое число работ посвящено изучению роли различных полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) в развитии остеопороза [5, 29, 241]. По результатам многочисленных исследований установлена ассоциация генотипа GG полиморфизма BsmI 283 A>G гена VDR с более высоким риском развития остеопороза и переломов, в то время как в других исследованиях данной ассоциации выявлено не было [5, 29, 22, 237, 247]. Роль полиморфизма гена лактазы (LCT) в развитии остеопороза до конца ещё не ясна и требует дальнейшего изучения. Существует ряд исследований, согласно которым установлено, что у носителей гена персистенции лактазы отмечаются более высокие показатели МПКТ [100, 173]. Так же установлена роль полиморфизмов

гена альфа-1 цепи коллагена I типа (COL1A1) в развитии ОП [124, 190, 246]. Относительно изучаемого нами полиморфизма гена альфа 1 цепи коллагена I типа COL1A1 -2046 G>T в литературных источниках имеется недостаточно информации.

Доказано, что этнические группы имеют предрасположенность к развитию определённых заболеваний. Актуальной задачей является изучение особенностей развития остеопороза с учетом национальных особенностей [72]. На территории Забайкальского края проживают 89,9% русских и 6,8% бурят (по данным Всероссийской переписи населения от 2010 г.) [40]. Ряд исследований показал, что заболевания у русских и бурят могут протекать по-разному. У бурят с острым инфарктом миокарда дислипидемия менее выражена по сравнению с русскими [8]. Низкоэнергетические переломы чаще регистрируются у коренных жителей республики Бурятия по сравнению с лицами славянской национальности [12]. В литературных источниках мы не встретили данных об изучении факторов риска ОП, маркеров костного метаболизма и генетического полиморфизма, ассоциированного с остеопорозом, у лиц русской и бурятской национальностей, проживающих на территории Забайкальского края и соседних регионов.

Таким образом, проведение комплексного обследования пациентов с остеопорозом, с учетом национальных особенностей, позволит выявить возможные различия в механизмах развития костной патологии среди женщин русской и бурятской национальностей и персонафицировать подходы к диагностике остеопороза и переломов.

### **Цель исследования**

Изучить клинические особенности первичного остеопороза среди женщин разных этнических групп, проживающих на территории Забайкальского края, и разработать критерии прогнозирования остеопоротических переломов.

## **Задачи исследования**

1. Изучить частоту факторов риска остеопороза и остеопоротических переломов среди женщин, проживающих в Забайкальском крае, с учетом этнокультуральных особенностей.
2. Исследовать содержание витамина D, маркеров костной резорбции (С-концевого телопептида коллагена I типа, пиридинолина) в сыворотке крови у больных остеопорозом и здоровых женщин русской и бурятской популяций и взаимосвязи изученных клинико-параклинических показателей.
3. Определить частоту аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов метаболизма костной ткани (COL1A1, VDR, LCT) и оценить их клинико-прогностическую роль в развитии остеопороза и остеопоротических переломов среди представительниц разных этнических групп.

## **Научная новизна**

В работе впервые изучены особенности факторов риска остеопороза, концентрация маркеров метаболизма костной ткани, а также влияние генетического полиморфизма гена рецептора витамина D и гена лактазы на развитие остеопороза и переломов среди женщин русской и бурятской популяций, проживающих на территории Забайкальского края.

Впервые установлены взаимосвязи между риском основных остеопоротических переломов по системе оценки FRAX и факторами риска остеопороза у женщин, уроженок Забайкальского края – представительниц разных этнических групп.

Впервые показано, что концентрация пиридинолина сыворотки крови у русских женщин выше по сравнению с женщинами бурятской популяции. Выявлены корреляционные взаимосвязи между маркерами метаболизма костной

ткани, факторами риска остеопороза и десятилетним риском переломов по шкале FRAX.

Впервые продемонстрировано, что генетические полиморфизмы по-разному реализуют свое влияние у представительниц разных этнических групп. Генотип AA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A обуславливает высокий риск развития остеопороза у женщин бурятской популяции, носительство генотипа TT гена LCT 13910 C>T и генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7 G>A увеличивает риск развития остеопороза у женщин русской популяции.

По результатам многофакторного регрессионного анализа установлены прогностические факторы развития остеопоротических переломов на основе определения концентрации маркеров резорбции костной ткани в сыворотке крови, суточного потребления кальция с пищей и генов-метаболитов костной ткани

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе раскрыты особенности факторов риска остеопороза, показателей минеральной плотности костной ткани и риска остеопоротических переломов по системе FRAX у женщин русской и бурятской популяций, проживающих на территории Забайкальского края. Полученные результаты позволяют персонифицировать подходы к диагностике остеопороза у данной категории пациентов.

Продemonстрирована целесообразность определения в сыворотке крови биохимических маркеров метаболизма костной ткани, а также исследование генетических полиморфизмов при данном заболевании.

По результатам проведенного исследования выявлены ассоциации между носительством генотипов AA и GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A, генотипа TT гена LCT 13910 C>T с развитием остеопороза и переломов у женщин разных этнических групп, проживающих в Забайкальском крае.

На основании полученных результатов установлены независимые предикторы развития остеопоротических переломов.

### **Методология и методы исследования**

Проведено одномоментное поперечное исследование 266 женщин в возрасте старше 50 лет. Пациенткам выполнялись клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, полученные данные проходили статистическую обработку. Объектом исследования были пациентки с постменопаузальным остеопорозом русской и бурятской популяций, проживающие на территории Забайкальского края. В группу сравнения вошли 121 женщина обеих этнических групп соответствующего возраста без остеопороза.

Предметом исследования явились клинические, инструментальные и лабораторные данные исследуемых пациенток с остеопорозом, которые позволяют оценить особенности течения заболевания, носительство одномолекулярных полиморфизмов генов метаболизма костной ткани, клинические и генетические предикторы развития низкоэнергетических переломов у пациенток с остеопорозом.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №57 от 13.11.2013 г.).

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты проведенного диссертационного исследования внедрены в работу терапевтического и кардиологического отделений ЧУЗ «Клиническая больница» РЖД-Медицина города Чита». Труды научного исследования используются в учебно-образовательном процессе на кафедре пропедевтики

внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Высокий риск падений, снижение клиренса креатинина и низкое суточное поступление кальция с продуктами питания имеют связь с этнокультуральными особенностями и чаще встречаются среди русских женщин. Риск перелома шейки бедра по системе FRAX у русских выше по сравнению с бурятками.

2. У женщин с остеопорозом отмечается повышенная концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа, а также низкий уровень 25-гидроксивитамина D. Характер взаимосвязей показателей метаболизма костной ткани, остеопороза и абсолютного 10-летнего риска остеопоротических переломов по системе FRAX зависит от этнической принадлежности.

3. Полиморфизм генов лактазы LCT 13910 C>T и витамина D VDR Bsm1 c.IVS7G>A, концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа и пиридинолина в сыворотке крови, суточное потребление кальция с пищей имеют значение в прогнозировании остеопороза и остеопоротических переломов у женщин разных этнических групп, проживающих на территории Забайкальского края.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность полученных результатов определена достаточной выборкой включенных в исследование пациентов, применением оптимального количества современных методов инструментальной и лабораторной диагностики подтверждена результатами статистического анализа с использованием пакета

программы Statistica 10.0, on-line программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях "случай–контроль"», с расчетом показателя отношения шансов (ОШ) (<https://84.201.145.131/>). Для установления критериев прогнозирования переломов проведен регрессионный анализ. Для оценки распределения полиморфных вариантов генов проводился анализ с применением критерия  $\chi^2$  и отношения шансов.

Результаты исследования доложены на Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и метаболическим заболеваниям скелета (Милан, Италия, 2015); XV Межрегиональной конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2016), Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и метаболическим заболеваниям скелета (Малага, Испания, 2016, Флоренция, Италия, 2017, Париж, Франция 2019); VII, IX съездах терапевтов Забайкальского края (Чита, 2019, 2021), III Форуме ревматологов Сибирского федерального округа «К 100-летию Валентины Александровны Насоновой» (онлайн формат, 2022).

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 4 публикации в зарубежных журналах, входящих в базы цитирования Web of Science, 5 тезисов в сборниках краевых, российских, международных научных конференций, конгрессов, съездов.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автором проведена разработка дизайна исследования, сформулированы цели и задачи, проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автором лично осуществлялась формулировка основных положений, выносимых на защиту, написание всех глав диссертации, выводов, практических рекомендаций. Диссертант самостоятельно проводил отбор

пациентов для исследования согласно выбранным критериям включения и исключения и полное клиническое обследование больных. Автор самостоятельно осуществлял подготовку образцов для проведения биохимического и генетического анализа, в том числе работал на выезде в ГАУЗ «Агинская окружная больница» пгт. Агинское. Проводил все этапы иммуноферментного анализа биохимических образцов в лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины Читинской Государственной Медицинской Академии. Проведена интерпретация результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Выполнен статистический анализ полученных данных.

По результатам исследования оформлена рукопись, выполнены публикации по теме диссертационной работы. Автор самостоятельно готовил материал для публикаций и устных докладов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы. Диссертация содержит 15 таблиц, 5 рисунков. Библиографический указатель включает 247 источников (79 отечественных и 168 иностранных).

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Остеопороз: эпидемиологические и социально-экономические аспекты

Остеопороз – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [39]. Согласно отчету Всемирной Организации Здравоохранения, ОП по значимости занимает шестое место среди неинфекционных заболеваний после ХОБЛ, сахарного диабета, цирроза печени, рака лёгких и кишечника, что обуславливает его большую социальную и медицинскую значимость для общества. Согласно данным эпидемиологических исследований в странах Америки, Европы и Японии остеопорозом страдает более 75 миллионов человек. Инвалидизация после перенесённых остеопоротических переломов составляет около 2,8 миллионов случаев в год и занимает третье место после сахарного диабета и ХОБЛ [170]. В 27 странах Евросоюза, включая Великобританию и Швейцарию, (EU 27+2) по данным за 2019 год количество больных остеопорозом составило около 32,0 млн. человек, из которых 6,5 миллиона составляли мужчины и 25,5 миллиона - женщины, то есть женщин с остеопорозом было примерно в четыре раза больше, чем мужчин. В целом, в странах Евросоюза отмечен рост заболеваемости остеопорозом по сравнению в 2010 годом [211]. В Китае к 2050 году прогнозируется увеличение общего числа переломов бедра у лиц старше 65 лет до 1,3 миллиона [129].

В России в настоящее время имеется недостаточное количество эпидемиологических исследований. По данным аудита, проведённого в странах Восточной Европы и Центральной Азии, в России остеопорозом страдают около 14 млн. людей и порядка 20 млн. имеют остеопению [27]. Согласно статистическим исследованиям заболеваемость остеопорозом в России среди всех болезней костно-мышечной системы занимает третье место после первичного

остеоартроза и ревматоидного артрита и составляет 122,3 случая на 100 000 населения. Отмечается высокая частота впервые диагностированного ОП в ряде регионов: республиках Бурятия, Алтай, Коми, Омской области, Ненецком округе, Карелии и в г. Москва [7]. При дальнейшей динамической оценке сохраняется тенденция к росту заболеваемости как по стране в целом, так и в отдельно взятых субъектах, и по данным на 2017 год уже составляет 134,6 случаев на 100 000 населения [6, 13, 43, 64]. По данным популяционного исследования в России отмечается высокая заболеваемость переломом проксимального отдела бедренной кости и составляет 201 случай на 100 000 населения у мужчин и 794 случая на 100 000 населения у женщин. К 2035 году ожидается рост общего количества переломов проксимального отдела бедра на 40% как у мужчин, так и у женщин и составит около 159 тыс. случаев в год [76]. Рост заболеваемости может быть обусловлен ожидаемым увеличением продолжительности жизни в России к 2035 году с 73,38 лет (2019 г.) до 77,13 лет по данным Росстата [47]. В различных регионах так же отмечается высокая частота переломов проксимального отдела бедра и может составлять до 283,7 случаев в год на 100000 населения [78]. Данных по заболеваемости переломами других локализаций гораздо меньше. Согласно ретроспективно-проспективному исследованию, проведённому среди населения Московской области, заболеваемость переломами дистального отдела предплечья у мужчин составляет 1520,8 на 100 000 населения и 1458,5 на 100 000 населения у женщин [33]. Эпидемиология ОП и остеопоротических переломов также активно изучается в соседних республиках. Согласно данным ретроспективного исследования в республике Беларусь, заболеваемость переломами проксимального отдела бедренной кости у женщин старше 50 лет составляет 190 случаев на 100 000 населения [56]. В Республике Казахстан отмечено 107 случаев перелома проксимального отдела бедренной кости на 100 000 населения [20]. В Кыргызстане заболеваемость переломами проксимального отдела бедренной кости среди женщин составила 110 случаев на 100 000 населения, переломы позвонков 19 случаев на 100 000 населения, дистальной трети лучевой кости – 32 случая на 100 000 населения. В возрастной

группе старше 70 лет в данном регионе отмечается рост заболеваемости остеопоротическими переломами с 42,2 до 43,8 случаев на 100 000 населения [1]. По данным многоцентрового исследования остеопоротических переломов ЭВА в странах Евразии самые высокие показатели первичной заболеваемости переломом проксимального отдела бедра были зарегистрированы в Казахстане и Молдове (338 и 332 соотв. на 100000 в год) [75]. Заболеваемость переломом дистального отдела предплечья среди женщин старше 50 лет по данным исследования ЭВА в Узбекистане составляет 622 случая на 100 000 населения, в Молдове 515 на 100 000 населения и в Армении 94 на 100 000 населения [77]. После перенесенных остеопоротических переломов у пациентов отмечается значительное снижение различных аспектов качества жизни и длительные сроки нетрудоспособности – свыше полугода [16, 34, 41]. Переломы бедра могут поставить под угрозу независимую жизнь и часто делают невозможным дальнейшее самостоятельное проживание дома. Мета-анализ случаев перелома бедра в Германии показал, что только у 40-60% пациентов с переломами бедра восстанавливается уровень подвижности до перелома, от 20 до 60% пациентов через год нуждаются в выполнении задач по уходу за собой (мытьё, перевязка) [141].

Наряду с высокой социальной значимостью вопроса, остеопороз подразумевает большие экономические затраты системы здравоохранения в различных странах [74, 211]. По данным исследования, проведённого в 27 странах Евросоюза, включая Великобританию и Швейцарию (EU 27+2), на 2019 год затраты на лечение, реабилитацию и социальную поддержку обходятся системам здравоохранения Европы более чем в 56 миллиардов евро ежегодно. [211]. Среди 9 стран Азиатской федерации ожидается увеличение прямых затрат на лечение перелома бедра в 1,59 раза: с 9,5 миллиардов долларов в 2018 году до 15 миллиардов долларов США в 2050 году [92]. В Японии ежегодные медицинские расходы на лечение перелома ШБ составляют 329,2 млрд иен (2,99 млрд. долларов США) [176]. В США стоимость ежегодных общих расходов на стационарное лечение остеопороза составляет около 5,1 млрд. долл., превышая по стоимости лечение инфаркта миокарда (4,3 млрд. долл.), инсульта (3,0 млрд.

долл.) и рака молочной железы (0,5 млрд. долл.) [119]. В России суммарная усредненная стоимость 1 года лечения случая осложнённого ОП может составлять около 61151 руб. на человека. Самым дорогим является лечение перелома проксимального отдела бедренной кости - 101243 руб. на 1 человека. Второе место по стоимости лечения занимают переломы позвоночника – 51156 рублей [17].

Таким образом, высокая заболеваемость ОП и остеопоротическими переломами влечет за собой значительные социальные и экономические потери, снижение показателей качества жизни пациентов. Вопросы своевременной диагностики, лечения и профилактики остеопороза сохраняют свою актуальность и в настоящее время.

## **1.2 Факторы риска и клинические проявления остеопороза**

Остеопороз относится к мультифакторным заболеваниям. Большую роль в диагностике ОП играет оценка факторов риска. Ряд факторов риска имеет высокий уровень доказательности и входят в он-лайн калькулятор FRAX, с помощью которого можно рассчитать десятилетний риск развития остеопоротических переломов [28, 80, 149]. Известно, что инструмент FRAX позволяет выявить кандидатов с высоким риском остеопоротических переломов для назначения специфической антирезорбтивной терапии. Данный инструмент используется в совокупности с инструментальными и клиническими методами диагностики [54]. Система оценки риска переломов FRAX демонстрирует высокую точность, специфичность и чувствительность в определении показаний к проведению денситометрии (DXA) и диагностике остеопороза по сравнению с показаниями, сформированными Международным обществом клинической денситометрии ISCD. Благодаря алгоритму FRAX затраты на диагностику одного случая высокого риска переломов сокращаются в 1,9 раз по сравнению с

использованием рекомендаций ISCD, что позволяет оптимально использовать ресурсы DXA при выявлении пациентов с высоким риском переломов [60].

Остеопороз является возраст ассоциированным заболеванием. Одним из основных факторов риска остеопороза, который включен в модель FRAX, является возраст старше 65 лет [46, 162, 193, 212]. Пациенты пожилого возраста имеют повышенный риск развития низкоэнергетических переломов [207]. Установлено, что возраст 50 лет и старше является независимым предиктором снижения МПКТ [179]. При любом показателе МПКТ риск переломов у пожилых людей намного выше, чем у молодых. Это связано с тем, что возраст увеличивает риск независимо от МПКТ [127, 143, 186]. Пожилой возраст ассоциирован с развитием переломов позвонков среди белых женщин, проживающих на территории Южной Африки, а так же среди пожилых китайских мужчин и женщин [194, 239]. По результатам исследования, проведённого в республике Бурятия, было установлено, что женщины с остеопоротическими переломами в анамнезе были старше по сравнению с женщинами без переломов [10]. Средний возраст пациенток с тяжелыми низкоэнергетическими переломами выше по сравнению с женщинами, которые переносили нетяжелые переломы [152].

Остеопороз – это заболевание, которое имеет гендерные особенности. В связи с гормональными особенностями, меньшими размерами костей и общей костной массы, женщины более подвержены развитию ОП [212]. Пожилые женщины в Гонконге имеют более высокий риск перелома позвоночника по сравнению с мужчинами [139]. У женщин отмечаются более низкие показатели МПКТ по сравнению с мужчинами того же возраста [62, 146]. Медиана риска переломов по FRAX у женщин превышает таковую у мужчин [45]. С наступлением менопаузы увеличивается скорость потери МПКТ [223].

Одним из наиболее важных факторов риска является наличие перенесённых низкоэнергетических переломов. По данным многоцентрового исследования, проведённого на территории Российской Федерации, предшествующие переломы являются одним из самых распространённых факторов риска [51]. Данный фактор вносит значительный вклад в развитие ОП и превышает по значимости показатель

МПКТ [195, 235]. Любой предшествующий перелом с высокой травмой достоверно связан с повышенным риском развития крупного остеопоротического перелома (ОР 1,31, 95% ДИ 1,08-1,59) наряду с предшествующим низкоэнергетическим переломом (ОР 1,55, 95% ДИ 1,47-1,63) [150]. Умеренные или тяжелые переломы позвонков, даже если они протекают бессимптомно, являются серьезными факторами риска последующего перелома позвоночника и других участков скелета [177]. В крупных популяционных исследованиях установлено, что предшествующие переломы невертебральных локализаций увеличивают риск последующих низкоэнергетических переломов, в том числе переломов бедра и позвонков [228, 238]. Более 30% женщин старше 75 лет имеют по крайней мере один недиагностированный перелом позвоночника и связанное с этим фактором ухудшение качества жизни по оценке QUALEFFO [234]. Предшествующий перелом бедра увеличивает риск последующего низкоэнергетического перелома в 2-2,5 раза [141].

Оценка МПКТ является ключевым фактором, определяющим риск переломов, и во многих руководствах используются пороговые значения МПКТ для определения того, следует ли рекомендовать лечение [194, 239]. При каждом стандартном отклонении снижения минеральной плотности кости риск переломов увеличивается в 1,5-3,0 раза [127, 143, 200]. По данным многоцентрового исследования SWAN Bone было установлено, что снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 1% в год было связано с повышением риска последующих переломов на 56% ( $P = 0,04$ ) [147]. Батудаева Т.И. и соавторы в своём исследовании 2013 г. показали, что параметры минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости были значительно ниже, чем у женщин без переломов [10]. Полученные результаты подтверждают, что низкая МПКТ является значимым фактором низкоэнергетических переломов. Установлено, что пациенты в возрасте 55-70 лет с переломом ШБ имели более низкую плотность кости по сравнению лицами без таковых переломов [175].

Склонность к падениям также относится к одним из значимых факторов риска ОП. У пожилых людей развивается синдром старческой астении, который проявляется снижением мышечной силы и нарушением контроля баланса тела, такие люди склонны к частым падениям. Предшествующие падения в будущем повышают риск развития низкоэнергетических переломов и ОП, в том числе у женщин с нормальной МПКТ [132, 210, 222].

Наследственный фактор так же вносит весомый вклад в развитие ОП и переломов. Семейный анамнез включает в себя диагноз остеопороза, наличие кифоза и низкоэнергетических переломов, в особенности ШБ, у родственников первой линии родства (отца, матери, сестер в возрасте 45-50 лет) [162]. Данный фактор риска достаточно часто встречается у женщин с остеопорозом согласно исследованиям, проведенным в различных странах [14, 61]. По данным канадского популяционного исследования было подтверждено, что перелом шейки бедренной кости у родителей был независимо связан с повышенным риском остеопоротических переломов (ОР, 1,30; 95% ДИ, 1,20–1,41) и переломов шейки бедренной кости у младшего поколения (ОР 1,64; 95% ДИ, 1,21 до 2,23) [185]. Перелом ШБ у родителей в 1,6 раза увеличивает риск перелома ШБ у потомков (OR: 1.667, ДИ 1169-2378;  $p=0,006$ ) [145]. Кросс-секционное исследование в корейской популяции показало, что МПКТ потомства имела независимую связь с МПКТ родителей [220].

Курение является независимым фактором риска развития ОП и вносит значительный вклад в развитие заболевания [108]. Табакокурение является одним из самых распространенных факторов риска на территории Российской Федерации [52]. Курение приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике, снижению выработки половых гормонов и раннему наступлению менопаузы. Все эти процессы в свою очередь ускоряют процесс резорбции костной ткани [162]. У курильщиков отмечается снижение минеральной плотности костной ткани по сравнению с некурящими [61, 162]. В то время как у бывших курильщиков регистрируется прирост Т-критерия на 0,064 за каждые 10 лет воздержания [221]. У курящих женщин риск развития низкоэнергетических

переломов достоверно выше по сравнению с некурящими [162, 175]. Установлено, что курение ассоциировано с высокой частотой остеопоротических переломов предплечья у женщин (OR = 2,23; 95% CI 1,0–4,55) [230]. Среди курящих мужчин переломы бедренной кости и тел позвонков встречаются достоверно чаще, чем у некурящих [26]. Наряду с курением свой вклад в развитие остеопороза вносит и злоупотребление алкоголем. Употребление свыше 28-30 г. алкоголя в перерасчете на чистый этанол приводит к снижению общей костной массы, особенно в шейке бедренной кости. Алкоголь оказывает прямое антипролиферативное действие на остеобласты, влияет на уровень остеокальцина, паратиреоидного гормона, кальцитонина и метаболитов витамина D [162]. Получены взаимосвязи между злоупотреблением алкоголем и переломами тел позвонков у мужчин [26]. По результатам метаанализа 56 проспективных исследований установлено, что употребление в сутки 14 г. алкоголя в перерасчете на чистый этанол увеличивает риск остеопоротических переломов, в том числе переломов ШБ (ОР 1,26 (1,17–1,37), 1,20 (1,03–1,40), соответственно, ( $p < 0,001$ ) по сравнению с самым низким уровнем употребления алкоголя [88].

Снижение клиренса креатинина не входит модель FRAX, однако, есть сведения о взаимосвязи данного фактора риска с развитием падений, остеопоротических переломов и ОП [103, 136]. Вероятный механизм может быть обусловлен снижением выработки кальцитриола в почках. Известно, что при клиренсе креатинина менее 65 мл/мин происходит снижение мышечной силы и нарушение баланса, что приводит к повышенному риску падений и остеопоротических переломов [136]. Установлено, что низкий клиренс креатинина достоверно связан с низкой МПКТ [102]. Раннее снижение функции почек повышает риск переломов [103].

Малоподвижный образ жизни является фактором риска развития остеопороза. Низкая физическая активность приводит к снижению МПКТ и развитию низкоэнергетических переломов [2, 162, 194, 239]. Установлено, что у физически активных людей показатели МПКТ на 30% выше по сравнению с физически неактивными людьми. Регулярные физические упражнения приводят к

повышению костной массы, улучшению мышечной силы, баланса и снижению риска падений [108, 162]. Выполнение физических упражнений высокой интенсивности со скоростным сопротивлением три раза в неделю приводит к повышению показателей МПКТ в поясничном отделе позвоночника [122]. Высокоинтенсивные упражнения положительно влияют на состояние костной массы в поясничном отделе позвоночника, повышают мышечную силу и улучшают показатели в пятикратном тесте на вставание из положения сидя по сравнению с низкоинтенсивными контрольными упражнениями на основе пилатеса (Buff Bones) [82]. 60-минутные тренировки средней интенсивности и быстрая ходьба улучшают показатели костного метаболизма [225].

Связь между индексом массы тела (ИМТ) и риском переломов сложна, различается в зависимости от локализации скелета и зависит от взаимодействия между ИМТ и МПКТ. Индекс массы тела  $<20\text{кг/м}^2$ , и/или вес менее 57 кг являются сильными независимыми факторами риска ОП и ассоциированы с низкой МПКТ [73, 162, 179, 205]. По данным метаанализа, проведенного более чем в 25 странах, у 398 610 женщин в постменопаузе, было установлено, что высокий ИМТ остается защитным фактором для большинства участков переломов. У женщин с пониженной массой тела средний Z -показатель МПК шейки бедра составил -0,89, а у женщин с ожирением II степени -0,67. Большинство остеопоротических переломов (81%) и переломов бедра (87%) возникали у женщин без ожирения. Низкий ИМТ остается важным клиническим фактором риска переломов бедра и всех остеопоротических переломов вместе взятых, а ожирение у женщин связано со значительным, хотя и скромным, снижением риска переломов. [85]. По данным другого исследования также была выявлена положительная взаимосвязь между увеличением ИМТ на единицу и приростом МПКТ на  $0,0082\text{ г/см}^2$ . Увеличение ИМТ на 10 единиц (например, от нормального ИМТ до ожирения) приведет к переходу человека с остеопоротического уровня МПКТ к нормальному уровню МПКТ. Результаты данного исследования демонстрируют защитную перекрестную связь между ожирением и остеопорозом

[110]. При избыточном весе и ожирении отмечается снижение скорости потери МПКТ в поясничном отделе позвоночника [138].

Недостаточное потребление кальция с продуктами питания приводит к снижению МПКТ и развитию низкоэнергетических переломов [43, 78]. В то время как достаточное количество кальция замедляет возрастную потерю костной массы и может снизить риск остеопоротических переломов [162]. По данным исследования, проведённого среди египетских пожилых пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости, было выявлено, что ежедневное потребление молока и сыра связано с более низкой распространенностью остеопороза [186]. Употребление в пищу обогащенного витамином D молока с высоким содержанием кальция и добавлением ФОС-инулина приводит к подавлению маркеров костной резорбции и увеличению МПКТ в шейке бедра [120].

Таким образом, общепринятые факторы риска ОП и переломов в настоящее время достаточно хорошо изучены. Однако, в современных источниках литературы, имеется недостаточное количество данных о структуре факторов риска остеопороза и распространённости остеопоротических переломов в Российской Федерации. На территории Забайкальского края подобные исследования ранее не проводились, что делает актуальным проведение дальнейших исследований по данному вопросу.

### **1.3 Роль дефицита витамина D в развитии остеопороза**

Витамин D принимает активное участие в поддержании нормального функционирования костной ткани. Недостаток витамина D приводит к повышению уровня паратиреоидного гормона, который поддерживает нормальный уровень кальция за счет мобилизации его из костного депо и активирует деятельность остеокластов. В результате чего происходит снижение МПКТ с развитием остеопении и остеопороза. Кроме того, дефицит витамина D

вызывает миопатию, которая проявляется мышечной слабостью, затруднениями при ходьбе, поддержании равновесия и склонностью к падениям, что закономерно увеличивает риск переломов [2, 24]. Дефицит и недостаток витамина D среди пожилых пациентов широко распространен на территории Российской Федерации [3, 50, 65, 66]. По данным исследований установлено, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом регистрируется снижение уровня 25(ОН)D по сравнению со здоровыми женщинами [18, 57, 58]. Низкий уровень 25(ОН)D обуславливает структурные изменения кости, а так же, снижение МПКТ [18, 165]. Дефицит 25(ОН)D в сыворотке крови у пожилых людей связан со снижением МПКТ в ШБ и увеличением вероятности перелома данной локализации [93, 198, 201]. У пациентов с переломом ШБ в анамнезе отмечается низкая концентрация 25-гидроксивитамина D. Доказано, что данный показатель может служить независимым фактором риска последующих переломов у женщин в постменопаузе [94, 146, 213, 214]. Распространенность гиповитаминоза D высока среди пациентов с переломом ШБ и связана с низкой МПКТ [42, 84, 167]. Отмечено, что дефицит витамина D связан с высоким 10 летним риском перелома ШБ и основных остеопоротических переломов [81, 224, 229, 240]. Дополнение рациона питания добавками витамина D и кальция приводят к повышению МПКТ в шейке бедра и поясничных позвонках и снижению относительного риска перелома ШБ [21, 121, 219, 137]. В другом исследовании было выявлено, что уровень 25(ОН)D не различался между женщинами с остеопорозом и контрольной группой и составил 18,1 нг/мл, что соответствует дефициту витамина D. В дальнейшем на фоне комплексного лечения пациентов антирезорбтивными препаратами, добавками кальция и холекальциферола в дозировке 800 МЕ было выявлено увеличение концентрации витамина D в сыворотке крови у женщин с ОП до 27 нг/мл [57]. Восполнение недостаточности витамина D в организме приводит к снижению потери костной массы и частоты переломов, особенно переломов ШБ [162]. На фоне приема препаратов кальция и витамина D у пациентов с остеопоротическими переломами в анамнезе надолго

сохраняется положительные эффекты медицинской реабилитации такие как: мышечная сила, баланс и устойчивость [53].

Таким образом, витамин D играет важную роль в поддержании нормального функционирования костной ткани. Дефицит и недостаток витамина D в организме приводят к снижению минеральной плотности костной ткани. Учитывая тот факт, что на территории Российской Федерации достаточно широко распространен дефицит витамина D, продолжение исследований в данной области не теряет своей актуальности и в настоящее время.

#### **1.4 Роль маркёров костной резорбции в диагностике остеопороза**

Пиридинолин и С-концевой телопептид коллагена I типа образуются при распаде костной ткани и являются одними из высокочувствительных и специфичных маркеров костной резорбции. Повышенная концентрация в сыворотке крови маркёров костной резорбции отражает быстрый темп потери костной ткани [59, 95, 114, 115, 184].

Одним из наиболее изучаемых показателей резорбции костной ткани является С-концевой телопептид коллагена I типа сыворотки крови. По результатам исследований выявлено, что у пациентов с остеопорозом и остеопенией отмечается повышение концентрации  $\beta$ -cross lapps [25, 31, 35]. Имеются данные о значительной взаимосвязи между  $\beta$ -cross lapps и риском переломов, (OR=1,18; 95% ДИ 1,05-1,34) [166]. Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между МПКТ в поясничном отделе позвоночника, ШБ, дистальном отделе предплечья и концентрацией  $\beta$ -cross lapps [31]. По данным ретроспективного сравнительного исследования, было выявлено, что уровень С-концевого телопептида коллагена I типа сыворотки крови коррелирует с минеральной плотностью костной ткани в ШБ и поясничном отделе позвоночника [115]. Повышенная концентрация  $\beta$ -cross lapps в сыворотке крови отражает ремоделирование кости: уменьшение общей объемной МПКТ,

увеличение медуллярной площади поперечного сечения, уменьшение толщины коры и повышение пористости костной ткани. Каждое стандартное отклонение уровня  $\beta$ -cross lapps повышает относительный риск переломов [116]. По результатам исследования, проведенного среди пациентов азиатской популяции, было выявлено, что у всех пациентов с переломом бедра в анамнезе отмечается высокая концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа. Повышенный уровень  $\beta$ -cross lapps увеличивает относительный риск последующих переломов в 4-8 раз [112]. Данная закономерность подтверждается результатами других исследований. Ученые из Китая выявили повышенную концентрацию  $\beta$ -cross lapps у пациентов с переломом ШБ и низкими показателями МПКТ [213]. Установлено, что высокий уровень С-концевого телопептида коллагена I типа является независимым фактором риска остеопоротических переломов, особенно перелома ШБ у женщин в постменопаузе [109, 113, 166, 197, 213]. По данным Европейского исследования старения мужчин ESMA установлено, что более высокие исходные уровни  $\beta$ -cross lapps были достоверно связаны с более высокой потерей МПКТ тазобедренного сустава во всей когорте и у мужчин в возрасте 60-79 лет. Мужчины данной возрастной группы с  $\beta$ -cross lapps в верхнем квинтиле находились в зоне высокого риска годовой процентной потери МПКТ в шейке бедра (OR=4,27; 95% ДИ=2,09-8,73) и всей бедренной кости (OR=3,73; 95% ДИ=1,84-7,57) [118]. По результатам другого исследования так же была выявлена прямая взаимосвязь минеральной плотностью костной ткани в шейке бедра и уровнем С-концевого телопептида коллагена I типа [18]. Измерение концентрации уровня  $\beta$ -cross lapps является информативным показателем для оценки эффективности терапии антиостеопоротическими препаратами [233]. Исходно высокая концентрация  $\beta$ -cross lapps снижается на фоне антирезорбтивной терапии [4, 89, 203]. Однако, данная закономерность может проявляться не всегда. В Швеции было проведено исследование маркеров деструкции костной ткани среди пожилых мужчин и женщин с переломом ШБ. Высокий уровень С-концевого телопептида коллагена I типа коррелировал со скоростью периостального расширения в области шейки бедренной кости, однако не показал взаимосвязи с

высоким риском переломов данной локализации [98] Идентичные результаты были получены в работе американских учёных. [117].

Относительно пиридинолина в литературных источниках наблюдается ограниченное количество сведений. Есть сведения о том, что уровень serum PYD повышен при ревматоидном артрите, особенно при наличии эрозий суставных поверхностей [215]. Высокая концентрация serum PYD в сыворотке крови отражает тяжелую степень разрушения суставов при ревматоидном артрите [216]. Кроме того отмечается повышение уровня пиридинолина у пациентов с ранним гонартрозом, что отражает процессы субхондрального ремоделирования кости [157]. Уровень маркеров костной резорбции изучался среди сотрудников завода по изготовлению свинцовых аккумуляторов. Высокий уровень serum PYD в крови обнаружен среди работников, у которых отмечался высокий уровень свинца в сыворотке крови [169]. У пациентов, подвергшихся воздействию свинца на производстве, отмечается снижение показателей T и Z-критериев МПКТ в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника, а так же высокая концентрация дезоксипиридинолина в моче [87]. Установлено повышение уровня serum PYD у женщин с ХОБЛ в постменопаузе и низкоэнергетическими переломами в анамнезе [151]. Измерение концентрации serum PYD в сыворотке крови используется для оценки эффективности антирезорбтивной терапии. Рядом исследований установлено, что на фоне терапии бисфосфонатами наблюдается снижение концентрации пиридинолина в сыворотке крови [111].

По результатам проведенных ранее исследований доказано, что повышение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа и пиридинолина в сыворотке крови отражает процессы снижения минеральной плотности костной ткани и повышение риска низкоэнергетических переломов. Среди отечественных источников литературы отмечается ограниченное количество информации, что делает актуальным дальнейшее изучение данного вопроса.

### 1.5. Особенности остеопороза у лиц различных этнических групп

Различные этнические группы имеют предрасположенность к определённым заболеваниям и носительству определённых генотипов. Так, например, отмечается значительная генетическая дистанция между русскими и бурятами по изменчивости полиморфных вариантов генов интерферонов [72].

Установлено, что у азиатов, проживающих на территории Республики Бурятия уровень 25(OH)D ниже по сравнению с европеоидами. Среднее содержание витамина D в сыворотке крови у женщин европеоидов составляет  $19,6 \pm 9,9$  нг/мл, у женщин-азиаток —  $16,6 \pm 9,1$  нг/мл [9]. В работе Т.П. Бардымовой (2021 г.) установлено, что у женщин бурятской национальности, больных сахарным диабетом 2 типа, регистрируется повышение концентрации маркёров костного ремоделирования и снижение трабекулярного костного индекса по сравнению русскими женщинами [79]. У бурят с острым инфарктом миокарда и нарушением углеводного обмена отмечается менее выраженная дислипидемия по сравнению с русскими [8]. Среди коренных жителей Республики Бурятия низкоэнергетические переломы регистрируются чаще по сравнению с лицами славянской национальности. Наиболее часто встречаются переломы дистального отдела предплечья и голени. Буряты в два раза чаще страдают осложнениями остеопороза по сравнению с русскими: 648,8 случая на 100 000 лиц монголоидной расы и 323,6 случая на 100 000 лиц славянского происхождения [11].

Частота и распространённость переломов позвонков и бедренной кости варьирует в различных странах по всему миру [155]. У женщин европейского континента самая высокая распространённость переломов позвонков отмечается в Скандинавии (26%). В Азии показатели у женщин старше 65 лет самые высокие в Японии (24%), самые низкие в Индонезии (9%), а на Ближнем Востоке и в Ливане, показатели составляют 20%. Показатели распространенности в Северной Америке) для белых женщин  $\geq 50$  лет составляют 20-24%, при соотношении белых

и чернокожих 1,6 [245]. Min-Ho Shin et al. (2014 г.) выявили этнические особенности показателей МПКТ и остеопоротических переломов среди пожилых мужчин [187]. Было установлено, что у афроамериканцев отмечаются более высокие показатели МПКТ в шейке бедренной кости на фоне меньшей частоты переломов по сравнению с белыми мужчинами. У корейских и китайских мужчин был самый низкий показатель МПКТ позвоночника [187]. В строении костной ткани имеются свои особенности исходя из этнической принадлежности. У пекинско-китайских женщин по сравнению с пертско-кавказскими женщинами распределение внутренней кости предполагает повышенную устойчивость к деформации при воздействии одинаковой силы, что может частично быть связано с уменьшением частоты переломов ШБ у китайцев-пекинцев [133]. По данным канадского многоцентрового исследования остеопороза CaMos было установлено, что распространенность переломов была выше у белых женщин по сравнению с китайцами с различиями до 14,5% [134]. По данным другого исследования было выявлено, что частота клинических и морфометрических переломов позвонков была выше у азиатов по сравнению с европеоидами, в то время как, частота перелома бедренной кости была выше в европейских странах на примере Швеции по сравнению с азиатами. Полученные различия авторы объясняют тем, что риск перелома позвонка в основном зависит от прочности кости, тогда как риск перелома бедра зависит от риска падения, а также от прочности кости, поскольку 92% переломов бедра связаны с падениями. Тот факт, что азиаты имеют более низкий риск падения, чем европеоиды, может объяснять различия в частоте между этими двумя типами переломов [158]. По данным другого исследования частота переломов у китайок в 1,4 и 1,9 раза была выше, чем у малайских и индийских женщин [162].

## 1.6. Роль полиморфных вариантов генов в развитии остеопороза

Остеопороз – это мультифакторное заболевание, большую роль в развитии которого играют генетические факторы. Одними из наиболее изучаемых полиморфизмов являются ген рецептора витамина D BsmI 283 A>G, ген лактазы LCT -13910 C>T и альфа-цепи коллагена 1 типа COL1A1 2046 G>T. Эндокринная система витамина D играет большую роль во внутреннем всасывании кальция и фосфата. Рецептор витамина связывается с 25-дигидроксивитамином D<sub>3</sub> для регуляции развития костной ткани. Ген VDR локализуется на 12-й хромосоме, имеет 11 экзонов и приблизительно 75 килобайт генома ДНК. В настоящее время исследовано влияние на МПКТ и риск развития переломов ряда полиморфизмов гена VDR, в том числе Bsm I (Allele B/b, SNP G>A) [241]. В различных исследованиях были получены противоречивые данные относительно влияния данного полиморфизма на метаболизм костной ткани. Так например, польские женщины с генотипом "bb" имеют более низкие значения МПКТ бедра по сравнению с пациентками с генотипами "BB" или "Bb" полиморфизма BsmI 283 G>A [236]. В работе Э.А. Майляна (2017 г.) изучался полиморфизм гена рецептора витамина D BsmI 283 A>G, где аллель А была представлена как доминантная, а аллель G как рецессивная. Было установлено, что среди женщин с остеопорозом чаще встречался гомозиготный рецессивный генотип GG по сравнению со здоровыми женщинами. С увеличением длительности менопаузы отмечалось повышение частоты выявления аллели G у женщин с остеопенией на уровне поясничных позвонков L1-L4 [29]. У носителей генотипа GG полиморфизма BsmI 283 A>G отмечен низкий темп прироста костной ткани в поясничных позвонках на фоне антирезорбтивной терапии [52]. Рядом исследований установлено, что носительство неблагоприятного генотипа GG полиморфизма BsmI 283 A>G в 2-3 раза увеличивает риск развития ОП по сравнению с генотипом AA. [5]. У носителей гомозиготного рецессивного генотипа GG полиморфизма BsmI 283 A>G отмечается снижение показателей

МПКТ [148], а так же, в 3,1 раза повышен риск перелома дистальной трети лучевой кости [22]. По данным других исследований среди тайландских женщин и ханьской популяции китайцев, где аллель G гена VDR G>A (BsmI) определялся как доминантный, ассоциации изучаемого полиморфизма с развитием постменопаузального остеопороза выявлено не было [237, 247]. У молодых японских женщин при носительстве генотипа AA полиморфизма BsmI 283 A>G показатели МПКТ были ниже по сравнению с носителями генотипов GG и GA [202]. Согласно данным ряда мета-анализов исследователи из Китая не выявили взаимосвязи между полиморфизмом BsmI 283 A>G и развитием ОП и остеопоротических переломов среди женщин в постменопаузе как среди европейской так и среди азиатской популяции [217, 243]. В 2022 г. опубликован мета-анализ, по данным которого имеется взаимосвязь полиморфизма BsmI 283 A>G с развитием ОП среди европеоидов и азиатов [107]. Ученые из Южного Китая в предполагают защитную роль полиморфизма BsmI 283 A>G в развитии ОП [91]. Согласно мета анализу, проведённого Lijuan Fu и соавторами, полиморфизм BsmI 283 A>G играет роль среди кавказской популяции, в то время как у азиатов данная ассоциация не прослеживается [86, 242]. Установлено, что среди лиц американской популяции аллель В гена VDR BsmI увеличивает риск остеопоротических переломов (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,03–1,34), а генотип ВВ (аддитивная модель: ОШ 0,74, 95% ДИ 0,58–0,94; рецессивная модель: ОШ 0,81, 95% ДИ 0,66–0,99) снижает риск остеопоротических переломов [144]. В другом исследовании было выявлено, что женщины с гомозиготным генотипом bb имели более низкие значения МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с генотипом Bb полиморфизма VDR BsmI и составили  $-2.443 \pm 0.062$  и  $-2.276 \pm 0.056$  ( $p < 0,05$ ). Полиморфизм VDR BsmI был положительно связан с распространенностью переломов позвоночника и всего тела. Для переломов позвоночника относительный риск (ОР) составил 2,48 ( $p = 0,005$ ) для генотипа bb по сравнению с генотипом Bb. Расчет общего количества переломов показал ОР=2,034 ( $p = 0,018$ ), где женщины с генотипом bb подвергались более высокому риску. Фармакогенетическая оценка выявила, что генотип VDR BsmI bb

демонстрирует более слабый ответ или отсутствие ответа на терапию ибандронатом. У женщин, получавших ралоксифен, все генотипы VDR BsmI приводили к улучшению МПКТ в поясничном отделе позвоночника, при этом увеличение показателя Т варьировалось от 0,26 до 0,82 [244].

Полиморфизм гена лактазы LCT 13910 C>T исследуется в свете проблемы лактазной недостаточности; относительно его роли в развитии остеопороза в литературных источниках имеется ограниченное количество данных. Связь между ОП и непереносимостью лактозы в настоящее время до конца не ясна. Известно, что носители гомозиготного генотипа CC полиморфизма гена LCT 13910 C>T не способны к усвоению лактозы, что косвенным образом может предрасполагать к развитию ОП за счет снижения поступления в организм кальция из молочных продуктов [126]. Непереносимость лактозы выявляется при наличии генотипа CC полиморфизма LCT 13910 C>T примерно у 32% европеоидов, 99% жителей Восточной Азии, 74% жителей Южной Азии и 59% представителей других смешанных этнических групп, проживающих на территории Канады [90]. Распространенность генотипа CC LCT 13910 C>T так же высока среди израильтян [154]. В то время как, у носителей аллеля Т гена LCT 13910 C>T отмечается персистенция лактазы [135, 226]. Мутации персистенции лактазы неравномерно распределены по этническим группам [163, 174], они могут отражать древнюю историю молочного производства среди населения и миграционных событий. У европейцев обмен С на Т в положении -13910 на гене LCT является наиболее распространенным [174] вариантом персистенции лактазы, и было подтверждено, что он функционирует *in vivo* [227]. Многие (но не только) европейские жители являются носителями мутантной аллели и сохраняют способность переваривать лактозу на протяжении всей своей жизни. Причина благоприятности этой мутации все еще остается спорной, но считается, что это адаптация к поселениям, одомашнивание крупного рогатого скота, потребление молока (не только как постоянного источника энергии, но и как важного несезонного источника кальция и витамина D) и потребление других молочных продуктов привели к широкому и быстрому распространению этой мутации [156,

163, 172]. У чешских славян генотип неперсистенции лактазы СС встречается в 23,6% случаев, в то время как у чешских цыган генотип СС, составляет подавляющее большинство случаев, а именно 73,3% лиц. Разницу в распределении авторы объясняют географическим происхождением чешских цыган [153]. По данным ретроспективного перекрёстного исследования, проведённого в США среди пациентов с эндопротезированием тазобедренного сустава, не было выявлено существенных различий между минеральной плотностью костной ткани у лиц с непереносимостью лактозы и лиц, толерантных к лактозе [159]. По результатам другого исследования, у лиц, имеющих аллергию на коровье молоко, было выявлено снижение показателей МПКТ по сравнению с контрольной группой [130]. Учёные из г. Харьков исследовали взаимосвязь полиморфизма гена LCT 13910 С>Т и структуры костной ткани у лиц молодого возраста с первичным остеоартрозом. Среди респондентов присутствовали случаи остеопении и остеопороза. У пациентов с диагностированным остеопорозом было выявлено преобладание гомозиготного генотипа СС гена LCT 13910 С>Т [63, 97]. Согласно мета-анализу было установлено, что генотипы ТТ/ТС полиморфизма LCT 13910 С/Т ассоциированы с более высокой минеральной плотностью костной ткани в шейке бедра, по сравнению с генотипом СС [100, 173]. Кроме того, полиморфизм LCT 13910 С/Т может снизить риск переломов любого участка бедренной кости. В то же время, не было выявлено значимой связи полиморфизма LCT 13910 С/Т с МПКТ в поясничном отделе позвоночника и риском переломов позвонков [100]. Другие исследования не показали взаимосвязи между полиморфизмом LCT 13910 С/Т и риском перелома ШБ [101].

Генетический полиморфизм гена коллагена COL1A1 так же играет большую роль в развитии остеопороза. В настоящее время чаще всего исследуются такие полиморфизмы как: Sp1 +1245G>Т и -1997G>Т COL1A1 [124, 190, 246]. Установлено, что гомозиготный генотип ТТ гена Sp1 +1245G>Т ассоциирован с развитием остеопороза, а генотип GG – с более высокими показателями МПКТ в поясничном отделе позвоночника и ШБ [124, 168, 105]. Ряд исследований показал, что генотип GG и аллель G полиморфизма Sp1 гена

COL1A1 играют защитную роль, а генотипы GT, TT и аллель T увеличивают риск развития ОП [30, 125, 199]. Женщины с генотипом GG имеют более высокие показатели МПКТ по сравнению с носительницами генотипов GT и TT [131]. По результатам другого исследования, не было установлено взаимосвязи между полиморфизмом гена коллагена COL1A1 Sp1 +1245G>T и остеопоротическими переломами [96]. Относительно полиморфизма гена коллагена COL1A1 -1997G>T так же получены противоречивые данные. По данным одного исследования взаимосвязи между полиморфизмом -1997G>T и риском остеопороза выявлено не было [123]. По данным другого исследования было установлено, что генотип GT полиморфизма COL1A1 -1997G>T повышает риск развития остеопороза в 3 раза [83], а ассоциация полиморфизмов -1997G/+1245T гена COL1A1 в 4 раза повышает риск перелома шейки бедра (ОШ 4,32;  $p = 0,041$  (95% ДИ 1,07-17,43) [104]. Относительно изучаемого нами полиморфизма COL1A1 2046 G->T в доступных литературных источниках практически нет информации. Есть данные об отсутствии ассоциации полиморфизма гена коллагена COL1A1 2046 G>T с развитием остеопороза [97, 218]. В литературе описан клинический случай тяжёлых множественных идиопатических переломов у молодого мужчины 18 лет. Генетическое тестирование выявило гомозиготность по полиморфизму гена COL1A1 2046 G>T, что способствует снижению костной массы и увеличению риска переломов. Тяжелый остеопороз в пременопаузе присутствовал у матери пациента, у которой также был положительный результат теста на данный полиморфизм [99]. По результатам исследования было выявлено, что среди молодых женщин и школьников в г. Москва чаще встречался генотип GG полиморфизма COL1A1 2046 G>T гена COL1A1, генотип TT имел низкую частоту встречаемости. Среди детей школьного возраста была выявлена ассоциация генотипа TT со снижением риска потери костной прочности [19].

Таким образом, в настоящее время имеются данные об ассоциации полиморфизма гена рецептора витамина D VDR с развитием остеопороза и переломов. В то же время, некоторые данные носят противоречивый характер и требуют проведения дальнейших исследований в этой области. В литературе нет

четких данных о том, каким образом свое влияние на костную ткань оказывает полиморфизм гена лактазы LCT, мнения ученых по данному вопросу расходятся. Кроме того, нет данных об участии полиморфизмов гена альфа 1 цепи коллагена I типа COL1A1 2046 G>T в развитии остеопороза. Среди ученых нет единого мнения по данному вопросу. Следовательно, дальнейшее изучение полиморфизмов генов метаболизма костной ткани продолжает оставаться актуальной задачей.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследуемых групп

Исследование проводилось на базе ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита, ГАУЗ «Агинская окружная больница» пгт. Агинское, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» в период с 2013 по 2016 годы. Методом сплошной выборки в исследование было отобрано 266 женщин старше 50 лет с документально установленной менопаузой. Менопауза была подтверждена осмотром гинеколога, данными амбулаторной карты и анамнестически (спустя 12 месяцев отсутствия менструации). У всех женщин менопауза была естественная. Заместительную гормональную терапию никто из участниц исследования не получал. Далее все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия остеопороза.

В основную клиническую группу с остеопорозом вошла 121 женщина: 67 русской и 54 бурятской национальностей. Средний возраст составил 63,5 года. Принадлежность к национальности устанавливали методом опроса. В исследование входили респондентки, которые считали себя, своих родителей и их предков по этническому происхождению русскими или бурятами. Пациентки, которые имели пробандов метисов, как в русской, так и в бурятской группах, в исследование не включались. Все респондентки были коренными жительницами Забайкальского края. Исследуемые женщины имели следующие диагностические критерии остеопороза: низкоэнергетические переломы типичной локализации, высокий риск переломов по FRAX, снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и/или проксимальном отделе бедра на  $-2,5$  SD и более по результатам денситометрии. Группу сравнения составили 145 женщин: 72 русской и 73 бурятской национальностей. Средний возраст пациенток составил 63,2 года. Исследование одномоментное, поперечное. При проведении исследования соблюдались этические принципы Хельсинской Декларации



### Критерии включения в исследование

1. Женский пол
2. Возраст старше 50 лет
3. Менопауза (естественная)
4. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании
5. Женщины с подтверждённым диагнозом первичный (постменопаузальный) остеопороз: при наличии в анамнезе низкоэнергетических переломов, которые возникли в возрасте старше 50 лет после наступления менопаузы, при исключении других причин патологических переломов (заболевания эндокринной системы, прием системных глюкокортикостероидов, ревматоидного артрита, миеломной болезни и т.д.) и/или снижении минеральной плотности костной ткани в поясничных позвонках и/или шейке бедра  $-2,5$  SD и ниже.

### Критерии исключения

1. Возраст моложе 50 лет
2. Отказ от участия в исследовании
3. Сохраненная менструальная функция
4. Вторичный остеопороз: глюкокортикоидный; иммобилизационный; на фоне ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит); болезней органов пищеварения (резекция желудка, мальабсорбция, хронические заболевания печени, хронические заболевания кишечника); заболеваний крови (миеломная болезнь, лейкозы, лимфомы, системный мастоцитоз, талассемия), генетических нарушений (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло), заболеваний эндокринной системы (болезнь и синдром Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, гипогонадизм, сахарный диабет), хронических обструктивных заболеваний легких;
5. Трансплантация неполых органов: печень, лёгкие, печень, сердце, почки, костный мозг;

6. Прием психотропных препаратов: бензодиазепинов, антиконвульсантов, антидепрессантов, противоэпилептический препаратов, антипсихотиков, гипнотиков, опиоидов, морфина, неспецифических психотропных лекарственных препаратов;
7. Длительный прием гепарина
8. Злокачественные новообразования
9. Ожирение с ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>
10. Острые и хронические заболевания в стадии обострения
11. Системные болезни соединительной ткани
12. Хроническая болезнь почек со снижением СКФ  $\leq 30$  мл/мин
13. Хроническая печеночная недостаточность
14. Хронический алкоголизм

Общая характеристика включенных в исследование пациенток представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным, лабораторным показателям и частоте сопутствующей патологии.

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов (Медиана, [25-й,75-й перцентили])

Показатель	Женщины с ОП, n= 121	Женщины без ОП, n= 145	p
Средний возраст, годы	63,5 [57,2; 69,1]	63,2 [60,0; 65,1]	p=0,07
Рост, кг	159,0 [154,2; 164,3]	159,2 [155,1; 165,2]	p=0,05
Вес, см	85,7 [65,5; 90,1]	85,1 [65,9; 90,6]	p=0,51
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,7 [28,6; 35,1]	33,9 [28,8; 35,6]	p=0,81
Возраст наступления менопаузы	50,2 [48,0; 52,1]	50,4 [48,1; 52,8]	p=0,62
Гемоглобин, г/л	143,6 [135,1; 158,8]	143,1 [134,9; 158,2]	p=0,04
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	5,4 [2,8; 6,8]	5,9 [3,1; 7,0]	p=0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,3; 5,4]	5,2 [4,5; 5,5]	p=0,04
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 [3,6; 5,7]	4,4 [3,8; 5,3]	p=0,07
Креатинин, мкмол/л	78,7 [71,7; 84,3]	77,9 [71,2; 84,0]	p=0,61
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	66,6 [51,2; 77,1]	70,8 [58,3; 82,4]	p=0,67

Показатель	Женщины с ОП, n= 121	Женщины без ОП, n= 145	p
Артериальная гипертензия, (n, %)	94 (77,8%)	113 (78,1%)	p=0,82
ИБС, (n, %)	78 (64,4%)	92 (63,9%)	p=0,15
Хронический пиелонефрит, (n, %)	25 (20,6%)	28 (19,5%)	p=0,37
Хронический гастрит, (n, %)	31 (25,6%)	36 (24,9%)	p=0,42

Примечание к таблице 1: здесь и далее: СКФ по методу СКD-EPI – скорость клубочковой фильтрации

## 2.2 Характеристика контрольной группы

В контрольную группу были включены 145 женщин: 72 русской и 73 бурятской национальностей не имеющие остеопороза. Средний возраст группы контроля составил 63 [60,65] года.

Критерии включения в контрольную группу:

1. Женский пол
2. Возраст старше 50 лет
3. Принадлежность к русской или бурятской национальности
4. Наличие менопаузы
5. Отсутствие диагностических критериев остеопороза
6. Отсутствие отклонений при общепринятых лабораторных и инструментальных исследований

Критерии исключения:

1. Возраст моложе 50 лет
2. Сохраненная менструальная функция
3. Наличие остеопороза
4. Патологические отклонения при общепринятых лабораторных и инструментальных исследованиях

5. Наличие хронических заболеваний с нарушениями функции органов и систем
6. Наличие критериев исключения из исследования
7. Отказ от участия в исследовании

Как говорилось выше, респондентки были сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным, и сопутствующим заболеваниям.

## **2.3 Методы исследования**

### **Общеклиническое обследование**

Всем женщинам, участвующим в исследовании, проводился тщательный сбор жалоб и анамнеза. Факторы риска остеопороза выявлялись методом анкетирования с использованием авторской анкеты, которая была составлена нами на основании «Российских клинических рекомендаций по остеопорозу» 2012 года (приложение 1) [39]. В анкету были включены следующие вопросы: паспортные данные (ФИО, возраст, национальность), наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе, факторы риска остеопороза (возраст старше 65 лет, женский пол, предшествующие переломы при минимальной травме, склонность к падениям, перелом проксимального отдела бедра у родителей, низкая физическая активность, длительная иммобилизация, ранняя менопауза, возраст наступления менопауза, курение, недостаточное поступление кальция, дефицит витамина D, злоупотребление алкоголем, ИМТ  $<20$  кг/м<sup>2</sup> и/или вес менее 57 кг, снижение клиренса креатинина и/или СКФ  $<65$  мл/мин, низкая минеральная плотность костной ткани). Всем пациенткам проводилось измерение антропометрических показателей: рост, вес, расчёт ИМТ (кг/м<sup>2</sup>). В анкете указывались лабораторные показатели (гемоглобин, скорость оседания

эритроцитов, глюкоза, общий холестерин, креатинин, СКФ) и сопутствующая патология.

Уровень физической активности определялся с помощью теста. Пациенткам необходимо было ответить на 3 простых вопроса: 1. Хожу пешком до работы и за покупками ежедневно; 2. Занимаюсь физкультурой еженедельно; 3. Нахожусь в движении на работе (дома). Предлагались следующие варианты ответов: – нет (0 баллов) – менее 30 мин (1 балл) – 30-60 мин (2 балла) – 1-2 часа (3 балла) – более 2 часов (4 балла). Интерпретация результатов: 5 баллов и менее – низкая физическая активность, 6-9 баллов – средняя физическая активность, 10-11 баллов – достаточная физическая активностью, 12 баллов – высокая физическая активность.

Так же в анкету были включены факторы риска падений и гиповитаминоза D. Для определения повышенного риска падений пациенткам проводился тест «Встань и иди». Методика выполнения теста следующая: пациент сидит на стуле высотой не более 46 см с подлокотниками, спина опирается о спинку стула, бёдра полностью касаются сиденья. Затем пациенту необходимо встать, пройти 3 метра спокойным шагом без посторонней помощи, вернуться назад и сесть. Время выполнения теста более 10-12 секунд свидетельствует о высоком риске падений.

Суточное потребление кальция с пищей определялось с помощью он-лайн калькулятора Международного фонда остеопороза (<https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium-calculator>).

Рекомендованная норма потребления кальция с продуктами питания у женщин в постменопаузе составляет 1000-1500 мг.

Во время заполнения анкеты проводился расчет абсолютного десятилетнего риска переломов с использованием международной системы FRAX® <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>, которая рассчитывается отдельно для каждой страны, для России – по российской модели. В онлайн калькулятор вносились следующие данные: 1. Возраст; 2. Пол; 3. Рост; 4. Вес; 5. Предшествующий низкоэнергетический перелом; 6. Перелом бедра у родителей; 7. Курение в настоящем; 8. Прием глюкокортикоидов в настоящее время либо прием

пероральных глюкокортикоидов в анамнезе длительностью более 3 мес. в дозе 5 мг преднизолона и больше; 9. Наличие ревматоидного артрита; 10. Случаи вторичного остеопороза; 11. Прием алкоголя от 3 единиц и более в день; 12. Значение минеральной плотности костной ткани в шейке бедра (Т-критерий). Для клинических факторов необходимо ответить «да» или «нет». Положительный ответ даже на 1 вопрос с 8 по 11 являлся критерием исключения из исследования. При расчете абсолютного десятилетнего риска переломов определяли 2 показателя: риск возникновения основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедра, предплечья, плеча и позвоночника) - МО (major osteoporotic) и риск переломов шейки бедра - HF (hip fracture) (рисунок 2).

**FRAX®** Инструмент оценки риска перелома

Домашняя | Инструмент расчета | Бумага | Графики | Вопросы и ответы | Ссылки | CE Mark | Русский

### Инструмент для расчета

Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием МПК ответьте на следующие вопросы.

страна: **Россия** | Имя / ID: | О факторах риска

**анкета:**

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения  
 Возраст: 50 год | Дата рождения: | месяц: | день: |

2. Пол  
 Мужской  женский

3. Вес (кг) | 85

4. Рост (см) | 168

5. Предшествующий перелом  
 нет  да

6. Перелом бедра у родителей  
 нет  да

7. Курение в настоящее время  
 нет  да

8. Глюкокортикоиды  
 нет  да

9. Ревматоидный артрит  
 нет  да

10. Вторичный остеопороз  
 нет  да

11. Алкоголь от 3 единиц и более в день  
 нет  да

12. Минеральная плотность кости (МПК)  
 Выбирать BMD: -3 | Clear | Calculate

**BMI: 30.1**  
 The ten year probability of fracture (%)

without BMD	
Major osteoporotic	12
Hip Fracture	1.4

Конвертация веса  
 Pounds → kg | Convert

Height Conversion  
 Inches → cm | Convert

**00605961**  
 Количество людей, у которых с 1 января 2012 г. произведен подсчет FRAX

Инструмент для печати и информации

Рисунок 2. Пример расчета риска переломов с использованием онлайн калькулятора FRAX

Значение МО соотносили с возрастом на кривой порога фармакологических вмешательств, При пересечении данных показателей в красной зоне графика пациентке назначалось лечение, в зеленой зоне – было рекомендовано повторить оценку риска переломов через 5 лет (рисунок 3).

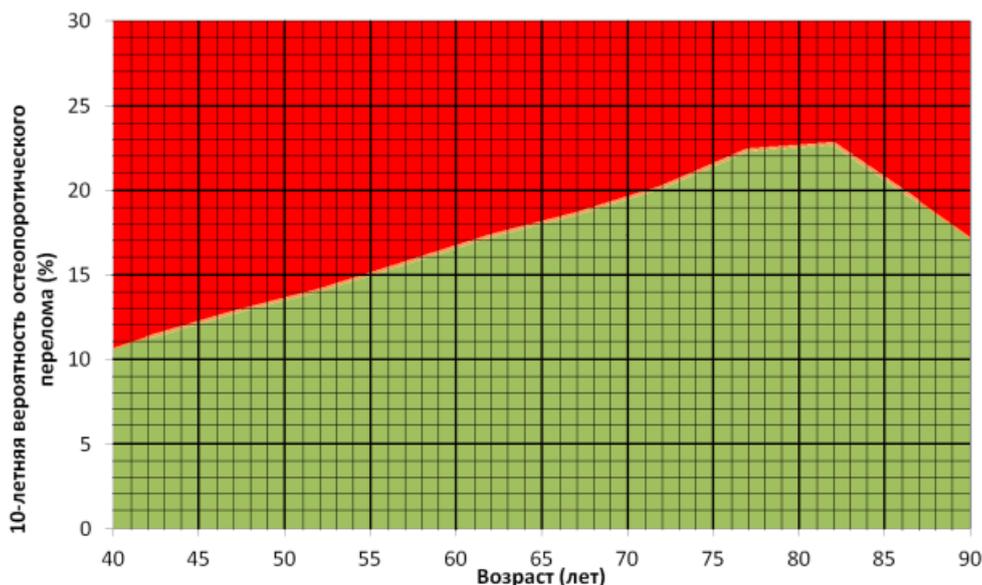


Рисунок 3. График порога терапевтического вмешательства при остеопорозе

Факторы риска гиповитаминоза витамина D устанавливались на основании «Российских клинических рекомендаций по дефициту витамина D у взрослых» 2021 года [24]. В нашу анкету были внесены такие факторы риска как: возраст старше 65 лет, ожирение, проживание в северных широтах с длинными зимами и тёмный цвет кожи.

Пациенткам были проведены лабораторные исследования: креатинин с расчетом СКФ по формуле СКD-EPI ( $СКD-EPI = 144 \times (0,993^{LEТ}) \times ((КРЕАТ/88,4)/0,7) - 1,210$ ), пиридинолин сыворотки крови, С-концевой телопептид коллагена I типа, 25-гидроксивитамин D, полиморфизмы генов метаболизма костной ткани VDR Bsm1 с.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A1 2046 G>T. Инструментальные исследования включали денситометрию проксимального отдела бедра и поясничных позвонков, а так же рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции с Th4 по L5 для исключения компрессии.

## Денситометрическое исследование

Определение МПКТ в поясничных позвонках L1-L5 и проксимальном отделе бедра проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на стационарном аппарате Challenger, DMS-APELEM, Франция [39].

При исследовании поясничных позвонков ноги пациента укладывали на специальный куб для ликвидации лордоза, затем проводилась маркировка места исследования: верхняя точка – мечевидный отросток или +2 см с учетом индивидуальных особенностей, нижняя точка – плюс 10 см от пупка [38]. Измерение минеральной плотности проводилось в прямой проекции. Из обследования исключались позвонки со структурными изменениями и артефактами, а также, если разница между T-критериями двух соседних позвонков составляла 1 SD [39].

Проксимальный отдел бедра включает 5 анатомических областей: шейка бедра, большой вертел, межвертельная область, зона Варда и все бедро. Для оценки минеральной плотности костной ткани использовалась области шейки бедра и весь проксимальный отдел бедренной кости. В исследование включалось наименьшее значение T-критерия из двух этих областей. Стопу пациента фиксировали в положении ротации внутрь для расположения шейки бедра параллельно столу, маркировали область исследования: центр паховой складки +2 см латерально с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Оценивали минеральную плотность костной ткани (Bone Mineral Density, BMD), г/см<sup>2</sup> – количество минерализованной ткани на сканируемой площади. Сравнение с нормой проводилось по двум показателям: T-критерий и Z-критерий.

T-критерий, SD – это число стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин.

Z-критерий, SD – число стандартных отклонений выше или ниже среднего значения для лиц данного возраста, т.е. сравнение с возрастной нормой.

Полученная минеральная плотность кости (МПК) пациента сравнивалась с нормативными базами данных, установленных фирмой-производителем денситометра.

Интерпретация результатов денситометрии проводилась согласно критериям, установленных ВОЗ:

1. Нормальные показатели – Т-Критерий от +2,5 до -0,9 SD;
2. Остеопения – Т-критерий от -1,0 до -2,4 SD;
3. Остеопороз – Т-критерий  $\leq$  -2,5 SD;
4. Тяжелый остеопороз - Т-критерий  $\leq$  -2,5 SD с наличием в анамнезе одного и более переломов.

### **Рентгенологическое исследование**

Для диагностики компрессионных переломов тел позвонков выполнялась рентгенография поясничного и грудного отделов позвоночника (Th-4-L5) в боковой проекции. Обследование проводилось на стационарном аппарате CLINODIGIT COMPACT, Италия.

Рентгенография позвоночника назначалась пациентам с болевым синдромом в спине, снижением роста на 4 см в течение жизни или на 2 см при регулярном медицинском контроле, при наличии перелома другой локализации.

### **Исследование содержания маркеров костной резорбции и 25(ОН)D в сыворотке крови**

Определение концентрации маркеров костной резорбции и 25-гидроксивитамина D выполнено в лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии.

Количественное определение С-концевого телопептида коллагена I типа и 25(OH)D проводилось с помощью диагностических наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) «Serum CrossLaps» и «25-Hydroxy Vitamin Ds EIA» (номер в каталоге AC-02F1 и AC-57SF1), производство IDS (Англия). Количественное определение пиридинолина в сыворотке крови проводилось методом ИФА с использованием диагностического набора «Serum PYD» (номер в каталоге 8019), QUEDEL Corporation, США. Анализ образцов был произведён на спектрофлуориметре «HitachiMPF-4» (Япония).

Для исследования проводился забор венозной крови объёмом не менее 1 мл в одноразовую пластиковую пробирку (вакутейнер) с 0,05М раствором ЭДТА, материал доставлялся в лабораторию в течение 2 часов. Процесс подготовки образцов и выполнения ИФА представлен на примере определения пиридинолина в сыворотке крови.

Набор «Serum PYD» основан на конкурентном иммуноферментном анализе в микропланшетном формате. Пиридинолин, присутствующий в образцах или стандартах, конкурирует с пиридинолином, иммобилизованным в лунках микропланшета, за связывание с кроличьими анти-PYD антителами. Связавшиеся антитела выявляют с помощью козьих антикроличьих антител, конъюгированных с щелочной фосфатазой, а затем реакция выявляется с помощью субстрата pNPP.

Используемые материалы и реагенты: стандарт пиридинолина 120 нмоль/л; контроли низкого и высокого уровней (PYD, выделенный из человеческой мочи, в 10 ммоль/л фосфорной кислоты); стрипы, покрытые пиридинолином бычьей кости (12x8 лунок); стоп-раствор (15 мл, 0,5N NaOH); концентрат 10X буфера для промывок, рабочий буфер, субстратный буфер, таблетки субстрата (p-нитрофенилфосфат); ферментный конъюгат (лиофилизированные анти-кроличьи антитела, конъюгированные с щелочной фосфатазой); антитела к пиридинолину (кроличьи анти-PYD поликлональные антитела), «реагент»; «субстрат».

Ход определения:

Первый этапом проводили приготовление стандартов, контролей и образцов согласно инструкции. Затем в лунки стрипов вносили по 50 мкл реагента, по 25

мкл разведенных стандартов, контролей и неразведенных образцов, по 75 мкл холодного раствора антител к пиридинолину. Инкубировали в течение ночи (18-24 часа) при температуре 2-8°C в темноте. После удаления жидкости из лунок производили трехкратную промывку 1X буфером. Затем вносили в каждую лунку по 150 мкл растворенного ферментного конъюгата, инкубировали 60 минут при температуре 20-28°C. Повторно проводили трехкратную промывку 1X буфером, вносили по 150 мкл рабочего раствора субстрата, инкубировали 45 минут при 20-28°C. Для остановки реакции в каждую лунку вносили 100 мкл гидроксида натрия. Анализ результатов проводили при помощи автоматического фотометра при длине волны 450 нм в течение 15 минут после внесения стоп-раствора, устанавливая нулевое поглощение по лунке со стандартом 0.

Тест-система «Seruln CrossLaps» тм ELISA основана на использовании двух высоко специфических моноклональных антител к аминокислотной последовательности EkA1-ID-P-GGR, где остаток аспарагиновой кислоты P-изомеризован. Чтобы получить специфический сигнал в системе Serum CrossLaps™ ELISA, две цепи EKAND-P-GGR должны быть перекрестно связаны. Тест для твердофазного иммуноферментного анализа 25-гидроксивитамин D основан на принципе конкурентного связывания.

**Исследование полиморфизма генов рецептора витамина D VDR BsmI c.IVS7 G >A, гена лактазы LCT 13910 C>T и гена α-1 цепи коллагена I типа COL1A1 2046 G>T**

Молекулярно-генетическое исследование выполнено в лаборатории молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием с использованием стандартных наборов праймеров ООО НПФ «Литех» - «SNP», Москва для VDR

BsmI c.IVS7 G >A и LCT 13910 C>T; и «ДНК – технология», Москва для гена COL1A1 2046 G>T.

С помощью реагента «ДНК—экспресс-кровь» ООО «Литех», Москва, из лейкоцитов цельной крови выделяли геномную ДНК для исследования полиморфных маркеров. Амплификацию фрагментов гена проводили в термоцикле (модель «Бис»-M111). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия.

Анализ генетического полиморфизма методом ПЦР включает в себя 3 этапа.

Этап 1 получение ДНК из клинического образца.

Для выделения геномной ДНК использовали венозную кровь объемом не менее 1 мл, которую забирали в одноразовую пластиковую пробирку (вакутейнер) с 0,05М раствором ЭДТА. В течение 2 часов материал доставлялся в лабораторию. Цельную кровь объёмом 1000 мкл вносили в одноразовую пластиковую пробирку с замком. При расслоении крови в процессе хранения ее перемешивали до однородности перед внесением в пробирку. Закрытые пробирки в течение 5 минут центрифугировали со скоростью 3000 об/мин при комнатной температуре. После чего пипеткой аккуратно удаляли надосадочную жидкость, избегая захвата лейкоцитов, которые тонким белым слоем располагались на поверхности осадка. Далее закрытую пробирку в течение 1 часа выдерживали при -20°С до полного замораживания. Затем содержимое пробирки размораживали при комнатной температуре и вносили реактив «ДНК-экспресс-кровь» по объему равному объему оставшихся в пробирке форменных элементов и плазмы. Крышки пробирок закрывали и перемешивали на микроцентрифуге/вортексе в течение 10 сек. Далее помещали их в предварительно разогретый до 99°С термостат на 25 минут. Затем центрифугировали со скоростью 8000 об/мин при комнатной температуре 15 секунд. Полученный супернатант использовали как образец ДНК на следующем этапе.

Этап 2 амплификация ДНК.

Амплификация ДНК производилась в термоциклере модели «Бис» М111, ООО «НовосибБиоПрибор», г. Новосибирск. Предварительно выполняли расчёты объёмов компонентов, необходимых для проведения амплификации, с учетом количества исследуемых образцов: реакционная смесь (10 мкл на 1 реакцию), разбавитель (10 мкл на 1 реакцию) и ДНК-полимераза 5 ED/мкл – 0,5 мкл на 1 реакцию. Для приготовления смеси компоненты добавили в указанном выше порядке, затем перемешали и центрифугировали. Провели маркировку пробирок ПЦР.

В пробирки для анализа ПЦР вносили по 20 мкл смеси компонентов и по 5 мкл контрольных образцов (три положительных и один отрицательный контрольный образец) согласно маркировке, плотно закрывали крышки и кратковременно центрифугировали. Затем пробирки помещали в термоциклер и выполняли амплификацию с детекцией в режиме реального времени по следующей программе:

1. Денатурация ДНК при температуре 95°C 3 минуты – 1 цикл.
2. Присоединение праймеров (отжиг) 95°C 15 сек, 65°C 40 секунд – 40 циклов.
3. Достраивание цепей ДНК (элонгация) 72°C 2 минуты – 1 цикл.

Этап 3 визуализация продуктов амплификации, анализ результатов ПЦР исследования.

Визуализация результатов амплификации проводилась методом электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в качестве красителя. После окончания электрофореза гель помещали на фильтр трансиллюминатора, который излучал свет в ультрафиолетовом диапазоне. ДНК поглощала энергию ультрафиолета и передавала на краситель, который флуоресцировал.

Обрабатываемый файл открыли в программе и задали тип анализа: «Анализ полиморфизмов, 2 краски», метод «Пороговый Ct». В разделе «Параметры анализа» выбрали «Критерий положительного результата ПЦР» – 90%.

Проводили корректировку положения пороговой линии. Результаты анализа интерпретировали согласно инструкции производителя.

### **Статистическая обработка материала**

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). На первом этапе анализа количественных признаков проводилась оценка нормальности их распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (число исследуемых более 50). Учитывая распределение количественных признаков, отличное от нормального, применялись методы непараметрической статистики. Интервальные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%). При сравнении двух независимых групп, в случае асимметричного распределения признаков, использовали критерий Манна-Уитни (U) и Колмогорова - Смирнова. Статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$  [36].

Для определения фактической степени параллелизма между двумя количественными рядами изучаемых признаков и оценки тесноты установленной связи использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена и  $\gamma$ -корреляцию (для качественных признаков).

Регрессионный анализ проводился с использованием множественной регрессии. В модель включали только те показатели, которые продемонстрировали статистически значимую корреляцию с зависимым признаком.

Статистическая обработка исследуемых генетических полиморфизмов проводилась с использованием on-line калькулятора <https://84.201.145.131/>.

Первым этапом был выполнен расчет ожидаемых и наблюдаемых частот генотипов одномолекулярных полиморфизмов генов метаболизма костной ткани для определения соответствия закону равновесия Харди-Вайнберга. Для сравнения дискретных величин использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Анализ

ассоциаций проводился методом расчета отношения шансов (ОШ или OR - odds ratio) с установлением 95% доверительного интервала.

Отношение шансов – статистический показатель, позволяющий описать в численном выражении то, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной статистической группе. Удобным способом является расчёт отношения шансов со сведением данных в таблицу 2x2 (таблица 2).

Таблица 2 – Пример расчета отношения шансов

	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	Всего
Фактор риска есть (1)	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует (0)	C	D	C + D
Всего	A+C	B+D	A + B + C + D

Для данной таблицы отношение шансов рассчитывается по следующей формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

Если отношение шансов превышает 1, то это означает, что шансы обнаружить фактор риска больше в группе с наличием исхода. Т.е. фактор имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода. Значение ОШ показывает, во сколько раз шансы исхода в основной группе выше, чем в контрольной.

Отношение шансов, имеющее значение меньше 1, свидетельствует о том, что шансы обнаружить фактор риска больше во второй группе. Т.е. фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода.

При отношении шансов, равном единице, шансы обнаружить фактор риска в сравниваемых группах одинакова. Соответственно, фактор не оказывает никакого воздействия на вероятность исхода [188].

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Структура факторов риска и остеопоротических переломов

Все исследуемые пациентки с ОП были разделены на 2 группы с учетом этнической принадлежности. Первую группу составили русские женщины с ОП, вторую – женщины-бурятки с ОП. Группы были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям (Таблица 3). Клиническая характеристика групп представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика женщин с ОП (Медиана, [25-й,75-й перцентили])

Показатели	Русские женщины с ОП, n= 67	Бурятские женщины с ОП, n= 54	p
Средний возраст, годы	63,8 [58,2; 66,7]	63,1 [57,9; 65,7]	p=0,13
Рост, кг	157,5 [153,4; 163,2]	157,3 [152,9; 162,8]	p=0,71
Вес, см	81,2 [68,4; 83,1]	81,4 [68,9; 84,1]	p=0,57
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,7 [30,6; 35,2]	33,9 [30,8; 35,4]	p=0,73
Возраст наступления менопаузы	50,1 [47,9; 52,2]	50,3 [48,1; 52,4]	p=0,48

В исследуемых группах нами были изучены факторы риска остеопороза (Таблица 4).

Таблица 4 – Структура факторов риска у женщин с ОП (абс., %, p)

Факторы риска	Русские женщины с ОП n= 67	Бурятские женщины с ОП n= 54	p
Возраст старше 65 лет	21 (31,3 %)	10 (18,5 %)	p=0,0001
Склонность к падениям	23 (34,3 %)	8 (14,8 %)	p=0,018
Наследственность (перелом шейки бедра)	3 (4,4 %)	5 (9,3 %)	p=0,4
Низкая физическая активность	19 (28,3 %)	11 (20,3 %)	p=0,1

Факторы риска	Русские женщины с ОП n= 67	Бурятские женщины с ОП n= 54	p
Длительная иммобилизация	-	1 (1,8 %)	p=0,3
Ранняя менопауза	8 (12,5 %)	6 (11,1 %)	p=0,6
Курение	8 (12,5 %)	3 (5,5 %)	p=0,1
Дефицит витамина D	32 (47,7 %)	38 (70,3 %)	p=0,09
Злоупотребление алкоголем	1 (1,5 %)	-	p=0,3
Индекс массы тела менее 20кг/м <sup>2</sup>	3 (4,4 %)	1 (1,8 %)	p=0,3
Снижение клиренса креатинина и/или СКФ	6 (8,9 %)	-	p=0,01

Анализ факторов риска у женщин с ОП, выявил, что у представительниц русской национальности чаще встречались такие факторы риска, как возраст старше 65 лет (31,3%, p=0,0001), склонность к падениям (34,3%, p=0,018) и снижение клиренса креатинина (8,9% p=0,01). По остальным показателям достоверных различий выявлено не было. Снижение СКФ у пациенток в большинстве случаев было обусловлено сопутствующей патологией, такой как хронический пиелонефрит (75%, p=0,02) и гиперторническая нефропатия (21%, p=0,06). У женщин русских женщин было выявлено более низкое суточное потребление кальция с продуктами питания по сравнению с женщинами-бурятками и составило 427 [400; 574] мг и 526 [428; 618] мг соответственно (p=0,02) (рисунок 4). Проведенный регрессионный анализ установил, у женщин русской национальности низкое суточное потребление кальция с продуктами питания является независимым фактором риска переломов ( $\beta = -0,25$  p=0,001).

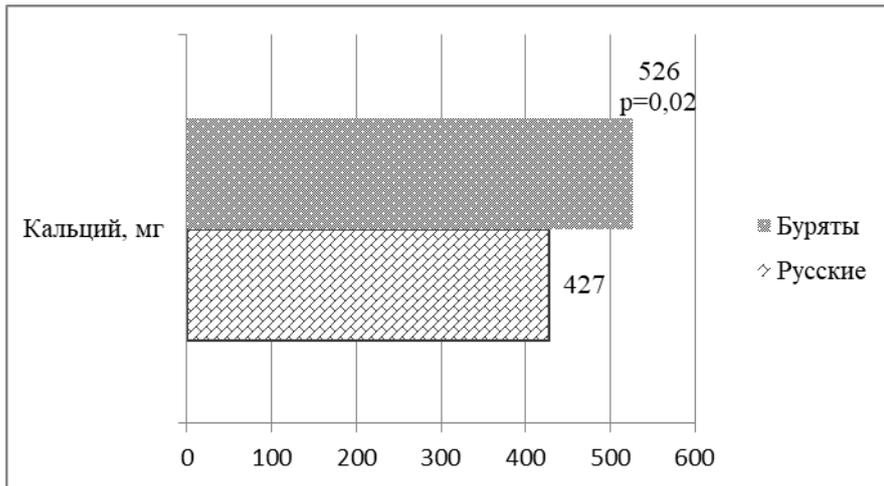


Рисунок 4. Суточное потребление кальция с продуктами питания

Нами проведён анализ структуры остеопоротических переломов у женщин с остеопорозом (рисунок 5). При сравнении частоты переломов определённых локализаций между двумя группами исследуемых было выявлено, что у пациенток преобладали переломы дистальной трети лучевой кости, хотя данный показатель не достиг статистической значимости. Среди русских женщин переломы шейки бедра встречались чаще (7,4%), чем среди женщин-буряток ( $p=0,02$ ). По остальным локализациям достоверных различий выявлено не было.

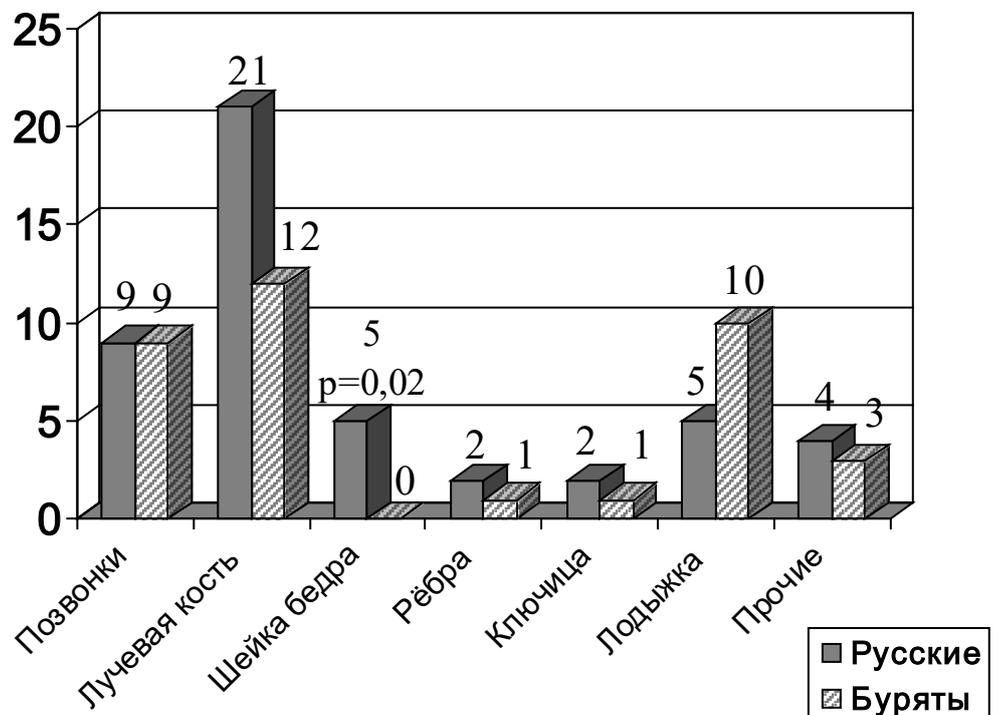


Рисунок 5. Структура переломов у женщин с остеопорозом (абс.).

### 3.2 Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин с остеопорозом русской и бурятской популяций

Пациенткам проводилось измерение минеральной плотности костной ткани в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника с помощью двуэнергетической абсорбциометрии (таблица 5). Показатели Т-критерия в области шейки бедренной кости среди пациенток I и II групп и составил -1,8 SD ( $p=0,01$ ). Значение Т-критерия в поясничном отделе позвоночника у женщин бурятской национальности показал более низкие результаты по сравнению с русскими женщинами и составил -1,65 [-2,4; -1,05] и -1,3 [-2,25; -0,6] соответственно ( $p=0,16$ ).

Таблица 5 – Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин с остеопорозом (Медиана, [25-й,75-й перцентили])

Область измерения	МПКТ, г/см <sup>2</sup>		p
	Русские женщины с ОП n= 44 (I группа)	Бурятские женщины с ОП n= 32 (II группа)	
Т-критерий в шейке бедра, SD	-1,8[-2,7; -0,9]	-1,8[-2,4; -1,3]	p=0,01
Т-критерий в поясничном отделе позвоночника, SD	-1,3[-2,25; -0,6]	-1,65 [-2,4; -1,05]	p=0,16

Корреляционный анализ у женщин с остеопорозом русской национальности выявил обратную связь умеренной силы между МПКТ в шейке бедра и склонностью к падениям ( $r=-0,31$ ,  $p=0,04$ ), прямую корреляционную связь между МПКТ в позвоночнике и семейным анамнезом перелома шейки бедра ( $r=0,65$ ,  $p=0,02$ ) и обратную связь между МПКТ в позвоночнике и курением ( $r=-0,46$ ,  $p=0,02$ ). В группе бурят с ОП корреляционной связи ни с одним из факторов риска не установлено.

Таким образом, у женщин русской национальности чаще, чем у бурят встречались такие факторы риска как возраст старше 65 лет, снижение клиренса креатинина и склонность к падениям. В структуре переломов выявлено, что перелом шейки бедра у русских женщин встречается чаще, чем у бурят. В группе женщин русской национальности выявлены корреляционные взаимосвязи между минеральной плотностью костной ткани в шейке бедренной кости и склонностью к падениям, между минеральной плотностью костной ткани в позвоночнике и курением, а так же семейным анамнезом перелома шейки бедра.

### **3.3 Показатели абсолютного 10-летнего риска основных остеопоротических переломов и 10-летнего риска перелома шейки бедренной кости у пациенток с остеопорозом**

Всем пациенткам проводился расчет абсолютного 10-летнего риска основных остеопоротических переломов и абсолютного 10-летнего риска перелома шейки бедренной кости. Нами установлено, что HF у женщин русской национальности составил 3,4 [1,5; 5,3] и был достоверно выше по сравнению с бурятскими женщинами 1,6 [1,2; 2,7] ( $p=0,002$ ). Различий в значении показателя МО между женщинами разных этнических групп выявлено не было (таблица 6).

Таблица 6 – Показатели риска основных остеопоротических переломов по системе FRAX (Ме, [25-й,75-й перцентили]).

Показатели	Русские женщины с ОП, n= 67	Бурятские женщины с ОП, n= 54	p
МО	18,1 [15,0; 22,0]	16,9 [14,0; 18,2]	p=0,075
HF	3,4 [1,5; 5,3]	1,6 [1,2; 2,7]	p=0,002

Среди всех женщин с остеопорозом выявлена обратная корреляционная связь МО и дефицитом витамина D ( $r=-0,24$ ,  $p=0,014$ ) и прямая корреляционная связь между МО и ранней менопаузой ( $r=0,33$ ,  $p=0,017$ ) и принадлежностью к

европеоидной расе ( $r=0,015$ ,  $p=0,026$ ). Также, корреляционным анализом была установлена прямая связь между HF и склонностью к падениям ( $r=0,31$ ,  $p=0,001$ ) и принадлежностью к европеоидной расе ( $r=0,25$ ,  $p=0,0002$ ).

В группе женщин бурятской национальности с остеопорозом нами установлена взаимосвязь между МО и низкой физической активностью ( $r=-0,45$ ,  $p=0,007$ ), ранней менопаузой ( $r=0,6$ ,  $p=0,004$ ) и дефицитом витамина D ( $r=-0,44$ ,  $p=0,01$ ). Выявлена взаимосвязь между HF и индексом массы тела менее  $20 \text{ кг/м}^2$  ( $r=0,52$ ,  $p=0,04$ ). В группе русских женщин с остеопорозом установлена взаимосвязь между абсолютным МО и склонностью к падениям ( $r=0,46$ ,  $p=0,01$ ).

### Клинический пример 1

Пациентка Н.А.Д., 74 года, русская, проходила плановое стационарное лечение в отделении кардиологии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита» с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II ФК ХСН II А 2 ФК. Пациентка регулярно принимала препараты: таб. Лизиноприл 10 мг, таб. Индапамид 2,5 мг, таб. Бисопролол 5 мг, таб. Аторвастатин 20 мг, таб. Ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке 100 мг. На момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на периодические ноющие боли в поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся при поворотах туловища. При сборе анамнеза у пациентки были выявлены факторы риска остеопороза и переломов: компрессионный перелом поясничных позвонков, перелом дистальной трети лучевой кости, склонность к падениям, низкая физическая активность, дефицит витамина D, недостаточное потребление кальция с пищей, снижение минеральной плотности костной ткани (Т-критерий в шейке бедра - 4,5 SD Т-критерий в поясничном отделе позвоночника - 4 SD). Антропометрические данные на момент осмотра: рост – 150 см (отметила снижение роста на 4 см за последние 4 года), вес 64 кг, ИМТ  $29 \text{ кг/м}^2$ . При рентгеновской денситометрии поясничных позвонков Т-критерий составил -4 SD (остеопороз), шейки бедра –

4,5 SD (остеопороз). Рассчитан риск по FRAX: MO – 37%, HF – 17%. Учитывая наличие компрессионных переломов тел позвонков и дистальной трети лучевой кости при минимальной травме, снижение T-критерия минеральной плотности костной ткани до -4,5 SD, высокий десятилетний риск переломов, был выставлен диагноз: Постменопаузальный остеопороз тяжёлый, с компрессионными переломами поясничных позвонков и лучевой кости, снижением МПКТ в поясничных позвонках -4 SD и шейке бедра -4,5 SD, риск по FRAX 37% для основных остеопоротических переломов и 17% для перелома шейки бедра. Назначено лечение: антирезорбтивная терапия (т. Алендронат 70 мг 1 раз в неделю), препараты кальция 1000 мг/сут. и витамина Д3 800 МЕ в сутки постоянно. Рекомендовано наблюдение у ревматолога. В данном клиническом случае приводится пример установления диагноза постменопаузального ОП с учетом факторов риска, показателей минеральной плотности костной ткани и абсолютного риска остеопоротических переломов по FRAX.

Таким образом, показатель абсолютного десятилетнего риска перелома шейки бедренной кости у русских женщин выше по сравнению с бурятскими женщинами. Среди женщин бурятской национальности с остеопорозом выявлены корреляционные взаимосвязи между абсолютным риском основных остеопоротических переломов и низкой физической активностью, ранней менопаузой и дефицитом витамина D. Установлена корреляционная взаимосвязь между абсолютным 10-летним риском перелома шейки бедренной кости и индексом массы тела менее 20 кг/м<sup>2</sup> в группе буряток и склонностью к падениям у русских женщин [23, 68,69].

### 3.4 Уровень пиридинолина, С-концевого телопептида коллагена I типа и 25(OH)D у женщин русской и бурятской популяций

Ряд исследований показал, что в диагностике остеопороза немаловажную роль играет определение маркёров резорбции костной ткани, которые образуются при её распаде. Одними из высокочувствительных и специфичных маркеров костной резорбции являются С-концевой телопептид коллагена I типа и пиридинолин. Повышенный уровень маркёров костной резорбции отражает быстрый темп потери костной ткани, и свидетельствует о высоком риске переломов [95, 115]. Витамин D регулирует метаболические процессы, направленные на поддержание здоровья костной ткани. При дефиците витамина D развивается вторичный гиперпаратиреоз, который запускает процесс выхода ионов кальция из костного депо и активирует деятельность остеокластов, и как следствие, происходит снижение МПКТ и развитие остеопороза [24]. Низкий уровень витамина D может служить независимым предиктором остеопоротических переломов [213].

Исследование маркёров костной резорбции и уровень 25(OH)D проведено у 80 женщин в постменопаузе. I группу составили 60 женщин с остеопорозом: 30 женщин русской и 30 бурятской национальностей. В контрольную группу вошли 20 женщин: 10 русской и 10 бурятской национальностей. Группы были сопоставимы по возрасту, росту, весу, индексу массы тела (таблица 7).

Таблица 7 – Клиническая характеристика групп исследования (Медиана, [25-й,75-й перцентили])

Показатели	ОП n= 60	КГ n= 20	p
Возраст	62,6 [56,3; 65,2]	62,1 [55,7; 65,4]	p=0,28
Рост	157,2 [152,3; 164,3]	158,1 [157,3; 161,2]	p=0,02
Вес	76,2 [68,3; 80,1]	75,9 [67,8; 79,2]	p=0,02
ИМТ	31,6 [27,6; 34,6]	31,4 [27,9; 34,1]	p=0,12
Т-критерий в шейке бедра	-1,9 [-2,6; -1,2]	0,6 [0,2; 1,3]	p=0,000008

Показатели	ОП n= 60	КГ n= 20	p
T-критерий в позвоночнике	-1,4 [-2,3; -0,7]	0,6 [-0,2; 1,5]	p=0,000064
МО	17,2 [14,2; 20,1]	6,7 [5,1; 9,0]	p=0,000000
HF	2,3 [1,3; 4,6]	0,3 [0,2; 0,8]	p=0,000001

Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови исследуемых женщин были определены концентрации пиридинолина, С-концевого телопептида коллагена I типа и 25(OH) D (таблица 8).

Таблица 8 – Уровень пиридинолина, С-концевого телопептида коллагена I типа и 25(OH) D в сыворотке крови женщин с ОП (Me, [25-й,75-й перцентили])

Показатели	ОП n= 60	Контрольная группа n= 20	p
Пиридинолин, нмоль/л	2,0 [1,6; 2,6]	2,2 [1,9; 2,7]	p=0,56
С-концевой телопептид коллагена I типа, нг/мл	0,5 [0,4; 0,8]	0,3 [0,2; 0,4]	p=0,003
25(OH)D, нг/мл	35,2 [22,8; 44,0]	42,8 [21,2; 75,2]	p=0,01

Сравнительный анализ концентрации маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у женщин с ОП и контрольной группы показал, что уровень  $\beta$ -cross lapps был выше в группе женщин с остеопорозом по сравнению с группой контроля. Уровень 25-ОН-витамина D у пациенток с остеопорозом составил 35,2 [22,8; 44,0] нг/мл, в то время как в контрольной группе уровень 25(OH)D оказался выше и составил 42,8 [21,2; 75,2] нг/мл. Содержание пиридинолина в сыворотке крови не различалось между пациентками с остеопорозом и контрольной группе.

Далее сравнили изучаемые показатели у женщин с ОП русской и бурятской популяций (таблица 9).

Таблица 9 – Уровень пиридинолина, С-концевого телопептида коллагена I типа и 25(OH)D в сыворотке крови женщин с ОП русской и бурятской популяций (Me, [25-й,75-й перцентили])

Показатели	Русские женщины с ОП n= 30	Бурятские женщины с ОП n= 30	p
Пиридинолин, нмоль/л	2,2 [1,6; 2,7]	1,9 [1,6; 2,3]	p=0,03
С-концевой телопептид коллагена I типа, нг/мл	0,5 [0,3; 0,6]	0,4 [0,3; 0,8]	p=0,96
25(OH)D, нг/мл	36,0 [21,2; 43,2]	34,8 [24,0; 44,0]	p=0,24

Установлено, что уровень serum PYD у женщин с русских женщин с ОП был выше по сравнению с женщинами-бурятками и составил 2,2 [1,6; 2,7] ммоль/л против 1,9 [1,6; 2,3] ммоль/л (p=0,03). Концентрация 25(OH)D и  $\beta$ -CrossLaps в сыворотке крови достоверно не различалась между исследуемыми группами.

Таким образом, у женщин с остеопорозом отмечается повышение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа и снижение уровня 25(OH)D по сравнению с контрольной группой. У женщин русской национальности с остеопорозом наблюдается повышение уровня пиридинолина в сыворотке крови.

### **3.5. Корреляционные и регрессионные взаимосвязи уровня маркеров костной резорбции, 25(OH)D, факторов риска остеопороза, абсолютного 10-летнего риска остеопоротических переломов**

Для выявления взаимосвязей между уровнем маркеров костной резорбции, 25(OH)D, показателями абсолютного 10-летнего риска переломов и факторами риска остеопороза нами был проведен корреляционный анализ (таблица 10).

Таблица 10 – Корреляционные взаимосвязи маркёров костной резорбции, 25(OH)D с факторами риска остеопороза и риском переломов по FRAX

	Русские женщины с остеопорозом			Бурятские женщины с остеопорозом		
	PYD	$\beta$ -cross Lapps	25(OH)D	PYD	$\beta$ -cross Lapps	25(OH)D
Возраст старше 65 лет	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Склонность к падениям	NS	R = 0,4, p=0,02	NS	NS	NS	NS
Наследственность (перелом шейки бедра)	NS	NS	R = 0,46, p=0,03	NS	NS	NS
Низкая физическая активность	NS	NS	NS	NS	NS	R = 0,47, p=0,0017
Длительная иммобилизация	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ранняя менопауза	NS	NS	NS	R = -0,47, p=0,04	NS	NS
Курение	NS	NS	NS	R = 0,7, p=0,04	NS	NS
Дефицит витамина D	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Злоупотребление алкоголем	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Индекс массы тела менее 20кг/м <sup>2</sup>	NS	R = 0,52, p=0,04	NS	NS	NS	NS
Снижение клиренса креатинина и/или СКФ	NS	NS	NS	NS	NS	NS

	Русские женщины с остеопорозом			Бурятские женщины с остеопорозом		
	PYD	$\beta$ -cross Lapps	25(OH)D	PYD	$\beta$ -cross Lapps	25(OH)D
МО	NS	NS	NS	NS	R = 0,4, p=0,04	NS
HF	NS	R = 0,4, p=0,002	NS	NS	NS	NS
МПКТ в шейке бедра	NS	NS	NS	NS	NS	NS
МКПТ в поясничном отделе позвоночника	NS	NS	R = 0,68, p=0,02	NS	NS	NS

Примечание: NS – not statistically significant, PYD - пиридинолин,  $\beta$ -cross Lapps – С-концевой телопептид коллагена I типа.

Установлено, что у пациенток русской национальности наблюдалась прямая корреляционная связь между уровнем  $\beta$ -cross Lapps и ИМТ менее 20 кг/см<sup>2</sup>, частыми падениям и HF, между уровнем 25(OH)D и наследственным анамнезом ОП (перелом шейки бедра у родственников), низкой МПКТ в поясничном отделе позвоночника. У пациенток бурятской национальности была обнаружена прямая связь между уровнем serum PYD и курением, 25(OH)D и низкой физической активностью,  $\beta$ -cross Lapps и МО. Обратная корреляционная взаимосвязь средней силы была выявлена между уровнем serum PYD и ранней менопаузой [32].

Для установления независимых предикторов остеопоротических переломов нами выполнен регрессионный анализ, где было установлено, что независимым предиктором развития переломов у русских женщин является повышение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа ( $\beta=0,678$  p=0,04). У женщин бурятской национальности независимыми предикторами переломов явилось повышение уровня пиридинолина ( $\beta= -0,38$  p=0,04) и С-концевого телопептида коллагена I типа ( $\beta=0,671$  p=0,01) в сыворотке крови [32]. Результаты исследования представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Оценка значимости факторов, влияющих на развитие переломов по результатам многофакторного анализа

Фактор	Русские женщины с ОП			Бурятские женщины с ОП		
	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка $\beta$	p	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка $\beta$	p
Пиридинолин	0,12	0,23	0,59	-0,38	0,18	0,04
$\beta$ -cross Lapps	0,678	0,33	0,04	0,671	0,26	0,01
25(OH) D	0,18	0,22	0,42	-0,069	0,22	0,75

### Клинический пример 2

Пациентка Г.Н.В., 63 года, русская, проходила плановое стационарное лечение в отделении кардиологии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита» с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II ФК ХСН II А 2 ФК. Пациентка регулярно принимала препараты: таб. Лозартан 50 мг, таб. Индапамид 2,5 мг, таб. Метопролола сукцинат 50 мг, таб. Аторвастатин 20 мг, таб. Ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке 100 мг. На момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на периодические ноющие боли в поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся при поворотах и неудобном положении тела. При сборе анамнеза у пациентки были выявлены факторы риска остеопороза и переломов: компрессионный перелом поясничных позвонков неизвестной давности, склонность к падениям, низкая физическая активность, курение, недостаточное потребление кальция с пищей, индекс массы тела менее 20 кг/м<sup>2</sup>, снижение минеральной плотности костной ткани (Т-критерий в поясничном отделе позвоночника -2,6 SD). Антропометрические данные на

момент осмотра: рост – 152 см (отметила снижение роста на 3 см за последние 4 года), вес 46 кг, ИМТ 19,5 кг/м<sup>2</sup>. При рентгеновской денситометрии поясничных позвонков Т-критерий составил -2,6 SD (остеопороз), шейки бедра – 2,4 SD (остеопения). Рассчитан риск по FRAX: MO – 16%, HF – 3,4%. Лабораторные изменения: пиридинолин крови – 2,89 нмоль/л, С-концевой телопептид коллагена I типа - 2,54 нг/мл, 25(OH)D – 52 нг/мл. Учитывая наличие компрессионных переломов тел позвонков при минимальной травме, снижение Т-критерия минеральной плотности костной ткани до -2,6 SD, высокий десятилетний риск перелома бедренной кости, выставлен диагноз: Постменопаузальный остеопороз тяжёлый, с компрессионными переломами поясничных позвонков, снижением МПКТ в поясничных позвонках - 2,6 SD, риск по FRAX 16% для основных остеопоротических переломов и 3,4% для перелома шейки бедра. Назначено лечение: антирезорбтивная терапия (т. Алендронат 70 мг 1 раз в неделю), препараты кальция 1000 мг/сут. и витамина Д3 800 МЕ в сутки постоянно. Рекомендовано наблюдение и коррекция терапии у ревматолога. В данном клиническом примере у пациентки с остеопорозом продемонстрировано повышение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа в сочетании с высоким риском перелома бедренной кости и наличием факторов риска остеопороза и переломов.

### **Клинический пример 3**

Пациентка Б.Д., 71 год, бурятка, проходила амбулаторное обследование на базе ГАУЗ «Агинская окружная больница» пгт. Агинское с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III ФК ХСН II А 3 ФК. Пациентка регулярно принимала препараты: таб. Периндоприл 8 мг, таб. Спиринолактон 50 мг, таб. Торасемид 5 мг, таб. Бисопролол 5 мг, таб. Симавастатин 20 мг, таб. Ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке 100 мг. На момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на боли в коленных суставах механического характера. При сборе анамнеза у пациентки были выявлены

факторы риска остеопороза и переломов: возраст старше 65 лет, предшествующий перелом при минимальной травме (дистальной трети лучевой кости), склонность к падениям, недостаточное потребление кальция с пищей, снижение минеральной плотности костной ткани (Т-критерий в шейке бедренной кости -2,8 SD). Антропометрические данные на момент осмотра: рост – 145 см (отметила снижение роста на 4 см за последние 6 лет), вес 62,4 кг, ИМТ 30,5 кг/м<sup>2</sup>. При рентгеновской денситометрии поясничных позвонков Т-критерий составил - 2,9 SD (остеопороз), шейки бедра – 2,8 SD (остеопороз). Рассчитан риск по FRAX: МО – 22%, HF – 3,3%. Лабораторные изменения: пиридинолин крови – 2,6 нмоль/л, С-концевой телопептид коллагена I типа - 1,46 нг/мл, 25(OH)D – 25,4 нг/мл. Учитывая наличие перелома дистальной трети лучевой кости при минимальной травме, снижение Т-критерия минеральной плотности костной ткани до -2,9 SD, высокий десятилетний риск перелома бедренной кости, выставлен диагноз: Постменопаузальный остеопороз тяжёлый, с переломом дистальной трети лучевой кости, снижением МПКТ в поясничных позвонках - 2,9 SD, риск по FRAX 22% для основных остеопоротических переломов и 3,3% для перелома шейки бедра. Назначено лечение: антирезорбтивная терапия (т. Алендронат 70 мг 1 раз в неделю), препараты кальция 1000 мг/сут. и витамина Д3 800 МЕ в сутки постоянно. Рекомендовано наблюдение и коррекция терапии у ревматолога. В данном клиническом примере у пациентки бурятской национальности с остеопорозом продемонстрировано повышение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа и пиридинодина сыворотки крови, а так же недостаточность витамина D в сочетании с высоким десятилетним риском низкоэнергетических переломов и наличием факторов риска остеопороза.

Таким образом, установлены разнонаправленные взаимосвязи между маркерами костной резорбции, уровнем 25(OH)D и факторами риска остеопороза, а также абсолютным 10-летним риском остеопоротических переломов. Выявлены независимые предикторы остеопоротических переломов у женщин русской и бурятской национальностей.

### **3.6 Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов VDR Bsm1 c.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A1 2046 G>T у женщин с остеопорозом и в контрольной группе**

Большую роль в развитии остеопороза играют генетические факторы. В настоящее время изучается вклад ряда генов-кандидатов, влияющих на минеральную плотность костной ткани, развитие остеопороза и низкоэнергетических переломов [5, 29, 97, 106]. Определена взаимосвязь между полиморфизмом гена VDR Bsm1 c.IVS7 A>G со снижением минеральной плотности костной ткани и ОП [106, 148]. Предполагают, что носительство генотипа CC гена лактазы LCT 13910 C>T ассоциировано с развитием остеопении [63]. Относительно полиморфизма гена коллагена COL1A1 2046 G>T и его вклада в развитие остеопороза в литературных источниках отмечается недостаточное количество данных. В основном исследуются другие полиморфизмы. В одном исследовании была установлена взаимосвязь генотипа TT полиморфизма COL1A1 Sp1 +1245G>T с развитием остеопороза среди казахских женщин [124]. В другом исследовании, проведенном среди польских женщин в постменопаузе, не было выявлено ассоциации полиморфизма COL1A1 Sp1 +1245G>T с развитием остеопороза и остеопоротических переломов [96].

Для изучения полиморфизмов гена рецептора витамина D VDR Bsm1 c.IVS7 G>A, гена лактазы LCT -13910 C>T и гена коллагена COL1A1 2046 G>T мы исследовали 266 женщин русской и бурятской национальности, в возрасте от 50 до 80 лет, проживающих на территории Забайкальского края. Клиническую группу составила 121 женщина с установленным диагнозом остеопороза (67 русской и 54 бурятской национальности); в контрольную группу вошли 145 женщин (70 русской и 75 бурятской национальности). Сначала проводилось сравнение частот аллелей и генотипов среди всех женщин с ОП и контрольной группой, далее изучали частоту распределения аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов у женщин русской и бурятской популяции. В результате

молекулярно-генетического исследования были определены все аллели и генотипы выбранного полиморфизма генов, частоты которых не отклонялись от равновесия Харди-Вайнберга (HWE,  $p > 0,05$ ). Результаты исследований представлены в таблицах 12,14.

Таблица 12 – Частота аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма у женщин с остеопорозом и контрольной группе

Полиморфизм	Аллель	Частота аллеля, P		$\chi^2, (p)$	OR (95% CI)	Генотип	Частота генотипа, %		$\chi^2, (p)$	OR (95% CI)
		ОП	КГ				ОП	КГ		
VDR Bsm1 c.IVS7 G>A	<b>G</b>	0,58	0,69	<b>6,13</b> <b>(0,01)</b>	<b>0,64 (0,45-0,91)</b> <b>1,57 (1,1-2,24)</b>	<b>G/G</b>	36,4	50,3	<b>5,4</b> <b>(0,02)</b>	<b>0,56 (0,34-0,92)</b> 1,35 (0,83-2,22) 1,64 (0,85-3,17)
	<b>A</b>	0,42	0,31			G/A	43,8	36,6		
						A/A	19,8	13,1		
LCT -13910 C>T	<b>C</b>	0,62	0,73	8,00 (0,005)	<b>0,59 (0,41-0,85)</b> <b>1,7 (1,17-2,45)</b>	<b>C/C</b>	36,4	49,0	<b>9,45</b> <b>(0,002)</b>	<b>0,6 (0,36-0,98)</b> 1,1 (0,68-1,77) <b>6,7 (1,89-23,7)</b>
	<b>T</b>	0,38	0,26			C/T	51,2	49,0		
						T/T	12,5	2,1		
COL1A1 - 2046 G>T	<b>G</b>	0,84	0,90	3,9 (0,05)	0,59 (0,35-1,00) 1,69 (1,00-2,85)	<b>G/G</b>	74,4	82,8	3,32 (0,07)	0,6 (0,33-1,09) 1,46 (0,77-2,74) 2,47 (0,60-10,0)
	<b>T</b>	0,15	0,097			G/T	20,7	15,2		
						T/T	0,5	2,1		

Примечание: OR – относительный риск.

Установлено, что гомозиготный генотип GG полиморфизма VDR Bsm1 c.IVS7 G>A в 1,38 чаще встречался в контрольной группе, а генотип AA в 1,5 раза чаще присутствовал в группе женщин с остеопорозом ( $\chi^2=5,4$ ,  $p=0,02$ ).

Исходя из полученных данных, шанс развития ОП оказался выше у носителей аллели A (OR=1,57 [95%CI: (1,1-2,24)],  $p=0,01$ ) и генотипов GA+AA в случае доминантной модели наследования (таблица 13) (OR=1,77 [95%CI: (1,08-2,91)],  $p=0,02$ ) гена рецептора витамина D. Аллель G полиморфизма VDR Bsm1 c.IVS7 G>A (OR=0,64 [95%CI: (0,45-0,91)],  $p=0,01$ ) и гомозиготный генотип GG будут играть протективную роль в развитии заболевания (OR=0,56 [95%CI: (0,34-0,92)],  $p=0,02$ ).

Таблица 13 – Доминантная модель наследования гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A (тест хи-квадрат,  $df = 1$ )

Генотипы	Случаи	Контроли	$\chi^2$	p	OR	
	n = 121	n = 145			знач.	95% CI
Генотип G/G	0,364	0,503	5,23	0,02	0,56	0,34 – 0,92
Генотип G/A+A/A	0,636	0,497			1,77	1,08 – 2,91

Установлено, что гомозиготный генотип TT полиморфизма LCT -13910 C>T в 5,9 раз чаще встречался в группе больных остеопорозом, а генотип CC в 1,4 раза чаще присутствовал в контрольной группе ( $\chi^2=9,45$ ,  $p=0,002$ ). Шанс развития остеопороза выше у носителей аллели T (OR=1,7 [95%CI: (1,17-2,45)],  $p=0,005$ ) и гомозиготного генотипа TT гена LCT -13910 C>T (OR=6,7 [95%CI: (1,89-23,73)],  $p=0,002$ ). Присутствие аллели C (OR=0,59 [95%CI: (0,41-0,85)],  $p=0,005$ ) и гомозиготного генотипа CC гена LCT -13910 C>T будет снижать риск развития остеопороза (OR=0,6 [95%CI: (0,36-0,98)],  $p=0,002$ ).

Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма гена альфа-цепи коллагена 1 типа COL1A1 - 2046 G>T не показал различий частоты встречаемости в исследуемых группах. Также не было выявлено ассоциации данного полиморфизма с развитием остеопороза.

Таким образом, при сравнительном анализе частот аллелей генотипов каждого из генов между клинической и контрольной группами было выявлено, что носительство аллеля A гена рецептора витамина D VDR - Bsm1 c.IVS7 G>A в

1,5 раза будет усиливать вероятность развития остеопороза, а присутствие гомозиготного генотипа GG играет защитную роль в отношении развития заболевания. При изучении полиморфизма гена LCT 13910 C>T нами было установлено, что носительство гомозиготного генотипа TT в 6,7 раза повышает риск развития остеопороза, в то время как гомозиготный генотип CC играет протективную роль [44, 55].

### **3.7 Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов VDR Bsm1 c.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A1 2046 G>T у женщин с остеопорозом русской и бурятской популяций**

Далее сравнение полиморфизмов генов-метаболитов костной ткани проводилось между женщинами русской и бурятской национальностей. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Частота аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма у женщин с остеопорозом и контрольной группы русской и бурятской популяций

Гены	Генотипы и Аллели	Частота аллелей, P и генотипов, % (русские)		$\chi^2, p$	OR (95% CI)	Генотипы и Аллели	Частота аллелей, P и генотипов, % (буряты)		$\chi^2, p$	OR (95% CI)
		ОП	КГ				ОП	КГ		
VDR BsmI с.IVS7 G>A	G	0,53	0,62	1,99	0,71 (0,44-1,15)	G	0,63	0,74	3,48	0,6 (0,35-1,03)
	A	0,46	0,37	0,16	1,41 (0,87-2,29)	A	0,36	0,25	0,06	1,67 (0,97-2,85)
	G/G	28,4	47,1	<b>6,91</b>	<b>0,44 (0,22-0,9)</b>	G/G	46,3	53,3	<b>7,32</b>	0,75 (0,37-1,52)
	G/A	50,7	30,0	<b>0,03</b>	<b>2,4 (1,19-4,84)</b>	G/A	35,2	42,7	<b>0,03</b>	0,73 (0,35-1,5)
	A/A	20,9	22,9		0,89 (0,4-2,01)	A/A	18,5	4,0		<b>5,45 (1,42-20,9)</b>
LCT - 13910 C > T	C	0,54	0,67	<b>5,02</b>	<b>0,58 (0,39-0,94)</b>	C	0,74	0,78	0,74	0,77 (0,43-1,39)
	T	0,45	0,32	<b>0,03</b>	<b>1,73 (1,07-2,81)</b>	T	0,26	0,21	0,39	1,29 (0,72-2,33)
	C/C	21,7	37,5	<b>7,87</b>	<b>0,46 (0,22-0,98)</b>	C/C	55,8	58,7	0,8	0,89 (0,43-1,82)
	C/T	65,2	59,7	<b>0,02</b>	1,26 (0,64-2,5)	C/T	36,5	40,0	0,37	0,86 (0,42-1,79)
	T/T	13,0	28,0		<b>5,25 (1,09-25,2)</b>	T/T	7,7	1,3		6,17 (0,67- 56,8)
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,81	0,85	0,66	0,77 (0,41-1,45)	G	0,88	0,95	3,82	0,39 (0,15-1,03)
	T	0,18	0,15	0,42	1,3 (0,69-3,45)	T	0,11	0,04	0,05	2,55 (0,97-6,72)
	G/G	65,7	71,4	0,69	0,77 (0,37-1,58)	G/G	85,2	93,3	2,39	0,41 (0,13-1,33)
	G/T	31,3	27,1	0,41	1,23 (0,59-2,56)	G/T	7,4	4,0	0,12	1,92 (0,41-8,95)
	T/T	3,0	1,4		2,12 (0,19-29,9)	T/T	7,4	2,7		2,92 (0,52-16,5)

Установлено, что в группе русских женщин гомозиготный генотип GG полиморфизма VDR Bsm1 c.IVS7 G>A в 1,65 раз чаще встречался в контрольной группе, а гетерозиготный генотип GA в 1,69 раз чаще встречался в группе женщин с ОП ( $\chi^2=6,91$ ,  $p=0,03$ ). Среди бурятских женщин в группе больных остеопорозом в 4,6 раза чаще встречался гомозиготный генотип AA по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2=7,32$ ,  $p=0,03$ ).

У женщин русской национальности риск развития остеопороза был выше при носительстве генотипа GA гена рецептора витамина D VDR Bsm1 c.IVS7 G>A (OR=2,4 [95%CI: (1,19-4,84)],  $p=0,03$ ), гомозиготный генотип GG был ассоциирован со снижением риска развития остеопороза (OR=0,44 [95%CI: (0,22-0,9)],  $p=0,03$ ). У бурят риск развития остеопороза был выше при наличии генотипа AA (OR=5,45 [95%CI: (1,42-20,91)],  $p=0,03$ ).

При исследовании полиморфизма гена LCT -13910 C>T было установлено, что в группе русских женщин аллель T в 1,4 раза встречался в группе больных с остеопорозом, аллель C в 1,2 раза чаще выявлялся в контрольной группе ( $\chi^2=5,02$ ,  $p=0,03$ ). В группе женщин буряток значимых различий по распределению аллелей и генотипов между группой сравнения и клинической группой выявлено не было.

Установлено, что шанс развития ОП среди русских женщин оказался выше у носительниц аллели T (OR=1,73 [95%CI: (1,07-2,81)],  $p=0,03$ ) и генотипа TT (OR=5,25 [95%CI: (1,09-25,25)],  $p=0,02$ ) гена LCT -13910 C>T. Аллель C полиморфизма LCT -13910 C>T (OR=0,58 [95%CI: (0,36-0,94)],  $p=0,03$ ) и гомозиготный генотип CC будут играть проективную роль в развитии заболевания (OR=0,46 [95%CI: (0,22-0,98)],  $p=0,02$ ) у женщин русской национальности.

Для полиморфизма гена коллагена COL1A1 - 2046 G>T не обнаружено значимых различий встречаемости аллелей и генотипов как у русских женщин, так и у женщин буряток.

Таким образом, проведённый анализ аллелей и генотипов среди представительниц русской и бурятской популяций продемонстрировал, что носительство генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A в 2,4 раза увеличивает риск развития остеопороза у русских женщин. Носительство генотипа AA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A увеличивает риск развития остеопороза в 5,4 раз у женщин буряток. У русских женщин при носительстве гомозиготного генотипа TT гена LCT -13910 C>T риск развития остеопороза повышается в 5,2 раза, в то время как гомозиготный генотип CC играет защитную роль [49, 55].

### 3.8 Регрессионные взаимосвязи полиморфизмов VDR Bsm1 c.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A1 2046 G>T с развитием остеопоротических переломов

Для установления независимых предикторов остеопоротических переломов нами проведён регрессионный анализ, который установил, что независимым предиктором развития переломов у русских женщин является носительство рецессивного гомозиготного генотипа TT гена лактазы -13910 T>C  $\beta=0,253$   $p=0,026$ , а носительство гомозиготного доминантного генотипа CC полиморфизма –LCT -13910 T>C является протективным в отношении развития переломов  $\beta= -0,23$   $p=0,04$  (таблица 15) [49, 55].

Таблица 15 – Оценка значимости факторов, влияющих на развитие переломов по результатам многофакторного анализа

Генотипы	Русские женщины с ОП			Бурятские женщины с ОП		
	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка $\beta$	p	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка $\beta$	p
<b>VDR Bsm1 c.IVS7G&gt;A</b>						
GG	0,096	0,37	0,79	-0,382	0,21	0,1
GA	0,255	0,39	0,52	-0,408	0,21	0,08
AA	0,032	0,31	0,91	0,157	0,2	0,08

Генотипы	Русские женщины с ОП			Бурятские женщины с ОП		
	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка $\beta$	p	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка $\beta$	p
<b>LCT -13910 C&gt;T</b>						
CC	<b>-0,221</b>	0,12	<b>0,04</b>	-0,039	0,08	0,6
CT	0,204	0,24	0,08	0,039	0,08	0,6
TT	<b>0,253</b>	0,66	<b>0,02</b>	0,016	0,06	0,7
<b>COL1A1 2046 G&gt;T</b>						
GG	-0,535	0,35	0,1	0,121	0,45	0,5
GT	-0,337	0,36	0,3	0,101	0,49	0,6
TT	0,157	0,11	0,1	-0,054	0,45	0,5

#### Клинический пример 4

Пациентка Б.Т.П., 76 лет, русская, находилась на стационарном лечении в отделении кардиологии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита» с диагнозом ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II ФК ХСН II А 2 ФК. Пациентка регулярно принимала препараты: таб. Лизиноприл 10 мг, таб. Индапамид 2,5 мг, таб. Бисопролол 5 мг, таб. Аторвастатин 20 мг, таб. Ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке 100 мг. и была обследована на генетический полиморфизм. На момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на боли в тазобедренных и коленных суставах механического характера. При сборе анамнеза у пациентки были выявлены факторы риска остеопороза и переломов: перелом дистальной трети лучевой кости при минимальной травме, склонность к падениям, недостаточное потребление кальция с пищей, снижение минеральной плотности костной ткани (Т-критерий в шейке бедра -3,5 SD). Антропометрические данные на момент осмотра: рост – 157см, вес 61 кг, ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup>. При рентгеновской денситометрии поясничных позвонков Т-критерий составил -1,3 SD (остеопения), шейки бедра – -3,5 SD (остеопороз). Рассчитан риск по FRAX: MO – 22%, HF – 6,2%. При исследовании генетического полиморфизма у пациентки был

обнаружен гетерозиготный генотип GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A и гомозиготный генотип TT гена LCT -13910. Учитывая наличие перелома лучевой кости при минимальной травме, снижение T-критерия в шейке бедренной кости до -3,5 SD, высокий десятилетний риск основных остеопоротических переломов, выставлен диагноз: Постменопаузальный остеопороз тяжёлый, осложнённый переломом дистальной трети лучевой кости, снижением МПКТ в шейке бедренной кости -3,5 SD, риск по FRAX 22% для основных остеопоротических переломов и 6,2% для перелома шейки бедра. Назначено лечение: таб. Алендронат 70 мг- 1 раз в неделю, таб. карбонат кальция 1000 мг в сутки, витамин D 800 ME в сутки. В дальнейшем, рекомендовано наблюдение у ревматолога. Данный клинический пример демонстрирует, что пациентка с постменопаузальным остеопорозом тяжёлой степени и низкоэнергетическими переломами в анамнезе является носителем генотипа TT гена LCT -13910, что повышает риск развития переломов и генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A, который ассоциирован с развитием остеопороза. Генетическое исследование может позволить в доклиническом периоде выявлять группы риска развития низкоэнергетических переломов и остеопороза.

Таким образом, у женщин русской популяции носительство генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A и генотипа TT гена LCT -13910 C>T увеличивают риск развития ОП. Генотип TT гена LCT -13910 C>T является независимым предиктором развития переломов у русских женщин. У женщин бурятской популяции риск развития остеопороза повышается при носительстве генотипа AA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A. Для полиморфизма гена COL1A 2046 G>T не было выявлено различий в распределении частот аллелей и генотипов, а так же ассоциаций с развитием переломов и остеопороза, что согласуется с другими исследованиями [97].

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Остеопороз – это метаболическое заболевание костной ткани, основным клиническим проявлением которого являются низкоэнергетические переломы [71]. ОП представляет большую социальную и медицинскую значимость для общества. По данным эпидемиологических исследований остеопорозом в мире страдает более 75 миллионов человек. Инвалидизация после перенесённых остеопоротических переломов занимает третье место после сахарного диабета и ХОБЛ и составляет около 2,8 миллионов случаев в год [170]. В мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ОП и остеопоротическими переломами [129, 211].

В России остеопорозом страдают около 14 млн. людей, остеопения зарегистрирована у 20 млн. респондентов [27]. В структуре заболеваний костно-мышечной системы ОП стоит на третьем месте после первичного остеоартроза и ревматоидного артрита [7]. По стране в целом и в отдельно взятых регионах отмечается рост заболеваемости остеопорозом [6, 13, 43, 64]. Среди всех случаев переломов отмечается высокая заболеваемость переломом проксимального отдела ШБ. Женщины страдают переломами чаще, чем мужчины. К 2035 году прогнозируется рост общего количества переломов проксимального отдела бедра на 40% [76]. Рост данного показателя можно объяснить прогнозируемым увеличением продолжительности жизни в России к 2035 году по данным Росстата с 73,38 лет (2019 г.) до 77,13 лет [47]. Заболеваемость переломами дистального отдела предплечья среди населения Московской области у мужчин составляет 1520,8 на 100 000 населения и 1458,5 на 100000 населения у женщин. [33]. Остеопоротические переломы обуславливают более чем полугодовые сроки временной нетрудоспособности и значительное снижение качества жизни [16, 34, 41]. Уровень подвижности после перелома шейки бедра восстанавливается только у 40-60% пациентов, в остальных же случаях пациенты нуждаются в посторонней помощи при выполнении задач по уходу за собой (мытьё, перевязка) [141].

Помимо высокой социальной значимости, остеопороз подразумевает большие экономические затраты системы здравоохранения в различных странах [74, 211]. Лечение, реабилитация и меры социальной поддержки обходятся системам здравоохранения Европы более чем в 56 миллиардов евро ежегодно [211]. В Азии прямые затраты на лечение перелома бедра составляют порядка 9,5 миллиардов долларов в год [92]. В США ежегодные общие расходы на стационарное лечение остеопороза составляют около 5,1 млрд. долларов [119]. В России лечение перелома проксимального отдела бедренной кости обойдется в 101243 руб. на 1 человека, лечение перелома позвоночника в 51156 рублей на 1 человека [74].

Высокая распространённость остеопороза и остеопоротических переломов, увеличение инвалидизации и летальности после остеопоротических переломов шейки бедра обуславливают проведение исследований для наиболее ранней диагностики заболевания.

В настоящее исследование были включены 266 женщины постменопаузального периода, из них у 121 респондентки был диагностирован ОП, 145 женщин составили контрольную группу. Среди женщин с ОП 67 были представительницами русской популяции и 54 бурятской популяции. Включение в исследование лиц женского пола обусловлено тем, что женщины обладают меньшими размерами костей и общей костной массы, в связи с гормональными особенностями, и более подвержены развитию ОП [212].

Медиана возраста у женщин с остеопорозом русской и бурятской национальностей не различалась и составила 63,5 года. В нашем исследовании значимый фактор риска ОП, возраст старше 65 лет, достоверно чаще встречался у женщин русских женщин – 31,3% случаев, по сравнению с женщинами бурятками – 18,5% ( $p=0,0001$ ) [15, 23]. Известно, что ОП является возраст-ассоциированным заболеванием. Возраст старше 65 лет является одним из основных факторов риска ОП, который включен в модель FRAX [46, 160, 193, 212]. Возраст 50 лет и старше является независимым предиктором снижения МПКТ и значительно увеличивает риск переломов. В связи с этим, у пожилых людей отмечается повышенный риск

переломов по сравнению с лицами молодого возраста [143, 179, 186]. Ряд исследования показал, что пожилой возраст ассоциирован с развитием переломов позвонков [194, 239]. Отмечается, что средний возраст пациенток с тяжёлыми низкоэнергетическими переломами в анамнезе выше по сравнению с женщинами, которые переносили нетяжёлые переломы [152]. Среди женщин, проживающих на территории республики Бурятия, было выявлено, что возраст женщин с остеопоротическими переломами в анамнезе был выше по сравнению с женщинами без переломов [10].

У пациенток с остеопорозом русской и бурятской национальностей имелись клинические проявления в виде низкоэнергетических переломов. Нами было выявлено, что среди женщин русской национальности чаще встречались переломы шейки бедренной кости в 7,4% случаев, по сравнению с женщинами бурятской национальности. По другим локализациям переломов достоверных различий выявлено не было [23, 204, 206]. Полученные нами результаты согласуются с данными популяционного исследования, согласно которому на территории Российской Федерации отмечается высокая заболеваемость переломом проксимального отдела бедренной кости и среди женщин составляет 794 случая на 100000 населения [76]. По данным другого исследования, проведённого на территории республики Бурятия, было установлено, что буряты страдают остеопоротическими переломами в 2 раза чаще, чем русские: 648,8 случая и 323,6 случая на 100000 населения соответственно. Независимо от национальности, первое место по локализации занимали переломы дистального отдела предплечья, второе место - переломы дистального отдела голени, а переломы проксимального отдела бедра были самыми редкими [11].

Среди исследуемых женщин с остеопорозом был проведён анализ факторов риска. В нашем исследовании у русских женщин достоверно чаще встречался такой фактор риска, как склонность к падениям, по сравнению с женщинами бурятской национальности – 34,3 % и 14,8 % соответственно ( $p=0,018$ ) [23, 68, 69]. Склонность к падениям определялась с помощью теста «встань и иди»: пациент усаживался на стул стандартной высоты, затем пациенту необходимо

было встать со стула, пройти 3 метра вперед, развернуться назад, подойти к стулу и сесть. Время выполнения теста более 10 секунд свидетельствовало о высоком риске падений. Установлено, что время выполнения теста «Встань и иди» свыше 12 секунд связано с повышенным 10-летним риском остеопоротических переломов 2,39 [1,80–3,18] и переломов шейки бедра 2,96 [1,62–5,40] [232].

Склонность к падениям не входит в модель FRAX, однако является одним из значимых факторов риска остеопоротических переломов. По данным популяционного канадского многоцентрового исследования остеопороза CaMos было установлено, что падения являются независимым предиктором переломов: 2 и более падений увеличивают риск переломов в 1,9 раза, одно падение – в 1,5 раза [192]. По данным другого исследования так же было установлено, что недавние падения связаны с повышенным риском переломов невертебральных локализаций ( $p < 0,001$ ). Кроме того, недавние падения также косвенно влияли на риск переломов, снижая физическую работоспособность и/или способствуя ухудшению общего состояния здоровья [132]. Предшествующие падения повышают риск развития низкоэнергетических переломов в будущем, независимо от показателей МПКТ. Это обусловлено развитием у пожилых людей синдрома старческой астении, основными проявлениями которого являются снижение мышечной силы и нарушение контроля баланса тела. Люди с синдромом старческой астении склонны к частым падениям [132, 210, 222]. Полученные нами результаты согласуются с данными международных исследований [23, 68, 69].

Снижение клиренса креатинина также не входит модель FRAX, однако, вносит весомый вклад в развитие остеопоротических переломов и ОП. Нами было установлено, что снижение клиренса креатинина достоверно чаще встречалось среди женщин русской национальности с ОП по сравнению с женщинами бурятской национальности и составило 8,9% ( $p = 0,01$ ) [23]. В исследовании Dukas L. (2010 г.) и соавторов было выявлено, что снижение клиренса креатинина менее 65 мл/мин достоверно связано со значительно более высоким риском падений (47,7% против 36,2%,  $P = 0,0008$ ) и связанных с падением переломов (33,1% против 22,9%,  $P = 0,0003$ ) по сравнению с клиренсом креатинина  $\geq 65$  мл / мин

[136]. В другом следовании было показано, что лёгкая почечная дисфункция у женщин в перименопаузе является предиктором низкой минеральной плотности костной ткани ( $<78$  против  $\geq 78$  мл/мин, AOR = 1,48, 95% ДИ = 1,15–1,90) [102]. По данным продольного исследования старения Амстердам было установлено, что раннее снижение функции почек (РСКФ  $< 60$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ) связано с повышенным риском переломов невертебральных локализаций [103]. В нашем исследовании так же данный фактор риска присутствовал у русских женщин с ОП [23].

Нами было изучено потребление кальция с продуктами питания среди исследуемых женщин. Установлено, что у женщин русской национальности суточное поступление кальция с продуктами питания было меньше по сравнению с женщинами бурятской национальности и составило 427 [400; 574] мг и 526 [428; 618] мг ( $p=0,02$ ) соответственно [23, 68, 204]. Различия могут быть обусловлены особенностями питания бурят, проживанием в сельской местности и развитым подсобным хозяйством. Рацион питания жителя сельской местности богат молочными и мясными продуктами. Полученные нами результаты перекликаются с исследованием, проведенным в рамках программы «Остеоскрининг Россия». Согласно данному исследованию у женщин выявлено недостаточное потребление кальция  $683 \pm 231$  мг ( $p < 0,01$ ). При этом у большинства респонденток потребление кальция с продуктами питания составило 50% и менее от суточной нормы [37]. Известно, что недостаточное потребление кальция с продуктами питания ведет к снижению минеральной плотности костной ткани и развитию низкоэнергетических переломов [43, 70]. Ежедневное употребление в пищу молока и молочных продуктов приводит к увеличению МПКТ и обуславливает более низкую распространенность ОП [120, 186].

Нами исследована МПКТ в поясничных позвонках и шейке бедренной кости методом двуэнергетической денситометрии. Установлено, что значение Т-критерия в шейке бедренной кости не различалось между женщинами русской и бурятской национальностей с остеопорозом и составило  $-1,8 \text{ SD}$  ( $p=0,01$ ). Показатели Т-критерия в поясничном отделе позвоночника у женщин бурятской

национальности показали более низкие результаты по сравнению с русскими женщинами  $-1,65$   $[-2,4; -1,05]$  и  $-1,3$   $[-2,25; -0,6]$  соответственно, однако не достигли статистической значимости ( $p=0,16$ ) [23].

Оценка минеральной плотности костной ткани является одним из ключевых факторов в диагностике остеопороза. Показатель МПКТ в шейке бедренной кости входит в модель FRAX. Снижение МПКТ увеличивает риск развития переломов [143, 147, 200]. Батудаева Т.И. и соавторы установили, что у женщин русской и бурятской национальностей, которые ранее переносили переломы, показатели минеральной плотности костной ткани были значительно ниже, чем у женщин контрольной группы. Оценка МПКТ не выявила различий в показателях среди женщин разной этнической принадлежности [10]. В нашем исследовании также не было выявлено статистически значимых различий в показателях МПКТ в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника между женщинами русской и бурятской национальностей [23, 64, 206].

Для установления взаимосвязи между МПКТ и факторами риска нами был проведен корреляционный анализ. В группе женщин русской национальности были выявлены корреляционные взаимосвязи между минеральной плотностью костной ткани в позвоночнике и курением ( $r=-0,46$ ,  $p=0,02$ ), семейным анамнезом перелома ШБ ( $r=0,65$   $p=0,02$ ); между МПКТ в шейке бедренной кости и склонностью к падениям ( $r=-0,31$ ,  $p=0,04$ ) [23, 64]. Согласно проведенным ранее исследованиям установлено, что курение ассоциировано с более низкими показателями МПКТ и высокой скоростью потери костной массы в шейке бедренной кости: до 38,3% между пиковым возрастом и 80 годами ( $p<0,05$ ) [140]. По данным другого исследования взаимосвязи между снижением МПКТ и курением при первичном остеопорозе у мужчин обнаружено не было [26]. Ученые из Германии выявили корреляционную взаимосвязь между риском падений и МПКТ в шейке бедренной кости ( $-0,044$ , 95% ДИ  $-0,065--0,023$ ,  $p \leq 0,001$ ) [178]. Низкая общая МПКТ тазобедренного сустава является значимым предиктором последующих падений (ОШ = 3,3) [208].

Известно, что наследственный фактор оказывает значительное влияние на МПКТ, особенно в шейке бедренной кости. Отечественные ученые подтвердили взаимосвязь между переломом бедра у родственников первой линии родства и снижением МПКТ в шейке бедренной кости с последующим развитием переломов [14]. Нами была выявлена корреляционная взаимосвязь между МПКТ в шейке бедренной кости и риском падений [23, 64]. По данным вышеперечисленных исследований была установлена взаимосвязь МПКТ в шейке бедренной кости с курением и семейным анамнезом остеопороза, в то время как в нашем исследовании, приведенные выше факторы риска коррелировали с МПКТ в поясничном отделе позвоночника [23]. Среди женщин бурятской национальности с остеопорозом не было установлено корреляционной связи МПКТ ни с одним из факторов риска [23].

Всем пациенткам был рассчитан абсолютный 10-летний риск основных остеопоротических переломов и абсолютный 10-летний риск перелома шейки бедренной кости с помощью on-line калькулятора FRAX. Наличие высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов по FRAX является одним из основных диагностических критериев ОП [71]. Нами было выявлено, что риск перелома шейки бедренной кости у женщин русской национальности был достоверно выше по сравнению с женщинами бурятской национальности и составил 3,4 [1,5; 5,3] против 1,6 [1,2; 2,7] ( $p=0,002$ ) соответственно [23].

Далее нами были изучены корреляционные взаимосвязи между риском остеопоротических переломов и факторами риска остеопороза, которые не входят в модель FRAX. Установлено, что у женщин бурятской национальности абсолютный МО взаимосвязан с низкой физической активностью ( $r=-0,45$   $p=0,007$ ), ранней менопаузой ( $r=0,6$   $p=0,004$ ) и дефицитом витамина D ( $r=-0,44$   $p=0,01$ ); HF взаимосвязан с индексом массы тела менее  $20 \text{ кг/м}^2$  ( $r=0,52$   $p=0,04$ ). У русских женщин МО был взаимосвязан со склонностью к падениям ( $r=0,46$   $p=0,01$ ) [23]. Известно, что склонность к падениям и низкая физическая активность увеличивают риск всех остеопоротических переломов, в том числе

перелома шейки бедренной кости [132, 192, 209]. Предшествующие падения в 6 раз повышают риск последующих остеопоротических переломов в течение 12 месяцев (OR, 6,67 [95% ДИ, 6,03–7,37]) [191]. В исследовании Barron RL и соавторов (2020 г.) было установлено, что низкая физическая активность была одним из самых сильных прямых прогностических факторов остеопоротических переломов ( $p < 0.001$ ) [132]. Рядом исследований показана роль ИМТ менее 20 кг/м<sup>2</sup> в развитии перелома шейки бедра. У женщин с ИМТ 15 кг/м<sup>2</sup> риск перелома шейки бедренной кости практически в 3 раза выше по сравнению с женщинами с ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup>, (OR 2,9; 95% ДИ 2,6-3,3) [85]. Идентичные результаты были показаны в работе корейских ученых: недостаточный вес был связан со значительно более высоким риском перелома шейки бедренной кости (OR=2,8, 95% ДИ=2,2–3,6;  $p < 0,01$ ) [128]. По данным многочисленных исследований установлено, что дефицит витамина D повышает риск основных остеопоротических переломов и риск перелома ШБ [81, 224, 229, 240]. Частота переломов шейки бедренной кости у пожилых шведских женщин с низким уровнем 25(OH)D была выше по сравнению с женщинами с нормальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и составила 22,2% (низкий) против 6,6% (высокий)  $p=0,003$  [240]. Низкий уровень 25(OH) D в сыворотке крови достоверно связан с риском основных остеопоротических переломов (OR 1,25, 95% ДИ 1,06-1,43) и переломов бедра (OR 1,48, 95% ДИ 1,29-1,68) [224]. В настоящее время показано, что ранняя менопауза увеличивает риск развития переломов [223]. Полученные нами результаты согласуются с данными вышеперечисленных исследований [23]. Однако, в доступной литературе нет публикаций исследований относительно сравнения взаимосвязи факторов риска и остеопоротических переломов между женщинами русской и бурятской национальностей.

Таким образом, можно говорить о различиях в частоте встречаемости факторов риска, остеопоротических переломов, показателях риска перелома шейки бедра по FRAX между женщинами русской и бурятской популяций, проживающих на территории Забайкальского края.

Наряду с факторами риска ОП представляется интересным изучение концентрации маркеров резорбции костной ткани и 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с ОП, проживающих на территории Забайкальского края.

Исследование уровня маркеров костной резорбции пиридинолина и С-концевого телопептида коллагена I типа проводилось среди 80 участниц исследования. При анализе содержания маркеров костной резорбции в сыворотке крови в исследуемых группах было выявлено, что концентрация пиридинолина не различалась между группами; уровень С-концевого телопептида коллагена I типа был выше у женщин с ОП по сравнению с контрольной группой 0,5 [0,4; 0,8] и 0,3 [0,2; 0,4] соответственно ( $p=0,003$ ). Анализ маркеров костной резорбции с учетом этнической принадлежности показал, что уровень serum PYD сыворотки крови у русских женщин с остеопорозом был выше по сравнению с женщинами бурятской национальности и составил 2,2 [1,6; 2,7] ммоль/л против 1,9 [1,6; 2,3] ммоль/л соответственно ( $p=0,03$ ) [32, 49].

Пиридинолин и С-концевой телопептид коллагена I типа образуются при распаде костной ткани и являются специфическими маркерами костной резорбции. [59, 95, 114, 115, 184, 215]. Повышенная концентрация  $\beta$ -CrossLaps отражает процессы нарушения микроархитектоники костной ткани: уменьшение толщины коры и повышение пористости костной ткани, уменьшение общей объемной МПКТ, увеличение медуллярной площади поперечного сечения [116].

Рядом исследований подтверждена взаимосвязь между концентрацией  $\beta$ -CrossLaps и минеральной плотностью костной ткани [31, 115]. По результатам исследования Э.А.Майлян и соавторов (2018 г.) было установлено, что у пациентов с ОП и остеопенией уровень  $\beta$ -CrossLaps был выше по сравнению с контрольной группой 0,628 [0,481; 0,738] нг/мл и 0,584 [0,442; 0,707] нг/мл соответственно ( $p<0,05$ ). Кроме того, были выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между  $\beta$ -CrossLaps и МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости  $r_s=-0,216$  и  $r_s=-0,342$  соответственно ( $p<0,05$ ) [31]. Повышенная концентрация пиридинолина отражает снижение МПКТ при воздействии на организм свинца и при наличии таких заболеваний, как

ревматоидный артрит, гонартроз и ХОБЛ [151, 157, 169, 215]. Установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом, каждое повышение уровня serum PУD на 1 нмоль/л отражает усиление степени разрушения суставных поверхностей на 6% от исходного уровня по результатам рентгенограмм ( $\beta = 1,06$ ,  $p = 0,001$ ) [216]. При первичном остеоартрозе коленных суставов повышенная концентрация serum PУD свидетельствует о прогрессировании субхондрального ремоделирования кости [157]. Мониторинг концентрации пиридинолина и С-концевого телопептида коллагена I типа широко используется для оценки эффективности антирезорбтивной терапии. В настоящее время показано, что концентрация serum PУD и  $\beta$ -cross lapps снижается на фоне лечения антиостеопоротическими препаратами [4, 89, 111, 203]. Полученные нами результаты согласуются с проведенными ранее международными исследованиями: у женщин с остеопорозом уровень С-концевого телопептида коллагена I типа был выше по сравнению с женщинами без ОП [32, 49].

Для установления возможных взаимосвязей между маркерами костной резорбции, факторами риска и переломами нами был выполнен корреляционный и регрессионный анализы.

Выявлены положительно направленные корреляционные взаимосвязи умеренной силы между концентрацией С-концевого телопептида коллагена I типа и частыми падениями, а так же с ИМТ менее 20 кг/см<sup>2</sup> в группе женщин русской национальности с ОП. Среди женщин бурятской национальности с ОП нами была обнаружена прямая сильная связь между уровнем пиридинолина и курением. Обратная корреляционная связь умеренной силы была выявлена между уровнем пиридинолина и ранней менопаузой. Уровень С-концевого телопептида коллагена I типа был положительно взаимосвязан с HF в группе русских женщин и абсолютным десятилетним риском всех остеопоротических переломов в группе бурят [32, 49, 67].

При выполнении регрессионного анализа выявлено, что повышение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа является независимым предиктором переломов у русских женщин ( $\beta=0,678$   $p=0,04$ ). Независимыми

предикторами переломов в группе женщин бурятской национальности явилось повышение уровня пиридинолина ( $\beta = -0,38$   $p=0,04$ ) и С-концевого телопептида коллагена I типа ( $\beta=0,671$   $p=0,01$ ) в сыворотке крови [32, 49,67].

По данным метаанализа 6 проспективных исследований показано, что имеется значительная связь между  $\beta$ -cross lapps и риском любых остеопоротических переломов (OR = 1,18, 95 % ДИ 1,05-1,34) а также, с риском перелома ШБ (OR 1,23, 95 % ДИ 1,04-1,47) [166]. В настоящее время установлено, что высокая концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа является независимым фактором риска перелома ШБ у женщин в постменопаузе (ОШ= 4,884, 95%ДИ = 2,419-9,861,  $P<0,001$ ) [213]. В нашем исследовании так же было выявлено, что повышенная концентрация  $\beta$ -cross lapps является независимым фактором риска развития остеопоротических переломов у женщин русской и бурятской популяций, проживающих на территории Забайкальского края [32, 49]. В изученной литературе мы не обнаружили исследований, где изучалась взаимосвязь между концентрацией пиридинолина и переломов. В то время как нами установлено, что повышенный уровень пиридинолина в сыворотке крови выступает в роли независимой детерминанты остеопоротических переломов у женщин бурятской национальности [32, 49].

Нами также была исследована концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у женщин русской и бурятской национальностей. Уровень 25(OH)D у женщин с ОП был ниже по сравнению с контрольной группой и составил 35,2 [22,8; 44,0] и 42,8 [21,2; 75,2] нг/мл соответственно  $p=0,01$ . Анализ концентрации 25(OH)D с учетом этнической принадлежности не показал различий в содержании 25(OH)D в сыворотке крови женщин русской и бурятской популяций [32, 49].

Согласно результатам исследований, проведённых в различных субъектах Российской Федерации, было выявлено, что на территории нашей страны достаточно часто выявляется дефицит и недостаток 25(OH)D [3, 50, 65, 66,]. Так, у жителей Санкт Петербурга средний уровень 25(OH)D составил  $54,8 \pm 0,7$  нМоль/л, что соответствует состоянию недостаточности витамина D согласно классификации Российской ассоциации эндокринологов от 50 до 75 нмоль/л (20

до 30 нг/мл). Дефицит витамина D встречался у 484 (47,9%), недостаточность у 346 человек (34,2%) [24, 50]. В ближайшем к нам регионе - Иркутской области недостаточность витамина D была выявлена у 9060 человек (58,4%), дефицит – у 3047 человек (19,6%). Средняя концентрация уровня 25(OH) D в сыворотке крови у обследованных жителей Иркутской области составила 20,1 [5,7; 53,3] нг/мл. [65]. По данным исследований установлено, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом регистрируется снижение уровня 25(OH)D по сравнению со здоровыми женщинами [18, 57, 58].

Для установления возможных взаимосвязей между 25(OH)D, минеральной плотностью костной ткани, факторами риска ОП и переломов нами был проведен корреляционный анализ. У женщин русской национальности с ОП была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь 25(OH)D с семейным анамнезом ОП  $R = 0,46$ ,  $p=0,03$  и показателями МПКТ в поясничном отделе позвоночника  $R = 0,68$ ,  $p=0,02$ . У пациенток бурятской национальности уровень 25(OH)D был взаимосвязан с низкой физической активностью  $R = 0,47$ ,  $p=0,0017$  [32, 49].

Согласно данным исследования, проведённого в Верхнем Египте, было выявлено, что у женщин с гиповитаминозом 25(OH)D отмечается снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника Т-критерий  $\leq -2,5$  SD L2 ( $P = 0,021$ ), L3 ( $P=0,031$ ), L4 ( $P=0,012$ ) [164]. По данным другого исследования было установлено, что МПКТ в поясничном отделе позвоночника коррелирует с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови ( $R=0,302$ ,  $p=0,046$ ). Нормальный уровень 25(OH)D сыворотки крови обладал защитным действием на минеральную плотность кости позвоночника (ОШ = 0,92, 95% ДИ: 0,86– 0,99;  $p = 0,025$ ) [171].

Восполнение потребности организма витамином D с помощью лекарственных препаратов приводит к значительному повышению общей МПКТ, в том числе и в поясничных позвонках (SMD=0,233; 95% ДИ 0,073–0,392;  $p < 0,001$ ) [137]. По результатам Корейского национального исследования здоровья и питания было выявлено, что у пациентов с остеопорозом, которые имели физическую нагрузку высокой интенсивности и нормальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови, отмечается низкий риск снижения МПКТ (OR 0,40; [95% CI:

(0,28-0,57]). У пациентов с ОП, низкой физической активностью и низким уровнем витамина D отмечался самый высокий риск снижения МПКТ (OR 0,76; [95%CI: (0,53-1,07)] [161]. Полученные нами данные согласуются с результатами международных исследований. Нами установлена взаимосвязь концентрации 25(OH)D в сыворотке крови с семейным анамнезом перелома ШБ и низкой физической активностью. Однако, в исследуемых источниках литературы, мы не обнаружили информации относительно взаимосвязей 25(OH)D и факторов риска ОП у женщин бурятской национальности [32, 49].

Таким образом, исследование биохимических маркеров метаболизма костной ткани является существенным дополнением в диагностике остеопороза и остеопоротических переломов.

ОП является мультифакторным заболеванием, в развитии которого большую роль играют генетические факторы. В нашем исследовании проводилось изучение ассоциации гена рецептора витамина D, гена лактазы и гена рецептора  $\alpha$ -1 цепи коллагена I типа с развитием ОП и переломов у 266 женщин русской и бурятской популяций, проживающих на территории Забайкальского края.

При сравнении частот аллелей и генотипов гена рецептора витамина D VDR было выявлено, что у пациенток с остеопорозом чаще встречался генотип AA, а контрольной группе чаще выявлялся генотип GG полиморфизма BsmI 283 G>A ( $\chi^2=5,4$ ,  $p=0,02$ ) [49, 55, 231]. В исследовании Майлян Э.А. (2017 г.) были получены обратные результаты: генотип GG чаще регистрировался среди женщин с ОП на уровне поясничных позвонков L1-L4, по сравнению с контрольной группой (OR=1,78; [95% CI: 1,18-2,68];  $p=0,009$ ) [29].

В ходе исследования нами было установлено, что у русских женщин генотип GA полиморфизма BsmI 283 G>A гена рецептора витамина D в 2,4 раза увеличивает риск развития остеопороза, а гомозиготный генотип GG играет протективную роль (OR=0,44 [95%CI: (0,22-0,9)],  $p=0,03$ ). У женщин бурятской национальности риск развития остеопороза в 5,45 раз выше при носительстве генотипа AA полиморфизма BsmI 283 G>A гена VDR (OR=5,45 [95%CI: (1,42-

20,91)],  $p=0,03$ ) [49, 55, 189, 231]. Проведённый анализ международных публикаций выявил, что у белорусских женщин гомозиготный генотип GG полиморфизма VDR BsmI в 2 раза повышает риск развития остеопороза по сравнению с генотипом AA (OR = 2,1 [95 % CI: 1,0–4,4],  $p = 0,02$ ). У носительниц аллеля A полиморфизма BsmI отмечалось снижение риска развития остеопороза [5]. В популяции тайских женщин не было выявлено ассоциации генотипов AA и GA полиморфизма Bsm I с развитием остеопороза (OR=0,31 [95 % CI: 0,01–2,98],  $p=0,26$ ) и (OR=0,95 [95 % CI: 0,46–1,92],  $p=0,89$ ) соответственно [237]. Проводимые мета-анализы демонстрируют противоречивые результаты относительно влияния полиморфизма Bsm I на развитие ОП в различных популяциях. По данным Lijuan Fu и соавторов (2020 г.) полиморфизм BsmI 283 G>A играет роль в развитии ОП среди кавказской популяции, среди азиатов данная ассоциация не прослеживалась [86]. В другом мета-анализе не было установлено влияния полиморфизма BsmI 283 G>A на развитие остеопороза как среди европеоидов, так и среди азиатов [243]. Согласно мета-анализу 2022 г. было установлено, что полиморфизм BsmI 283 G>A влияет на развитие остеопороза как у европеоидов, так и у азиатов [107]. Таким образом, проанализированные международные исследования выявили, что полиморфизм BsmI 283 G>A гена VDR оказывает различное влияние на развитие остеопороза среди женщин различных популяций и территориальной принадлежности. В нашем исследовании были выявлены ассоциации полиморфизма BsmI 283 G>A гена рецептора витамина D с развитием ОП среди женщин русской и бурятской национальностей, проживающих на территории Забайкальского края [49, 55, 189, 231].

При исследовании частот аллелей и генотипов полиморфизма LCT -13910 C>T нами было выявлено, что в группе женщин с остеопорозом в 5,9 раз чаще встречался гомозиготный генотип TT полиморфизма LCT -13910, в то время как в контрольной группе чаще выявлялся генотип CC ( $\chi^2=9,45$ ,  $p=0,002$ ) [49, 55]. Анализ распределения аллелей и генотипов с учетом этнической принадлежности показал, что среди русских женщин с остеопорозом в 1,4 раза чаще встречался

аллель Т гена LCT -13910 C>T, а в контрольной группе - аллель С ( $\chi^2=5,02$ ,  $p=0,03$ ) [44]. В группе женщин буряток не было выявлено различий в распределении аллелей и генотипов между пациентками с остеопорозом и контрольной группой [55].

Полиморфизм гена LCT 13910 C>T отвечает за развитие у человека во взрослом состоянии лактазной недостаточности. Установлено, что носители гомозиготного генотипа СС полиморфизма гена LCT 13910 C>T не способны к усвоению лактозы [126], у носителей аллеля Т гена LCT 13910 C>T отмечается персистенция фермента лактазы [135, 226]. Невозможность усвоения молочных продуктов богатых кальцием обуславливает недостаточное поступление кальция в костную ткань и, как следствие, МПКТ. Исследование различных этнических групп, проживающих на территории Канады, показало, что непереносимость лактозы обнаруживается примерно у 32% европеоидов, 99% жителей Восточной Азии и 74% жителей Южной Азии при наличии генотипа СС полиморфизма LCT 13910 C>T [90]. Среди израильтян также высока распространенность генотипа СС LCT 13910 C>T [154]. Однако среди представителей различных этнических групп можно встретить мутацию персистенции лактазы [163, 174]. Обмен С на Т в положении -13,910 на гене LCT является наиболее распространенным среди европейцев. Причина сохранения мутантной аллели и способности переваривать лактозу в настоящее время всё ещё остается спорной. Одними из причин ученые считают адаптацию к поселениям, одомашнивание крупного рогатого скота, потребление молока и других молочных продуктов [156, 163, 172].

Нами был проведён анализ возможной ассоциации полиморфизма -13910 C>T гена LCT с развитием ОП. Установлено, что у женщин русской национальности риск развития остеопороза был выше при носительстве аллели Т (OR=1,73 [95%CI: (1,07-2,81)],  $p=0,03$ ) и генотипа ТТ (OR=5,25 [95%CI: (1,09-25,25)],  $p=0,02$ ) гена LCT -13910 C>T. У гомозиготного генотипа СС была выявлена защитная роль в отношении развития остеопороза (OR=0,46 [95%CI: (0,22-0,98)],  $p=0,02$ ) [49, 55]. Кроме того было выявлено, что у русских женщин, проживающих на территории Забайкальского края, носительство рецессивного

гомозиготного генотипа ТТ гена лактазы -13910 Т>С является независимым предиктором развития остеопоротических переломов ( $\beta=0,253$   $p=0,026$ ), а носительство генотипа СС полиморфизма -LCT -13910 Т>С обладает защитной ролью в отношении развития переломов ( $\beta= - 0,23$   $p=0,04$ ) [49, 55].

Согласно данным международных исследований было выявлено, что у лиц с тяжёлым ОП выявляется гомозиготный генотип СС гена LCT 13910 С/Т [97]. Wu Y и соавторы (2017 г) выявили, что генотип С/Т полиморфизма LCT -13910 может снижать риск переломов любой локализации (для ТТ по сравнению с ТС+СС, OR = 0,813, 95% CI = 0,704-0,938,  $p = 0,005$ ; для аллеля Т по сравнению с аллелем С, OR = 0,885), 95% ДИ = 0,792-0,989,  $P = 0,032$ ) [100]. Другие исследования не показали влияния исследуемого полиморфизма на МПКТ и риск переломов [101, 159, 173]. Полученные нами данные отличаются от результатов проведённых ранее международных исследований, что может быть обусловлено территориальными особенностями и различием этнических групп.

При изучении распределения аллелей и генотипов полиморфизма - 2046 G>T COL1A1 нами не было выявлено ассоциации данного полиморфизма с развитием остеопороза и переломов [49, 55]. Полученные нами результаты перекликаются с некоторыми международными исследованиями. Marozik P и соавторы (2013 г.) не выявили взаимосвязи полиморфизма 2046 G>T COL1A1 с развитием ОП среди белорусских женщин [97].

Таким образом, в нашем исследовании впервые была установлена взаимосвязь между полиморфизмом 13910 С>Т гена LCT и развитием остеопоротических переломов и ОП у женщин русской популяции, проживающих на территории Забайкальского края. Выявлена взаимосвязь полиморфизма BsmI 283 G>A гена VDR с развитием ОП среди женщин русской и бурятской популяций.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин русской популяции высокий риск падений и снижение клиренса креатинина встречались с большей частотой по сравнению с женщинами-бурятками. У русских женщин, чаще чем у буряток регистрировались переломы шейки бедренной кости; риск перелома шейки бедра по системе FRAX в группе русских был выше. Суточное потребление кальция с продуктами питания у бурят выше по сравнению с русскими.

2. Концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа в группе русских женщин с остеопорозом взаимосвязана с падениями, частотой дефицита массы тела и риском перелома шейки бедра. В группе женщин бурятской популяции уровень С-концевого телопептида коллагена I типа взаимосвязан с высоким риском основных остеопоротических переломов; уровень пиридинолина с курением, а уровень 25(OH)D с низкой физической активностью. У женщин с остеопорозом, независимо от этнической принадлежности, зарегистрировано увеличение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа и снижение уровня 25(OH)D в сыворотке крови, по сравнению с контрольной группой.

3. В группе русских женщин установлена обратная корреляционная взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани в шейке бедра и склонностью к падениям; прямая взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани в позвоночнике и семейным анамнезом перелома шейки бедра, и обратная взаимосвязь с курением. Выявлена обратная взаимосвязь абсолютного риска основных остеопоротических переломов с низкой физической активностью и дефицитом витамина D, а также, прямая взаимосвязь с ранней менопаузой; абсолютного риска перелома шейки бедренной кости и индекса массы тела менее 20 кг/м<sup>2</sup> - в группе женщин-буряток с остеопорозом. Установлена прямая взаимосвязь между абсолютным риском основных остеопоротических переломов и склонностью к падениям среди русских женщин с остеопорозом.

4. Носительство генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A в 2,4 раза

увеличивает риск развития остеопороза у русских женщин. Носительство генотипа AA гена гена VDR Bsm1 с.IVS7G>A увеличивает риск развития остеопороза в 5,4 раза у женщин бурятской популяции. Носительство гомозиготного генотипа TT гена LCT 13910 C>T связано с развитием ОП среди женщин русской популяции, в то время как присутствие гомозиготного рецессивного генотипа CC носит протективный характер.

5. Независимыми предикторами развития переломов у русских женщин является носительство рецессивного гомозиготного генотипа TT гена лактазы LCT-13910 C>T, низкое суточное потребление кальция с пищей и повышение сывороточной концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа. Носительство гомозиготного доминантного аллеля CC полиморфизма является протективным в отношении развития переломов у русских женщин. У женщин бурятской популяции прогностическими факторами переломов являются повышение уровня пиридинолина и С-концевого телопептида коллагена I типа в сыворотке крови.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам старше 50 лет русской и бурятской популяций, проживающих на территории Забайкальского края, рекомендуется своевременно проводить оценку факторов риска остеопороза, расчет абсолютного 10-летнего риска переломов по системе FRAX, определение концентрации в крови маркеров костной резорбции и 25-гидроксивитамина D, расчет суточного потребления кальция с продуктами питания, а также, анализ генетического полиморфизма генов-метаболитов костной ткани.
2. При выявлении у женщин русской популяции высокого уровня С-концевого телопептида коллагена I типа, генотипа TT гена лактазы LCT 13910 C>T и генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A, а у женщин бурятской популяции в сыворотке крови С-концевого телопептида коллагена I типа и пиридинолина, генотипа AA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A, следует отнести таких женщин в группу высокого риска по развитию низкоэнергетических переломов и направить к ревматологу независимо от результатов оценки риска по системе FRAX.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

В целях разработки персонифицированной тактики обследования, терапии и профилактики остеопороза и остеопоротических переломов планируется продолжить изучение генетических полиморфизмов и маркеров метаболизма костной ткани с учетом показателей минеральной плотности костной ткани и локализации низкоэнергетических переломов у женщин, проживающих на территории Забайкальского края с учётом этно-культуральных особенностей региона.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИМТ	- индекс массы тела
МПКТ	- минеральная плотность костной ткани
ОП	- остеопороз
ОР (OR)	- относительный риск
ОШ	- отношение шансов
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь лёгких
25(OH)D	- 25-гидроксивитамин D
β-cross Lapps	- C-концевой телопептид коллагена I типа
COL1A1 2046 G>T	- ген альфа 1 цепи коллагена I типа
DXA	- двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, денситометрия
HF (hip fracture)	- абсолютный 10-летний риск перелома шейки бедренной кости
LCT -13910 T>C	- ген лактазы
MO (major osteoporotic)	- абсолютный 10-летний риск основных остеопоротических переломов
Serum PYD	- пиридинолин сыворотки крови
VDR Bsm1 c.IVS7 G>A	- ген рецептора витамина D

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аманалиева Ж.К. Тенденции распространенности остеопоротических переломов на фоне сенильного остеопороза среди жителей г. Бишкек / Ж.К. Аманалиева // Медицина Кыргызстана. – 2014. – № 2-1. – С. 75-78.
2. Аманалиева Ж.К. Факторы риска развития сенильного остеопороза и переломов костей // Наука и новые технологии. – 2014. – № 3. – С. 118-121.
3. Анализ уровня витамина D в сыворотке крови пациентов в Ростовской области / О.В. Агуреева, Т. Жабрева, Е.А. Скворцова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 19 (2). – С. 47-47.
4. Ассоциации полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR с отдельными показателями сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза / А.Г. Адунц, Н.А. Резниченко, В.В. Симрок [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – № 3 (23). – С. 6-13.
5. Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе / Е.В. Руденко, Э.В. Руденко, О.Ю. Самоховец [и др.] // Вестник национальной академии наук Белоруссии. – 2019. – № 16 (2). – С. 192-201.
6. Балабанова Р.М. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013-2017 гг. / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина. – DOI 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17 // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 11-17.
7. Балабанова Р.М. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес. – DOI 10.14412/1995-4484-2014-5-7 // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 1. – С. 5-7.
8. Бардымова Т.П. Клиническая характеристика острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом Бурятской популяции / Т.П. Бардымова, С.С. Цыреторова, О.С. Донирова. – DOI 10.14341/Conf22-25.09.21-92 //

Инновационные технологии в эндокринологии : сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, г. Москва, 22-25 сентября 2021 г. – Москва : Печатных Дел Мастер, 2021. – 92 с. – ISBN 978-5-6043776-6-6.

9. Батудаева Т.И. Витамин D как фактор риска остеопороза у населения Республики Бурятия / Т.И. Батудаева, Д.З. Санжиева. – DOI 10.18101/2306-1995-2019-2-10-17 // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2019. – № 2. – С. 10-17.

10. Батудаева Т.И. Минеральная плотность костной ткани как фактор риска остеопоротических переломов / Т.И. Батудаева, Т.Е. Спасова, А.О. Занданов // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2013. – Т. 116, № 1. – С. 95-97.

11. Батудаева Т.И. Распространенность осложнений остеопороза у жителей г. Улан-Удэ / Т.И. Батудаева, Т.Е. Спасова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2015. – № 2 (102). – С. 46-48.

12. Батудаева Т.И. Распространенность остеопоротических переломов среди жителей республики Бурятия 40 лет и старше // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 19 (2). – С. 12.

13. Бегун Д.Н. Характеристика заболеваемости по обращаемости основными ревматическими заболеваниями взрослого населения в муниципальных образованиях Оренбургской области // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 129.

14. Булгаков С.С. Факторы риска переломов шейки бедра у больных остеопорозом пожилого возраста в Самарской области // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 19 (2). – С. 18.

15. Верхотурова С.В. Факторы риска и клинические проявления остеопороза / С.В. Верхотурова, Т.А. Горбунова // Медицина завтрашнего дня : материалы XII региональной межрегиональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 60-летию Читинской

- государственной медицинской академии, г. Чита, 23-26 апреля 2013 г. : в 2 ч. Ч. 1 / ответственный за выпуск: Е.В. Пруткина. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2013. – С. 11-12.
16. Влияние постменопаузального остеопороза и субклинических компрессионных переломов позвонков на качество жизни женщин в постменопаузе / Л.А. Марченкова, Е.А. Прохорова, А.В. Древаль [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 32. – С. 43-49.
17. Добровольская О.В. Затраты на лечение больных с осложненным остеопорозом в течение одного года после перелома / О.В. Добровольская, Н.В. Топорцова. – DOI 10.14341/osteo2016215-16 // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 15-16.
18. Игнатъев А.М. Инструментальные и биохимические показатели состояния костной ткани при остеомалации и остеопорозе / А.М. Игнатъев, Н.И. Турчин // Травма. – 2020. – № 6 (21). – С. 16-20.
19. Изучение полиморфизма rs 1800012 гена alpha-1 цепи коллагена 1-го типа у женщин и детей г. Москвы с различным уровнем костной прочности / Н.М. Шилина, Е.Ю. Сорокина, Т.А. Иванушкина [и др.] // Вопросы питания. – 2015. – № 4. – С. 74-81.
20. Исаева М. Заболеваемость остеопорозом населения Казахстана и выявление инцидентности остеопоротических переломов в г. Талдыкорган / М. Исаева, Б.Г. Исаева, О.М. Лесняк // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 4. – С. 249-255.
21. Кежутина М.В. Оценка эффективности приема препаратов кальция в сочетании с различными формами витамина D у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в период лекарственных каникул / М.В. Кежутина // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – № 23 (2). – С. 67.
22. Клинико-прогностическое значение молекулярно-генетических факторов при постменопаузальном остеопорозе / С.В. Юренева, А.Е. Донников, Е.В. Бордакова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – № 1. – С. 3-6.
23. Клинические особенности остеопороза среди коренных жительниц Забайкальского края русской и бурятской национальностей / С.В. Верхотурова,

- В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок. – DOI 10.52420/2071-5943-2023-22-5-23-32 // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 23-32.
24. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая. – DOI 10.14341/probl201662460-84 // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 62 (4). – С. 60-84.
25. Клиническое значение генетических и воспалительных маркеров метаболизма костной ткани больных хронической обструктивной болезнью легких с остеопорозом / Л.В. Васильева, Е.Н. Беззубцева, Е.Ф. Евстратова [и др.]. – DOI 10.18565/pharmateca.2021.5.69-75 // Фарматека. – 2021. – № 5 (28). – С. 69-75.
26. Курение и злоупотребление алкоголем как факторы риска низкоэнергетических переломов при первичном остеопорозе у мужчин / С.С. Родионова, У.Р. Хакимов, А.К. Морозов, А.В. Кривова. – DOI 10.21668/health.risk/2020.2.14 // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 126-134.
27. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 3–6.
28. Лесняк О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома (калькулятор FRAX-TM) // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 1. – С. 23-28.
29. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – № 12 (261). – С. 12-21.
30. Майлян Э.А. Полиморфизм Sp1 гена COL1A1 и риск развития остеопороза у женщин в постменопаузальном возрасте // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1 (162). – С. 90-94.

31. Майлян Э.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе / Э.А. Майлян, Г.А. Игнатенко, Н.А. Резниченко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. – № 1 (23). – С. 41-48.
32. Маркеры костной резорбции и уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови женщин русской и бурятской национальностей, проживающих в Забайкальском крае / С.В. Верхотурова, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок [и др.]. – DOI 10.18699/SSMJ20220612 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42, № 6. – С. 100-107.
33. Марченкова Л.А. 16-летнее ретроспективно-проспективное исследование частоты переломов проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья в Московской области / Л.А. Марченкова, И. Крюкова, М.Ю. Герасименко // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 19-20.
34. Марченкова Л.А. Качество лечения постменопаузального остеопороза в московской области / Л.А. Марченкова, А.В. Древаль, Е.А. Прохорова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 3 (14). – С. 28-32.
35. Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2 (15). – С. 149-153.
36. Мудров В.А. Алгоритм статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 140-150. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2020-god/algoritmy-statisticheskogo-analiza-kolichestvennyh-priznakov-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss> (дата обращения: 13.06.2021).
37. Никитинская О.А. Социальная программа Остеоскрининг Россия в действии / О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова // Фарматека. – 2012. – № 6 (239). – С. 90-93.
38. Остеоденситометрия : методические рекомендации / А.В. Годзенко, А.В. Петряйкин, С.Ю. Ким [и др.]. – Москва, 2017. – 25 с.

39. Остеопороз: клинические рекомендации / под редакцией О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-е издание, переработ и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 272 с. – ISBN 978-5-9704-1913-7.
40. Официальный портал Забайкальского края : [сайт]. – URL: <https://75.ru/o-krae/10054-obschaya-informaciya> (дата обращения: 11.05.2022).
41. Оценка качества жизни у пациентов с переломами - маркерами остеопороза (наблюдательное исследование) / Г.Г. Дзюба, И.Н. Стасенко, Т.Н. Кендысь, Н.А. Ирбагимова // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – № 1 (23). – С. 104.
42. Оценка обеспеченности витамином Д у пациентов с остеопорозом в возрасте старше 50 лет, проживающих в Гомельской области / Г.Н. Романов, Л.Е. Доморацкая, Т.И. Москвичева [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2012. – № 1 (7). – С. 69-75.
43. Паненко С.О. Заболеваемость остеопорозом в Ростовской области и анализ возможных причин его возникновения и развития / С.О. Паненко, Е.А. Рогачева, А.В. Севрюков // Сборники конференций НИЦ Социосфера. – 2016. – № 56. – С. 256-261.
44. Полиморфизм некоторых генов метаболизма костной ткани (VDR Bsm1 с.IVS7G>A, LCT 13910 T>C, COL1A 12046 G->T) у представительниц русской и бурятской национальностей / С.В. Верхотурова, С.Ю. Царенок, В.В. Горбунов, Т.А. Аксенова. – DOI 10.14341/osteo201713-6 // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 3-6.
45. Полякова Е.Ю. Профиль пациентов, направляемых в Московский областной центр остеопороза / Е.Ю. Полякова, И.В. Крюкова, К.А. Красулина. – DOI 10.18786/2072-0505-2022-50-024 // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50, № 3. – С. 158-169.
46. Постменопаузальный остеопороз, факторы риска и прогноз / Л.С. Аббосхужаева, Н.М. Алиханова, С.И. Исмаилов [и др.] // Журнал теоретической и практической медицины. – 2017. – № 5. – С. 130-134.

47. Предположительная численность населения Российской Федерации до 2035 года // Федеральная служба государственной статистики [сайт]. – URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13285> (дата обращения: 17.02.2021).
48. Причины летальности у больных пожилого и старческого возраста с остеопоротическими переломами бедренной кости / Ю.В. Аверкиева, Т.А. Раскина, И.И. Григорьева [и др.]. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-50-53 // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 37. – С. 50-53.
49. Прогностические факторы развития остеопоротических переломов у женщин русской и бурятской национальностей в возрасте старше 50 лет, проживающих в Забайкальском крае / С.В. Верхотурова, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок, Т.А. Аксенова. – DOI 10.52485/19986173\_2024\_1\_14 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2024. – № 1. – С. 14-24. – URL: [http://zabmedvestnik.ru/razmeshhenie-nomera-1\\_2024](http://zabmedvestnik.ru/razmeshhenie-nomera-1_2024) (дата обращения: 14.05.2024).
50. Распространенность дефицита витамина D в Северо-западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска / Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринева, И.Л. Никитина [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – № 16 (3). – С. 3-7.
51. Распространенность клинических факторов, используемых для оценки риска остеопоротических переломов / И.А. Скрипникова, А.В. Гурьев, С.А. Шальнова [и др.]. – DOI 10.17116/profmed201619532-40 // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19, № 5. – С. 32-40.
52. Резниченко Н.А. Полиморфизм VsmI гена рецептора витамина D и эффективность лечения постменопаузального остеопороза ибандроновой кислотой / Н.А. Резниченко, А.Г. Адунц // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – № 23 (1). – С. 82-87.
53. Роль длительного приема добавок кальция и витаминов D3 и B6 в поддержании эффекта медицинской реабилитации у пациентов с остеопорозом и высоким риском переломов / Л.А. Марченкова, Е.В. Макарова, В.А. Васильева, М.А. Еремушкин // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – № 23 (1). – С. 110-111.

54. Роль и место калькулятора FRAX в принятии решения об инициации лечения остеопороза: анализ регистра центра остеопороза / Е.Н. Гладкова, О.М. Лесняк, А.Г. Закроева [и др.]. – DOI 10.14341/osteo12945 // Остеопороз и остеопатии. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 4-13.
55. Роль полиморфных генов-кандидатов метаболизма костной ткани (VDR Bsm1 C.IVS7G>A, LCT -13910 с>т, COL1A 2046 G>T) в развитии остеопороза среди женщин русской и бурятской национальностей в Забайкалье / С.В. Верхотурова, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок [и др.]. – DOI 10.52485/19986173\_2022\_3\_27 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2022. – № 3. – С. 27-35. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2022-god/rol-polimorfnyh-genov-kandidatov-metabolizma-kostnoj-tkani-vdr-bsm1-c-ivs7g-a-lct-13910-s-t-colla-2046-g-t-v-razvitii-osteoporoza-sredi-zhenshhin-russkoj-i-burjatskoj-nacionalnostej-v-zabajkale> (дата обращения: 15.03.2023).
56. Романов Г.Н. Первичная заболеваемость переломами проксимального отдела бедренной кости в Республике Беларусь: результаты ретроспективного исследования // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 17.
57. Симрок В.В. Маркеры костного обмена, витамин D и паратгормон у женщин в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом / В.В. Симрок, А.Г. Адунц, З.С. Румянцева. – DOI 10.26435/UC.V0I3(36).598 // Университетская клиника. – 2020. – № 3 (36). – С. 12-17.
58. Смыкалова А.С. Уровень витамина D и эффективность препарата кальция в лечении остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде / А.С. Смыкалова, М.И. Жиленко. – DOI 10.20953/2224-5448-2019-3-44-49 // Вопросы диетологии. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 44-49.
59. Соболева А.А. Маркеры костного обмена у женщин постменопаузального возраста с хроническим генерализованным пародонтитом / А.А. Соболева, Ю.Ю. Демьяненко, А.В. Удовиченко // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – № 2. – С. 189-199.

60. Сравнение эффективности различных подходов к организации диагностики остеопороза и выявления пациентов с высоким риском переломов в российской популяции / Е.Н. Гладкова, О.М. Лесняк, О.Б. Ершова [и др.]. – DOI 10.17116/profmed20212410114 // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 10. – С. 14-23.
61. Сухарева А.С. Оценка факторов риска, ассоциирующихся со снижением минеральной плотности костей, у женщин в постменопаузальном периоде, проживающих в северном регионе / А.С. Сухарева, Т.Я. Корчина // Инноватика в современном мире: сборник статей по материалам международной научно-практической конференции. – Уфа: Вестник науки, 2019. – С. 177-185.
62. Тагаев Т.Ж. Распространенность остеопенического синдрома и остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста Кыргызстана / Т.Ж. Тагаев. – DOI 10.35693/2500-1388-2022-7-1-26-29 // Наука и инновации в медицине. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 26-29.
63. Терешкин К.И. Структурно-функциональное состояние костной ткани у лиц молодого возраста с остеоартрозом в зависимости от уровня плазматического апелина и полиморфизма гена лактазы. Научный результат / К.И. Терешкин, Е.И. Терешкина // Медицина и формация. – 2017. – № 3 (1). – С. 3-7.
64. Титова Л.В. Анализ заболеваемости ревматическими заболеваниями в Архангельской области: динамика статистических показателей за 2010-2015 гг. / Л.В. Титова, М.В. Макарова. – DOI 10.14412/1995-4484-2017-521-525 // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 5. – С. 521-525.
65. Уровень 25(ОН) витамина D в случайной выборке жителей Иркутской области / Н.А. Храмцова, Л.В. Меньшикова, О.В. Грудинина, Е.Ю. Орлова // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – № 23 (2). – С. 189-190.
66. Уровень витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в республике башкортостан, в период максимальной инсоляции / Р.З. Нурлыгаянов, Э.Р. Сыртланов, Т.Б. Минасов, И.В. Борисов // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – № 18 (1). – С. 7-9.

67. Уровень маркеров костной деструкции в сыворотке крови коренных жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей / С.В. Верхотурова, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок [и др.] // IX съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 13-14 апреля 2021 г., г. Чита / ответственный за выпуск Н.В. Ларёва. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 82–83. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-30-9.
68. Факторы риска и клинические проявления остеопороза среди коренных жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей / С.В. Верхотурова, Т.А. Аксенова, С.Ю. Царенок, Е.С. Панина // II съезд терапевтов Забайкальского края : материалы съезда, г. Чита, 13–14 марта 2014 г. / ответственный за выпуск: Н.В. Ларева. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2014. – С. 83-84.
69. Факторы риска остеопороза и показатели минеральной плотности костной ткани среди коренных жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей / С.В. Верхотурова, В.В. Горбунов, Т.А. Аксенова [и др.] // III съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 12–13 марта 2015 г. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2015. – С. 96-97. – ISBN 978-5-904934-05-7.
70. Факторы риска остеопороза как основного предиктора переломов / В.В. Епанов, А.А. Епанова, А.В. Бухаров [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 4 (60). – С. 53-54.
71. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж.Е. Белая, К.Ю. Белова, Е.В. Бирюкова [и др.]. – DOI 10.14341/osteo12930 // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 4-47.
72. Характеристика изменчивости четырех полиморфных вариантов (rs2069705, rs17880053, rs11126176 и rs804271) у представителей коренного и пришлого населения Сибирского региона / А.Н. Кучер, Н.П. Бабушкина, Е.В. Кулиш [и др.]. – DOI 10.7868/S0016675815070073 // Генетика. – 2015. – Т. 51, № 8. – С. 946.
73. Хоранова Т.К. Распространенность остеопороза поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренной кости и риск остеопоротических переломов у жителей РСО-Алания в возрасте старше 50 лет /

Т.К. Хоранова, Т.М. Гатагонова, Л.З. Болиева // Устойчивое развитие горных территорий. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 101.

74. Экономические аспекты осложнённого остеопороза: стоимость лечения в течение первого года перелома / О.В. Добровольская, Н.В. Топорцова, О.М. Лесняк [и др.]. – DOI 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34 // Современная ревматология. – 2016. – № 10 (3). – С. 29-34

75. Эпидемиология остеопорозных переломов по данным многоцентрового исследования в странах Евразии ЭВА / А.Г. Закроева, О.М. Лесняк, С. Саакян [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – № 23 (2). – С. 51-52.

76. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и Российская модель FRAX / О.М. Лесняк, О.Б. Ершова, К.Ю. Белова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 3-8.

77. Эпидемиология переломов предплечья, плеча и голени у населения 50 лет и старше в России, Армении, Молдове и Узбекистане (исследование ЭВА) / А.К. Лебедев, О.М. Лесняк, Р. Галстян [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 16.

78. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у жителей Якутска старших возрастных групп / В.В. Епанов, А.К. Лебедев, А.А. Епанова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – Т. 18, № 3. – С. 9-12.

79. Этнические особенности ремоделирования костной ткани у пациенток с сахарным диабетом 2 типа / Т.П. Бардымова, М.В. Шестакова, Я.П. Сандаков [et al.] // Сахарный диабет. – 2021. – Vol. 24 (5). – P. 427-432.

80. A brief history of FRAX / J.A. Kanis, H. Johansson, N.C. Harvey, E.V. McCloskey. – DOI 10.1007/s11657-018-0510-0 // Archives Of Osteoporosis. – 2018. – Vol. 13 (1). – P. 118.

81. A combination of low serum concentrations of vitamins K1 and D is associated with increased risk of hip fractures in elderly Norwegians: a NOREPOS study / T.E. Finnes, S.M. Lofthus, H.E. Meyer, [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-015-3435-0 // Osteoporos Int. – 2016. – Vol. 27 (4). – P. 1645-1652.

82. A Comparison of Bone-Targeted Exercise With and Without Antiresorptive Bone Medication to Reduce Indices of Fracture Risk in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: The MEDEX-OP Randomized Controlled Trial / M. Kistler-Fischbacher, J.S. Yong, B.K. Weeks, B.R. Beck. – DOI 10.1002/jbmr.4334 // *J Bone Miner Res.* – 2021. – Vol. 36 (9). – P. 1680-1693.
83. A haplotype derived from the common variants at the -1997G/T and Sp1 binding site of the COL1A1 gene influences risk of postmenopausal osteoporosis in India / M. Singh, P. Singh, S. Singh [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-011-2192-4 // *Rheumatol Int.* – 2013. – Vol. 33 (2). – P. 501-506.
84. A Hypovitaminosis D Among Patients Admitted With Hip Fracture to a Level-1 Trauma Center in the Sunny Upper Egypt: Prevalence and Associated Correlates / O. Farouk, D.G. Mahran, H.G. Said [et al.]. – DOI 10.1177/2151458516655436 // *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* – 2016. – Vol. 7 (3). – P. 148-152.
85. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women / H. Johansson, J.A. Kanis, A. Odén [et al.]. – DOI 10.1002/jbmr.2017 // *J Bone Miner Res.* – 2014. – Vol. 29 (1). – P. 223-233.
86. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis / L. Fu, J. Ma, S. Yan, Q. Si. – DOI 10.1530/EC-20-0296 // *Endocrine Connections.* – 2020. – Vol. 9 (9). – P. 882-889.
87. Akbal A. Lead exposure is a risk for worsening bone mineral density in middle-aged male workers / A. Akbal, E. Tutkun, H. Yılmaz. – DOI 10.3109/13685538.2013.836482 // *Aging Male.* – 2014. – Vol. 17 (3). – P. 189-93.
88. Alcohol Consumption and Risk of Fractures: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / Y. Ke, H. Hu, J. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.advnut.2023.03.008 // *Advances in Nutrition.* – 2023. – Vol. 14 (4). – P. 599-611.
89. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis / M. Lorentzon, J. Branco, M.L. Brandi [et al.]. – DOI 10.1007/s12325-019-01063-9 // *Adv Ther.* – 2019. – Vol. 36 (10). – P. 2811-2824.

90. Alharbi O. Lactose Intolerance (LCT-13910C>T) Genotype Is Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Caucasians: A Mendelian Randomization Study / O. Alharbi, A. El-Soheby. – DOI 10.3945/jn.116.246108 // *J Nutr.* – 2017. – Vol. 147 (6). – P. 1063-1069.
91. An M. Vitamin D receptor BsmI polymorphism may be associated with an decreased osteoporosis risk in South China / M. An, X.B. Song, X.Y. Chen. – DOI 10.14715/cmb/2017.63.5.10 // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* – 2017. – Vol. 63 (5). – P. 50-54.
92. An updated hip fracture projection in Asia: The Asian Federation of Osteoporosis Societies study / C.L. Cheung, S.B. Ang, M. Chadha [et al.]. – DOI 10.1016/j.afos.2018.03.003 // *Osteoporos Sarcopenia.* – 2018. – Vol. 4 (1). – P. 16-21.
93. Analysis of Combined Indicators for Risk of Osteoporotic Hip Fracture in Elderly Women / J.H. Zhao, H.P. Shi, D.J. Jiang. – DOI 10.1111/os.12974 // *Orthop Surg.* – 2021. – Vol. 13 (4). – P. 1205-1212.
94. Analysis of Related Factors of Brittle Hip Fracture in Postmenopausal Women with Osteoporosis / H.F. Zhuang, P.W. Wang, Y.Z. Li [et al.]. – DOI 10.1111/os.12605 // *Orthop Surg.* – 2020. – Vol. 12 (1). – P. 194-198.
95. Assessment of baseline bone turnover marker levels and response to risedronate treatment: Data from a Japanese phase III trial / T. Mawatari, S. Ikemura, G. Matsui [et al.]. – DOI 10.1016/j.bonr.2020.100275 // *Bone Rep.* – 2020. – Vol. 12. – P. 100275.
96. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis / J. Dytfeld, M. Marcinkowska, N. Drwęska-Matelska [et al.]. – DOI 10.5114/aoms.2016.59253 // *Arch Med Sci.* – 2016. – Vol. 12 (2). – P. 288-294.
97. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis / P. Marozik, I. Mosse, V. Alekna [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2013. – Vol. 49 (4). – P. 177-184.
98. Association of bone turnover markers with volumetric bone loss, periosteal apposition, and fracture risk in older men and women: the AGES-Reykjavik

- longitudinal study / E.A. Marques, V. Gudnason, T. Lang [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-016-3675-7 // *Osteoporos Int.* – 2016. – Vol. 27 (12). – P. 3485-3494.
99. Association of COL1A1 SP1 and FOK-I VDR genetic polymorphisms in young male idiopathic osteoporosis / S.C. Man, M. Chiriac, M.S. Militaru [et al.]. – DOI 10.4183/aeb.2017.224 // *Acta Endocrinol (Buchar).* – 2017. – Vol. 13 (2). – P. 224-227.
100. Association of lactase 13910 C/T polymorphism with bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis / Y. Wu, Y. Li, Y. Cui [et al.]. – DOI 10.1007/s12041-017-0866-8 // *J Genet.* – 2017. – Vol. 96 (6). – P. 993-1003.
101. Association of LCT -13910C>T polymorphism and hip fracture in a cohort of older adult population from Northern Spain / T. Kleinbielen, L. Palencia-Madrid, C. Garcia-Ibarbia [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2021.145560 // *Gene.* – 2021. – Vol. 783. – P. 145560.
102. Association of Renal Function and Menopausal Status with Bone Mineral Density in Middle-aged Women / Y.H. Sheng, J.H. Chen, J.M. Chiou [et al.]. – DOI 10.1038/srep14956 // *Scientific Reports.* – 2015. – Vol. 5. – P. 14956.
103. Association of renal function with bone mineral density and fracture risk in the Longitudinal Aging Study Amsterdam / H. Chen, P. Lips, M.G. Vervloet [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-018-4592-8 // *Osteoporos International.* – 2018. – Vol. 29 (9). – P. 2129-2138.
104. Association of the COL1A1 gene polymorphisms in Mexican postmenopausal women with fracture or with low bone mineral density at the hip / E. Falcón-Ramírez, A. Hidalgo-Bravo, B.A. Barredo-Prieto [et al.]. – DOI 10.1007/s40520-015-0449-6 // *Aging Clin Exp Res.* – 2016. – Vol. 28 (3). – P. 567-571.
105. Association of the Sp1 binding site and -1997 promoter variations in COL1A1 with osteoporosis risk: The application of meta-analysis and bioinformatics approaches offers a new perspective for future research / S. Moradifard, M. Hoseinbeyki, M.M. Emam [et al.]. – DOI 10.1016/j.mrrev.2020.108339 // *Mutat Res Rev Mutat Res.* – 2020. – Vol. 786. – P. 108339.
106. Association of Vitamin D Receptor Gene Variation With Osteoporosis Risk in Belarusian and Lithuanian Postmenopausal Women / P.M. Marozik, M. Tamulaitiene,

E. Rudenka [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2018.00305 // Front Endocrinol (Lausanne). – 2018. – Vol. 9. – P. 305.

107. Associations between polymorphisms in VDR gene and the risk of osteoporosis: a meta-analysis / L.L. Jiang, C. Zhang, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1080/13813455.2020.1787457 // Arch Physiol Biochem. – 2022. – Vol. 128 (6). – P. 1637-1644.

108. Bijelic R. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women / R. Bijelic, S. Milicevic, J. Balaban. – DOI 10.5455/medarh.2017.71.25-28 // Medical Archives. – 2017. – Vol. 71 (1). – P. 25-28.

109. Biochemical markers of bone turnover and risk of incident hip fracture in older women: the Cardiovascular Health Study / D. Massera, S. Xu, M.D. Walker [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-019-05043-1 // Osteoporos Int. – 2019. – Vol. 30 (9). – P. 1755-1765.

110. Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults / J.T. Lloyd, D.E. Alley, W.G. Hawkes [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-014-0175-2 // Arch Osteoporos. – 2014. – Vol. 9. – P. 175.

111. Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers Under Bisphosphonate Therapy Used in the First Year After Liver Transplantation / E. Nowacka-Cieciura, A. Sadowska, M. Pacholczyk [et al.]. – DOI 10.12659/aot.895413 // Ann Transplant. – 2016. – Vol. 21. – P. 241-249.

112. Bone turnover biomarkers and risk of osteoporotic hip fracture in an Asian population / Z. Dai, R. Wang, L.W. Ang [et al.]. – DOI 10.1016/j.bone.2015.11.005 // Bone. – 2016. – Vol. 83. – P. 171-177.

113. Bone Turnover Marker Profiling and Fracture Risk in Older Women: Fracture Risk from Age 75 to 90 / K.K. Ivaska, F.E. McGuigan, L. Malmgren [et al.]. – DOI 10.1007/s00223-022-00996-8 // Calcif Tissue Int. – 2022. – Vol. 111 (3). – P. 288-299.

114. Bone turnover markers after the menopause: T-score approach / F. Gossiel, H. Altaher, D.M. Reid [et al.]. – DOI 10.1016/j.bone.2018.03.016 // Bone. – 2018. – Vol. 111. – P. 44-48.

115. Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density to Predict Osteoporotic Fractures in Older Women: A Retrospective Comparative Study / X.L. Qu, B. Zheng, T.Y. Chen [et al.]. – DOI 10.1111/os.12596 // Orthop Surg. – 2020. – Vol. 12 (1). – P. 116-123.
116. Bone turnover markers are associated with higher cortical porosity, thinner cortices, and larger size of the proximal femur and non-vertebral fractures / R. Shigdel, M. Osima, L.A. Ahmed [et al.]. – DOI 10.1016/j.bone.2015.06.016 // Bone. – 2015. – Vol. 81. – P. 1-6.
117. Bone Turnover Markers Are Not Associated With Hip Fracture Risk: A Case-Control Study in the Women's Health Initiative / C.J. Crandall, S. Vasani, A. LaCroix [et al.]. – DOI 10.1002/jbmr.3471 // J Bone Miner Res. – 2018. – Vol. 33 (7). – P. 1199-1208.
118. Bone turnover markers predict hip bone loss in elderly European men: results of the European Male Ageing Study (EMAS) / E. Gielen, T. O'Neill, S. Pye [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-014-2884-1 // Osteoporos Int. – 2015. – Vol. 26 (2). – P. 617-627.
119. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States / A. Singer, A. Exuzides, L. Spangler [et al.]. – DOI 10.1016/j.mayocp.2014.09.011 // Mayo Clin. Proc. – 2015. – Vol. 90, № 1. – P. 53-62.
120. Calcium and vitamin D fortified milk reduces bone turnover and improves bone density in postmenopausal women over 1 year / M.C. Kruger, Y.M. Chan, L.T. Lau [et al.]. – DOI 10.1007/s00394-017-1544-6 // Eur J Nutr. – 2018. – Vol. 57 (8). – P. 2785-2794.
121. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation / C.M. Weaver, D.D. Alexander, C.J. Boushey [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-015-3386-5 // Osteoporos Int. – 2016. – Vol. 27 (1). – P. 367-376.
122. Changes in Menopausal Risk Factors in Early Postmenopausal Osteopenic Women After 13 Months of High-Intensity Exercise: The Randomized Controlled

- ACTLIFE-RCT / M. Hettchen, S. von Stengel, M. Kohl [et al.]. – DOI 10.2147/CIA.S283177 // *Clin Interv Aging*. – 2021. – Vol. 16. – P. 83-96.
123. COL1A1 gene -1997G/T polymorphism and risk of osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis / K.H. Yu, J. Tang, C.Q. Dai. – DOI 10.4238/2015.September.21.11 // *Genet Mol Res*. – 2015. – Vol. 14 (3). – P. 10991-10998.
124. Collagen Type I alpha1 (COL1A1) Gene Polymorphism and Bone Mineral Density in Postmenopausal Kazakh Women / A. Aitkulova, A. Akilzhanova, Z. Abilova [et al.]. – DOI 10.5195/cajgh.2014.144 // *Central Asian Journal of Global Health*. – 2014. – Vol. 12 (3). – P. 144.
125. Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women / O. Kurt-Sirin, H. Yilmaz-Aydogan, M. Uyar [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2014.02.028 // *Gene*. – 2014. – Vol. 540 (2). – P. 226-231.
126. Comparison of Lactase Variant MCM6 -13910 C>T Testing and Self-report of Dairy Sensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome / A.E. Almazar, J.Y. Chang, J.J. Larson [et al.]. – DOI 10.1097/MCG.0000000000001065 // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 53 (6). – P. 227-231.
127. Correction to: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J.A. Kanis, C. Cooper, R. Rizzoli, J.Y. Reginster. – DOI 10.1007/s00198-019-05184-3 // *Osteoporos Int*. – 2020. – Vol. 31 (1). – P. 209.
128. Cumulative Burden of Being Underweight Increases the Risk of Hip Fracture: A Nationwide Population-Based Cohort Study / H.-D. Lee, S. Han, H.-D. Jang [et al.]. – DOI 10.3390/healthcare10122568 // *Healthcare*. – 2022. – Vol. 10 (12). – P. 2568.
129. Current status and distribution of hip fractures among older adults in China / X.F. Gong, X.P. Li, L.X. Zhang [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-021-05849-y // *Osteoporos Int*. – 2021. – Vol. 32 (9). – P. 1785-1793.
130. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients / L. Nachshon, M.R. Goldberg, N. Schwartz [et al.]. – DOI

- 10.1016/j.jaci.2014.06.026 // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 134 (5). – P. 1108-1113.e3.
131. Dehghan M. Sp1 binding site polymorphism of a collagen gene (rs 1800012) in women aged 45 and over and its association with bone density / M. Dehghan, R. Pourahmad-Jaktaji. – DOI 10.3906/sag-1405-80 // *Turk J Med Sci.* – 2015. – Vol. 45 (3). – P. 644-650.
132. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis / R.L. Barron, G. Oster, A. Grauer [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-020-05294-3 // *Osteoporos International.* – 2020. – Vol. 31 (11). – P. 2103-2111.
133. Differences in femoral neck structure between elderly Caucasian and Chinese populations: a cross-sectional study of Perth-Beijing cohorts / L. Wang, B.C.C. Khoo, X.G. Cheng [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-017-0366-8 // *Arch Osteoporos.* – 2017. – Vol. 12 (1). – P. 72.
134. Differences in fracture prevalence and in bone mineral density between Chinese and White Canadians: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) / S.N. Morin, C. Berger, W. Liu [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-020-00822-4 // *ArchOsteoporos.* – 2020. – Vol. 15 (1). – P. 147.
135. DNA polymorphisms associated with lactase persistence, self-perceived symptoms of lactose intolerance, milk and dairy consumption, and ancestry, in the Uruguayan population / R.G.N. Gaudin, G. Figueiro, S. Flores-Gutiérrez. – DOI 10.1002/ajhb.23868 // *Am J Hum Biol.* – 2023. – Vol. 25. – P. e23868.
136. Dukas L. Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis / L. Dukas, E. Schacht, M. Runge. – DOI 10.1007/s00198-009-1064-1 // *Osteoporos International.* – 2010. – Vol. 21 (7). – P. 1237-1245.
137. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. Liu, X. Kuang, K. Li [et al.]. – DOI 10.1039/d0fo00787k // *Food Funct.* – 2020. – Vol. 11 (12). – P. 10817-10827.

138. Effects of obesity and diabetes on rate of bone density loss / W.D. Leslie, S.N. Morin, S.R. Majumdar, L.M. Lix. – DOI 10.1007/s00198-017-4223-9 // *Osteoporos Int.* – 2018. – Vol. 29 (1). – P. 61-67.
139. Elderly males with or without existing osteoporotic vertebral fracture have much lower future vertebral fracture risk than elderly females: the MrOS (Hong Kong) year-4 follow-up spine radiograph study / Y.X.J. Wáng, N. Che-Nordin, M. Deng [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-019-05136-x // *Osteoporos Int.* – 2019. – Vol. 30 (12). – P. 2505-2514.
140. Emaus N. Impacts of body mass index, physical activity, and smoking on femoral bone loss: the Tromsø study / N. Emaus, T. Wilsgaard, L.A. Ahmed. – DOI 10.1002/jbmr.2232 // *J Bone Miner Res.* – 2014. – Vol. 29 (9). – P. 2080-2089.
141. Epidemiology of hip fractures : Systematic literature review of German data and an overview of the international literature / K. Rapp, G. Büchele, K. Dreinhöfer [et al.]. – DOI 10.1007/s00391-018-1382-z] // *Z Gerontol Geriatr.* – 2019. – Vol. 52 (1). – P. 10-16.
142. Estonian hip fracture data from 2009 to 2017: high rates of non-operative management and high 1-year mortality / P. Prommik, H. Kolk, P. Sarap [et al.]. – DOI 10.1080/17453674.2018.1562816 // *Acta Orthop.* – 2019. – Vol. 90 (2). – P. 159-164.
143. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J.A. Kanis, C. Cooper, R. Rizzoli, J.Y. Reginster. – DOI 10.1007/s00198-018-4704-5 // *Osteoporos Int.* – 2019. – Vol. 30 (1). – P. 3-44.
144. Evaluation of Association Studies and an Updated Meta-Analysis of VDR Polymorphisms in Osteoporotic Fracture Risk / Y.Y. Mu, B. Liu, B. Chen [et al.]. – DOI 10.3389/fgene.2021.791368 // *Front Genet.* – 2022. – Vol. 12. – P. 791368.
145. Evaluation of factors related to the occurrence of new fragility fractures: A case-control study / Á. Oteo-Álvaro, M.T. Marín Becerra, T. Fernández-Fernández, G. Arrieta-Bartolomé. – DOI 10.1016/j.recot.2022.08.004 // *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* – 2023. – Vol. 67 (1). – P. 12-20.

146. Evaluation of Serum 25-Hydroxyvitamin D3 and Bone Mineral Density in 268 Patients with Hip Fractures / S.J. Yu, Y. Yang, J.C. Zang. – DOI 10.1111/os.12920 // Orthop Surg. – 2021. – Vol. 13 (3). – P. 892-899.
147. Faster Lumbar Spine Bone Loss in Midlife Predicts Subsequent Fracture Independent of Starting Bone Mineral Density / A. Shieh, A.S. Karlamangla, M.H. Huang [et al.]. – DOI 10.1210/clinem/dgab279 // J Clin Endocrinol Metab. – 2021. – Vol. 106 (7). – P. e2491-e2501.
148. Fernandez C. Osteoporosis and its Association with Vitamin D Receptor, Oestrogen  $\alpha$  Receptor, Parathyroid Receptor and Collagen Type I alpha Receptor Gene Polymorphisms with Bone Mineral Density: A Pilot Study from South Indian Postmenopausal Women of Tamil Nadu / C. Fernandez, J. Tennyson, A.S. Priscilla. – DOI 10.1007/s10528-022-10197-5 // Biochemical Genetics. – 2022. – Vol. 23. – P. 2015-2036.
149. Fracture risk assessment tool (FRAX) and for the diagnosis of osteoporosis in Japanese middle-aged and elderly women: Chiba bone survey / R. Oka, M. Ohira, S. Suzuki [et al.]. – DOI 10.1507/endocrj.EJ17-0331 // Endocr J. – 2018. – Vol. 65 (2). – P. 193-202.
150. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study / W.D. Leslie, J.T. Schousboe, S.N. Morin [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-019-05274-2 // Osteoporos Int. – 2020. – Vol. 31 (6). – P. 1059-1067.
151. Fragility Fracture Incidence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Associates With Nanoporosity, Mineral/Matrix Ratio, and Pyridinoline Content at Actively Bone-Forming Trabecular Surfaces / E.P. Paschalis, S. Gamsjaeger, D. Dempster [et al.]. – DOI 10.1002/jbmr.2933 // J Bone Miner Res. – 2017. – Vol. 32 (1). – P. 165-171.
152. Fragility fractures in France: epidemiology, characteristics and quality of life (the EPIFRACT study) / B. Cortet, P. Chauvin, J.M. Feron [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-019-0674-2 // Arch Osteoporos. – 2020. – Vol. 15 (1). – P. 46.
153. Frequency of adult type-associated lactase persistence LCT-13910C/T genotypes in the Czech/Slav and Czech Roma/Gypsy populations / J.A. Hubáček, V. Adámková,

- L. Šedová [et al.]. – DOI 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0071 // Genet Mol Biol. – 2017. – Vol. 40 (2). – P. 450-452.
154. Frequency of LCT-13910C/T and LCT-22018G/A single nucleotide polymorphisms associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Israelis of different ethnic groups / M. Raz, Y. Sharon, B. Yerushalmi, R. Birk. – DOI 10.1016/j.gene.2013.01.049 // Gene. – 2013. – Vol. 519 (1). – P. 67-70.
155. Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures / J.A. Cauley, D. Chalhoub, A.M. Kassem, Gel-H. Fuleihan. – DOI 10.1038/nrendo.2014.51 // Nat Rev Endocrinol. – 2014. – Vol. 10 (6). – P. 338-351.
156. Gerbault P. The onset of lactase persistence in Europe / P. Gerbault. – DOI 10.1159/000360136 // Hum Hered. – 2013. – Vol. 76 (3-4). – P. 154-161.
157. Gladkova E.V. Features of osseous regeneration and informative value of subchondral remodeling markers in early signs of primary gonarthrosis / E.V. Gladkova, V.Y. Ulyanov, N.Y. Agafonova. – DOI 10.51620/0869-2084-2022-67-8-433-439 // Klin Lab Diagn. – 2022. – Vol. 67 (8). – P. 433-439.
158. Hagino H. Current and Future Burden of Hip and Vertebral Fractures in Asia / H. Hagino. – DOI 10.33160/yam.2021.05.001 // YonagoActaMed. – 2021. – 64 (2). – P. 147-154.
159. Hamilton N.K. The Effect of Self-Reported Lactose Intolerance and Dairy Consumption on Bone Mineral Density Among American Hip Arthroplasty Patients: A Cross-Sectional Study / N.K. Hamilton, O. Ojo, A.R.A. Adegboye. – DOI 10.3390/ijerph17197182 // Int J Environ Res Public Health. – 2020. – Vol. 17 (19). – P. 7182.
160. Health Care Guideline: Diagnosis and treatment of Osteoporosis. – 9th edition. – Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). – URL: <https://www.icsi.org/guideline/osteoporosis/> (date of the application: 11.03.2019).
161. High-Intensity Physical Activity with High Serum Vitamin D Levels is Associated with a Low Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis: A Population-Based Study / C. Min, D.M. Yoo, J.H. Wee [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-020-05746-w // Osteoporos Int. – 2021. – Vol. 32 (5). – P. 883-891.

162. Hip fractures in Singapore: ethnic differences and temporal trends in the new millennium / E.L. Yong, G. Ganesan, M.S. Kramer [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-019-04839-5 // *OsteoporosInt.* – 2019. – Vol. 30 (4). – P. 879-886.
163. How long have adult humans been consuming milk? / P. Gerbault, M. Roffet-Salque, R.P. Evershed, M.G. Thomas. – DOI 10.1002/iub.1227 // *IUBMB Life.* – 2013. – Vol. 65 (12). – P. 983-990.
164. Hypovitaminosis D Among Patients Admitted With Hip Fracture to a Level-1 Trauma Center in the Sunny Upper Egypt: Prevalence and Associated Correlates / O. Farouk, D.G. Mahran, H.G. Said [et al.]. – DOI 10.1177/2151458516655436 // *GeriatrOrthopSurgRehabil.* – 2016. – Vol. 7 (3). – P. 148-152.
165. Hypovitaminosis D in patients with osteoporotic hip fractures / M. Lakkireddy, S.V. Mudavath, M.L. Karra, A.J. Arora. – DOI 10.1016/j.jcot.2018.06.007 // *J Clin Orthop Trauma.* – 2019. – Vol. 10 (4). – P. 768-773.
166. IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture / H. Johansson, A. Odén, J.A. Kanis. – DOI 10.1007/s00223-014-9842-y // *Calcif Tissue Int.* – 2014. – Vol. 94 (5). – P. 560-567.
167. Insufficiency and deficiency of vitamin D in elderly patients with fragility fractures of the hip in the Japanese population / T. Niikura, K. Oe, Y. Sakai. – DOI 10.1177/2309499019877517 // *J Orthop Surg (Hong Kong).* – 2019. – Vol. 27 (3). – P. 2309499019877517.
168. JAG1 and COL1A1 polymorphisms and haplotypes in relation to bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo Women / D. Rojano-Mejía, R.M. Coral-Vázquez, L.C. Espinosa [et al.]. – DOI 10.1007/s11357-011-9363-9 // *Age (Dordr).* – 2013. – Vol. 35 (2). – P. 471-478.
169. Kalahasthi R. Assessment of Bone Turnover Biomarkers in Lead-Battery Workers with Long-Term Exposure to Lead / R. Kalahasthi, T. Barman, B.S. Bagepally. – DOI 10.34172/ijoem.2020.1951 // *Int J Occup Environ Med.* – 2020. – Vol. 11 (3). – P. 140-147.

170. Kanis J.A. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level / J.A. Kanis. – Sheffield: WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, 2007. – P. 6.
171. Khodabakhshi A. Vitamin D status, including serum levels and sun exposure are associated or correlated with bone mass measurements diagnosis, and bone density of the spine / A. Khodabakhshi, S.H. Davoodi, F. Vahid. – DOI 10.1186/s40795-023-00707-y // BMC Nutr. – 2023. – Vol. 9 (1). – P. 48.
172. Lachance J. Population Genomics of Human Adaptation / J. Lachance, S.A. Tishkoff. – DOI 10.1146/annurev-ecolsys-110512-135833 // Annu Rev Ecol Evol Syst. – 2013. – Vol. 44. – P. 123-143.
173. Lactase persistence, milk intake, hip fracture and bone mineral density: a study of 97 811 Danish individuals and a meta-analysis / H.K.M. Bergholdt, M.K. Larsen, A. Varbo [et al.]. – DOI 10.1111/joim.12753 // J Intern Med. – 2018. – Vol. 284 (3). – P. 254-269.
174. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors / R. Mattar, D.F. de Campos Mazo, F.J. Carrilho. – DOI 10.2147/CEG.S32368 // Clin Exp Gastroenterol. – 2012. – Vol. 5. – P. 113-121.
175. Low bone density and high morbidity in patients between 55 and 70 years with displaced femoral neck fractures: a case-control study of 50 patients vs 150 normal controls / S. Bartels, J.E. Gjertsen, F. Frihagen [et al.]. – DOI 10.1186/s12891-019-2732-8 // BMC Musculoskelet Disord. – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 371.
176. Medical expenditures for fragility hip fracture in Japan: a study using the nationwide health insurance claims database / T. Mori, J. Komiyama, T. Fujii [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-022-01096-8 // Arch Osteoporos. – 2022. – Vol. 17 (1). – P. 61.
177. Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures / H. Johansson, A. Odén, E.V. McCloskey, J.A. Kanis. – DOI 10.1007/s00198-013-2460-0 // Osteoporos Int. – 2014. – Vol. 25 (1). – P. 235-241.
178. Möckel L. Risk of falls in patients with low bone mineral density : Analysis of placebo arms from clinical trials / L. Möckel. – DOI 10.1007/s00391-020-01784-5 // Z Gerontol Geriatr. – 2021. – Vol. 54 (6). – P. 576-581.

179. More-than-minimal-trauma fractures are associated with low bone density: an 8-year prospective study / L. Pereira, D. Bliuc, P. Stanford [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-016-3739-8 // *Osteoporos Int.* – 2017. – Vol. 28 (1). – P. 103-110.
180. Mortality after hip fracture in Austria 2008-2011 / W. Brozek, B. Reichardt, O. Kimberger [et al.]. – DOI 10.1007/s00223-014-9889-9 // *Calcif Tissue Int.* – 2014. – Vol. 95 (3). – P. 257-266.
181. Mortality after hip fracture with vertebral compression fracture is poor / N. Imai, N. Endo, T. Hoshino. – DOI 10.1007/s00774-014-0640-4 // *J Bone Miner Metab.* – 2016. – Vol. 34 (1). – P. 51-54.
182. Mortality rates and risk factors after low-trauma hip fracture in the largest university center in Romania / R. Dobre, D.A. Niculescu, C. Cirstoiu [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-021-00934-5 // *Arch Osteoporos.* – 2021. – Vol. 16 (1). – P. 64.
183. Mortality rates of hip fracture patients with non-operative treatment / J. Lee, K.Y. Shin, H.W. Nam [et al.]. – DOI 10.52312/jdrs.2022.495 // *Jt Dis Relat Surg.* – 2022. – Vol. 33 (1). – P. 17-23.
184. Negative Effects of Total Gastrectomy on Bone Tissue Metabolism and Volumetric Bone Mineral Density (vBMD) of Lumbar Spine in 1-Year Study in Men / W. Krupski, M.R. Tataru, P. Bury [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000002817 // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95 (7). – P. e2817.
185. Objectively Verified Parental Hip Fracture Is an Independent Risk Factor for Fracture: a Linkage Analysis of 478,792 Parents and 261,705 Offspring / S. Yang, W.D. Leslie, L. Yan [et al.]. – DOI 10.1002/jbmr.2849 // *J Bone Miner Res.* – 2016. – Vol. 31 (9). – P. 1753-1739.
186. Osteoporosis among hospitalized patients with proximal femoral fractures in Assiut University Trauma Unit, Egypt / O. Farouk, D.G. Mahran, H.G. Said [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-017-0308-5 // *Arch Osteoporos.* – 2017. – Vol. 12 (1). – P. 12.
187. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Race/ethnic differences in associations between bone mineral density and fracture history in older men / M.H. Shin, J.M. Zmuda, E. Barrett-Connor [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-013-2503-6 // *Osteoporos Int.* – 2014. – Vol. 25 (3). – P. 837-845.

188. Panoutsopoulou K. Key Concepts in Genetic Epidemiology Methods / K. Panoutsopoulou, E. Wheeler. – DOI 10.1007/978-1-4939-7868-7\_2 // Mol Biol. – 2018. – Vol. 1793. – P. 7-24.
189. Polymorphism genes of osteoporosis among indigenous people of transbaikalian region of russian and buryat nationalities / S. Verkhoturova, S. Tsarenok, V. Gorbunov [et al.] // Osteoporosis International. – 2016. – Vol. 27, suppl. 1. – P. 476. (WCO-IOF-ESCEO : World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases 14–17 April 2016, Malaga, Spain).
190. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women / M. Majchrzycki, J. Bartkowiak-Wieczorek, H. Wolski [et al.]. – DOI 10.17772/gp/60550 // Ginekologia Polska. – 2015. – Vol. 86 (12). – P. 907-914.
191. Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data / M. Bonafede, N. Shi, R. Barron [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-016-0280-5 // Arch Osteoporos. – 2016. – Vol. 11 (1). – P. 26.
192. Predictors of imminent non-vertebral fracture in elderly women with osteoporosis, low bone mass, or a history of fracture, based on data from the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) / J.D. Adachi, C. Berger, R. Barron [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-019-0598-x // Osteoporos. – 2019. – Vol. 14 (1). – P. 53.
193. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in Chinese Postmenopausal Women Awaiting Total Knee Arthroplasty / Y. Tao, S. Tang, X. Huang [et al.]. – DOI 10.2147/CIA.S297947 // Clin Interv Aging. – 2021. – Vol. 16. – P. 379-387.
194. Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fractures in elderly Chinese men and women: results of Mr. OS (Hong Kong) and Ms. OS (Hong Kong) studies / A.W. Kwok, J.S. Gong, Y.X. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-012-2040-8 // Osteoporos Int. – 2013. – Vol. 24 (3). – P. 877-885.
195. Prevalence of FRAX risk factors and the osteoporosis treatment gap among women  $\geq 70$  years of age in routine primary care across 8 countries in Europe / E.

McCloskey, J. Rathi, S. Heijmans [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-021-01048-8 // Arch Osteoporos. – 2022. – Vol. 17 (1). – P. 20.

196. Quality of Life and Functional Independence of Hip Fracture Patients: Data from a Single Center Follow-Up Study in Sri Lanka / T. Abeygunasekara, S. Lekamwasam, J. Lenora, G. Alwis. – DOI 10.4235/agmr.21.0016 // Ann Geriatr Med Res. – 2021. – Vol. 25 (2). – P. 98-104.

197. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis / A. Tian, J. Ma, K. Feng [et al.]. – DOI 10.1186/s13018-019-1100-6 // J Orthop Surg Res. – 2019. – Vol. 14 (1). – P. 68.

198. Relation of Age, Sex and Bone Mineral Density to Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Chinese Women and Men / Q.S. Wei, Z.Q. Chen, X. Tan [et al.]. – DOI 10.1111/os.12206 // Orthop Surg. – 2015. – Vol. 7 (4). – P. 343-349.

199. Relation of JAGGED 1 and collagen type 1 alpha 1 polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women / L.Q. Zhang, H. Liu, X.F. Huang // Int. j. clin. exp. pathol. – 2014. – Vol. 7, № 10. – P. 7142-7147.

200. Relationship between bone mineral density and fragility fracture risk: a case-control study in Changsha, China / H.L. Li, Y. Shen, L.H. Tan [et al.]. – DOI 10.1186/s12891-021-04616-8 // BMC Musculoskelet Disord. – 2021. – Vol. 22 (1). – P. 728.

201. Relationship between serum vitamin D and hip fracture in the elderly: a systematic review and meta-analysis / S. Habibi Ghahfarrokhi, A. Mohammadian-Hafshejani, C.M.T. Sherwin, S. Heidari-Soureshjani. – DOI 10.1007/s00774-022-01333-7 // J Bone Miner Metab. – 2022. – Vol. 40 (4). – P. 541-553.

202. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms (BsmI, TaqI, ApaI, and FokI) and calcium intake on bone mass in young Japanese women / Y. Sakamoto, F. Oono, K. Iida [et al.]. – DOI 10.1186/s12905-021-01222-7 // BMC Womens Health. – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 76.

203. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study / K.E. Naylor, R.M. Jacques, M. Paggiosi

[et al.]. – DOI 10.1007/s00198-015-3145-7 // Osteoporos Int. – 2016. – Vol. 27 (1). – P. 21-31.

204. Risk factors and clinical manifestations of osteoporosis among women of transbaikalian region russian and buryat nationalities / S. Verkhoturova, V.V. Gorbunov, S.J. Tsarenok [et al.]. – DOI 10.1007/s001198-014-2892-1 // Osteoporosis International. – 2014. – Vol. 25. – P. 583-652. (IOF Regionals – 5th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Taipei 2014).

205. Risk factors for femoral neck fracture in elderly population / P. Liu, Y. Zhang, B. Sun [et al.]. – DOI 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190378 // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2021. – Vol. 46 (3). – P. 272-277.

206. Risk factors of osteoporosis among indigenous people of trans- Baikalian region of Russian and Buryat nationalities / S.V. Verkhoturova, V.V. Gorbunov, S.U. Tsarenok, M.P. Tereshkov. – DOI 10.1007/s00198-015-3068-3 // Osteoporosis International. – 2015. – Vol. 26, suppl. 1. – P. 247. (WCO-IOF-ESCEO : World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 26–29 March 2015, Milan, Italy).

207. Risk factors of primary and recurrent fractures in postmenopausal osteoporotic Chinese patients: A retrospective analysis study / X. Zhu, L. Chen, L. Pan [et al.]. – DOI 10.1186/s12905-022-02034-z // BMC Womens Health. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 465.

208. Risk factors predicting subsequent falls and osteoporotic fractures at 4 years after distal radius fracture-a prospective cohort study / N. Dewan, J.C. MacDermid, R. Grewal, K. Beattie. – DOI 10.1007/s11657-018-0445-5 // Arch Osteoporos. – 2018. – Vol. 13 (1). – P. 32.

209. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women / A. Balasubramanian, J. Zhang, L. Chen [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-018-4732-1 // Osteoporos Int. – 2019. – Vol. 30 (1). – P. 79-92.

210. Risk of subsequent fractures and mortality in elderly women and men with fragility fractures with and without osteoporotic bone density: the Dubbo Osteoporosis

- Epidemiology Study / D. Bliuc, D. Alarkawi, T.V. Nguyen [et al.]. – DOI 10.1002/jbmr.2393 // *J Bone Miner Res.* – 2015. – Vol. 30 (4). – P. 637-646.
211. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe / J.A. Kanis, N. Norton, N.C. Harvey. – DOI 10.1007/s11657-020-00871-9 // *Archives of osteoporosis.* – 2021. – Vol. 16 (1). – P. 82.
212. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures: a national clinical guideline. – URL: <https://docplayer.net/20412173-Sign-142-management-of-osteoporosis-and-the-prevention-of-fragility-fractures-a-national-clinical-guideline-march-2015-evidence.html> / (date of the application: 15.05.2021).
213. Serum 25-hydroxyvitamin D, bone turnover markers and bone mineral density in postmenopausal women with hip fractures / J. Fan, N. Li, X. Gong, L. He. – DOI 10.1016/j.cca.2017.12.015 // *Clin Chim Acta.* – 2018. – Vol. 477. – P. 135-140.
214. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, sclerostin, osteoprotegerin, osteopontin, osteocalcin and 25-hydroxyvitamin D in Swedish geriatric patients aged 75 years or older with a fresh hip fracture and in healthy controls / P. Wanby, R. Nobin, S.P. Von [et al.]. – DOI 10.1007/s40618-015-0421-5 // *J Endocrinol Invest.* – 2016. – Vol. 39 (8). – P. 855-863.
215. Serum Pyridinoline is Associated With Radiographic Joint Erosions in Rheumatoid Arthritis / A.M.M. Nor Hashimah, R. Sakthiswary, S.S. Shaharir, A. Wahab. – DOI 10.5606/ArchRheumatol.2019.7243 // *Arch Rheumatol.* – 2019. – Vol. 34 (4). – P. 387-394.
216. Serum pyridinoline levels and prediction of severity of joint destruction in rheumatoid arthritis / A. Krabben, R. Knevel, T.W. Huizinga [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.121392 // *J Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40 (8). – P. 1303-1306.
217. Shen H. Vitamin D receptor gene and risk of fracture in postmenopausal women: a meta-analysis / H. Shen, J. Xie, H. Lu. – DOI 10.3109/13697137.2013.856401 // *Climacteric.* – 2014. – Vol. 17 (4). – P. 319-24.
218. Sp1 Binding Site Polymorphism at COL1A1 Gene and Its Relation to Bone Mineral Density for Osteoporosis Risk Factor Among the Sikkimese Men and Women

- of Northeast India / D. Soibam, T.A. Singh, P. Nandy [et al.]. – DOI 10.1007/s12291-017-0728-4 // Indian J Clin Biochem. – 2019. – Vol. 34 (2). – P. 230-233.
219. Spectacular improvement in vitamin D status in elderly osteoporotic women: 8-year analysis of an osteoporotic population treated in a dedicated fracture liaison service / A. Amouzougan, A. Deygat, B. Trombert [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-015-3206-y // Osteoporos Int. – 2015. – Vol. 26 (12). – P. 2869-2875.
220. Strong familial association of bone mineral density between parents and offspring: KNHANES 2008-2011 / H.S. Choi, J.H. Park, S.H. Kim [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-016-3806-1 // Osteoporos Int. – 2017. – Vol. 28 (3). – P. 955-964.
221. Strozyk D. Smoking and bone mineral density: comprehensive analyses of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / D. Strozyk, T.M. Gress, L.P. Breitling. – DOI 10.1007/s11657-018-0426-8 // Arch Osteoporos. – 2018. – Vol. 13. – P. 16
222. Testing a theoretical model of imminent fracture risk in elderly women: an observational cohort analysis of the Canadian Multicentre Osteoporosis Study / A. Papaioannou, J.D. Adachi, C. Berger [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-020-05330-2 // Osteoporos International. – 2020. – Vol. 31 (6). – P. 1145-1153.
223. The Association between Fast Increase in Bone Turnover During the Menopause Transition and Subsequent Fracture / A. Shieh, G.A. Greendale, J.A. Cauley, A.S. Karlamangla. – DOI 10.1210/clinem/dgz281 // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 105 (4). – P. e1440-14408.
224. The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture / Y. Feng, G. Cheng, H. Wang, B. Chen. – DOI 10.1007/s00198-017-3955-x // Osteoporos Int. – 2017. – Vol. 28 (5). – P. 1641-1652.
225. The direct effect of specific training and walking on bone metabolic markers in young adults with peak bone mass / G. Gombos Császár, V. Bajsz, E. Sió [et al.]. – DOI 10.1556/APhysiol.101.2014.001 // Acta Physiol Hung. – 2014. – Vol. 101 (2). – P. 205-215.
226. The Frequency of the LCT\*-13910C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil / S.E. Boschmann,

- A.B. Boldt, I.R. de Souza [et al.]. – DOI 10.1159/000440807 // Medical Principles and Practice. – 2016. – Vol. 25 (1). – P. 18-20.
227. The human lactase persistence-associated SNP -13910\*T enables in vivo functional persistence of lactase promoter-reporter transgene expression / L. Fang, J.K. Ahn, D. Wodziak, E. Sibley. – DOI 10.1007/s00439-012-1140-z // Hum Genet. – 2012. – Vol. 131 (7). – P. 1153-1159.
228. The impact of nonhip nonvertebral fractures in elderly women and men / D. Bliuc, T.V. Nguyen, J.A. Eisman, J.R. Center. – DOI 10.1210/jc.2013-3461 // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 99 (2). – P. 415-23.
229. The relationship between serum vitamin D and fracture risk in the elderly: a meta-analysis / N. Wang, Y. Chen, J. Ji [et al.]. – DOI 10.1186/s13018-020-01603-y // J Orthop Surg Res. – 2020. – Vol. 15 (1). – P. 81.
230. The Risk of Osteoporotic Forearm Fractures in Postmenopausal Women in a Siberian Population Sample / E. Mazurenko, O. Rymar, L. Shcherbakova [et al.]. – DOI 10.3390/jpm10030077 // Journal of Personalized Medicine. – 2020. – Vol. 10(3). – P.77.
231. The role of polymorphic variants of candidates of bone tissue metabolism (VDR Bsm1 c.IVS7G> A, LCT 13910 T> C, COL1A 12046 G-> T) in the development of osteoporosis in women of Russian and Buryat nationalities / S. Verkhoturova, S. Tsarenok, V. Gorbunov [et al.] // WCO-IOF-ESCEO 2019 : World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : Plenary Lecture Abstracts : Abstract book, April 4-7, 2019, Palais des Congrès. – Paris, 2019. – P. 473.
232. The timed up and go test predicts fracture risk in older women independently of clinical risk factors and bone mineral density / B.A.M. Larsson, L. Johansson, H. Johansson [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-020-05681-w // Osteoporos Int. – 2021. – Vol. 32 (1). – P. 75-84.
233. Uebelhart B. Retrospective evaluation of serum CTX levels after denosumab discontinuation in patients with or without prior exposure to bisphosphonates / B. Uebelhart, R. Rizzoli, S.L. Ferrari. – DOI 10.1007/s00198-017-4080-6 // Osteoporos Int. – 2017. – Vol. 28 (9). – P. 2701-2705.

234. Undiagnosed vertebral fractures influence quality of life in postmenopausal women with reduced ultrasound parameters / R. Nuti, C. Caffarelli, G. Guglielmi [et al.]. – DOI 10.1007/s11999-014-3588-8 // Clin Orthop Relat Res. – 2014. – Vol. 472 (7). – P. 2254-2261.
235. University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical care: Osteoporosis: Prevention and Treatment. – URL: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/osteoporosis-prevention-and-treatment> / (date of the application: 15.05.2021).
236. VDR polymorphisms effect on bone mineral density in Polish postmenopausal women / A.E. Spinek, I. Majsterek, A. Walczak. – DOI 10.1127/homo/2021/1356 // Homo. – 2021. – Vol. 72 (3). – P. 239-260.
237. VDR and TNFSF11 polymorphisms are associated with osteoporosis in Thai patients / M. Techapatiphandee, N. Tammachote, R. Tammachote [et al.]. – DOI 10.3892/br.2018.1137 // Biomedical reports. – 2018. – Vol. 9 (4). – P. 350-356.
238. Vertebral fracture in postmenopausal Chinese women: a population-based study / L. Cui, L. Chen, W. Xia [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-017-4085-1 // Osteoporos Int. – 2017. – Vol. 28 (9). – P. 2583-2590.
239. Vertebral fracture prevalence in black and white South African women / M. Conradie, M.M. Conradie, A.T. Scher [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-015-0203-x // Arch Osteoporos. – 2015. – Vol. 10. – P. 203.
240. Vitamin D insufficiency over 5 years is associated with increased fracture risk-an observational cohort study of elderly women / D. Buchebner, F. McGuigan, P. Gerdhem [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-014-2823-1 // Osteoporos Int. – 2014. – Vol. 25 (12). – P. 2767-2775.
241. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism influences the risk of osteoporosis in postmenopausal women of Northwest India / M. Singh, P. Singh, S. Singh [et al.] // Archives of Osteoporosis. – 2013. – Vol. 8, № 1-2. – P. 1.
242. Vitamin D receptor Bsm I polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal women: a meta-analysis from 42 studies / J.L. Liao, Q. Qin, Y.S. Zhou

- [et al.]. – DOI 10.1186/s12263-020-00679-9 // *Genes Nutr.* – 2020. – Vol. 15 (1). – P. 20.
243. Vitamin D receptor Bsm I polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women / B. Zhao, W. Zhang, S. Du, Z. Zhou. – DOI 10.5114/aoms.2016.57475 // *Arch Med Sci.* – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 25-30.
244. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Affect Osteoporosis-Related Traits and Response to Antiresorptive Therapy / V. Mondockova, V. Kovacova, N. Zemanova [et al.]. – DOI 10.3390/genes14010193 // *Genes (Basel)*. – 2023. – Vol. 14 (1). – P. 193.
245. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures / G. Ballane, J.A. Cauley, M.M. Luckey, G. El-Hajj Fuleihan. – DOI 10.1007/s00198-017-3909-3 // *Osteoporos Int.* – 2017. – Vol. 28 (5). – P. 1531-1542.
246. Wu J. Association of collagen type I alpha 1 +1245G/T polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women: a meta-analysis / J. Wu, M. Yu, Y. Zhou. – DOI 10.1111/1756-185X.13052 // *International Journal of Rheumatic Diseases.* – 2017. – Vol. 20 (7). – P. 903-910.
247. Yu M. Lack of association between vitamin D receptor polymorphisms Apal (rs7975232) and BsmI (rs1544410) and osteoporosis among the Han Chinese population: A meta-analysis / M. Yu, G.Q. Chen, F. Yu. – DOI 10.1016/j.kjms.2016.10.002 // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2016. – Vol. 32 (12). – P. 599-606.

## Приложение 1

## Карта исследования №

<b>ФИО</b>		
<b>Возраст</b>		
<b>Рост (м)</b>	<b>Вес (кг)</b>	<b>ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b>
<b>Национальность</b>	Русский	Бурят
<b>Остеопороз</b>	Да	Нет
	Средней тяжести	Тяжёлый
<b>Переломы</b>	Позвонков	Лучевой кости
	Шейки бедра	Другие (указать)
<b>Остеопения</b>	Да	Нет
<b>Факторы риска ОП</b>	Да	Нет
Возраст старше 65 лет	Да	Нет
Женский пол	Да	Нет
Белая (европеоидная) раса	Да	Нет
Предшествующие переломы при небольшой травме	Да	Нет
Склонность к падениям	Да	Нет
Перелом шейки бедра у родителей	Да	Нет
Системный прием ГКС более трех месяцев	Да	Нет
Низкая физическая активность	Да	Нет
Длительная иммобилизация	Да	Нет
Гипогонадизм у мужчин и женщин	Да	Нет
Ранняя менопауза	Да	Нет
Возраст наступления менопаузы	Да	Нет
Курение	Да	Нет
Недостаточное потребление кальция	Да	Нет
Дефицит витамина D	Да	Нет
Злоупотребление алкоголем	Да	Нет
ИМТ <20 кг/м <sup>2</sup> и/или вес менее 57 кг	Да	Нет
Снижение клиренса креатинина и/или СКФ	Да	Нет
Ревматоидный артрит	Да	Нет
Низкая минеральная плотность костной ткани	Да	Нет

**Факторы риска гиповитаминоза****D**

Возраст старше 65 лет	Да	Нет
Ожирение	Да	Нет
Проживание в северных широтах с длинными зимами	Да	Нет
Темный цвет кожи	Да	Нет

**Факторы риска падений**

Немощность	Да	Нет
Низкая физическая активность	Да	Нет
Нарушения зрения	Да	Нет
Снижение клиренса креатинина	Да	Нет
Нарушения сна	Да	Нет
Прием препаратов, вызывающих головокружение или нарушение баланса тела	Да	Нет

**Определение повышенного риска падений**

Тест «Встань и иди», время, сек

<b>Абсолютный риск переломов по FRAX</b>	МО	НФ
--	----	----

**Суточное содержание Кальция в рационе (мг)****Лабораторное исследование**

Креатинин (мкмоль/л)		
СКФ мл/мин по формуле СКD-EPI		
Глюкоза крови (ммоль/л)		
Общий холестерин(ммоль/л)		
Гемоглобин (г/л)		
Скорость оседания эритроцитов (мм/час)		

**Сопутствующие заболевания**

Артериальная гипертензия	ИБС
Хронический пиелонефрит	Другие (указать)