

Исследование полиморфизма гена рецептора витамина D при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе у больных тяжелой бронхиальной астмой

1 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва;

2 – ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;

3 – СПбГУ, Санкт-Петербург;

4 – ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва;

5 – НИИ ревматологии РАМН, Москва

A.M.Putilin, M.V.Moskalenko, I.A.Baranova, M.V.Aseev, N.V.Demin, V.S.Baranov, A.G.Chuchalin

Investigation of polymorphism of the vitamin D receptor gene in patients with severe asthma and steroid-induced osteoporosis

Summary

Unwanted events of systemic steroids (SS) could be predicted by genetic testing for predisposition to the steroid-induced osteoporosis.

The current study was designed to investigate association between TaqI polymorphism of the vitamin D receptor gene (VDR), bone mineral density (BMD) and rate of vertebral and extravertebral fractures in patients with severe asthma and long-term steroid therapy.

The study involved 54 patients (15 males, 39 premenopausal females aged up to 50 years). BMD was measured at lumbar spine and proximal femur using dual X-ray absorptiometry (Hologic QDR-4500A). Frequencies of TT, Tt and tt genotypes, T and t alleles of the VDR gene (TaqI polymorphism) were analyzed by the RFLP method.

The patients with the tt genotype had lower BMD and higher frequency of fractures as compared to the carriers of TT or Tt genotypes ($p < 0.001$) independently on age, daily and cumulative steroid doses, and duration of SS treatment.

Testing for the VDR gene polymorphism is thought to allow detection patients at greater risk of steroid-induced osteoporosis.

Резюме

Для оценки прогноза нежелательного действия приема системных глюкокортикоидов (СГК) возможно проведение генетического тестирования предрасположенности к развитию глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Данная работа посвящена изучению ассоциации TaqI полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) с показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и развитием переломов осевого и периферического скелета у больных тяжелой бронхиальной астмой (БА), длительно принимающих СГК. Анализ проводился у 54 больных БА (15 мужчин и 39 женщин в возрасте до 50 лет, женщины в пременопаузе). МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости измерена методом DXA на аппарате "Hologic QDR-4500A". Методом ПДРФ проанализированы частоты генотипов и аллелей гена VDR (TT-, Tt- и tt- генотипы, T и t аллели — Taq I полиморфизма).

Независимо от возраста, суточной и кумулятивной доз, длительности приема СГК пациенты с tt — генотипом имели более низкие показатели МПКТ и чаще переносили переломы, чем пациенты с TT — и Tt — генотипами ($p < 0,001$).

Тестирование полиморфизма гена VDR расширяет возможности раннего, досимптоматического выявления пациентов группы высокого риска развития глюкокортикоид-индуцированного остеопороза.

Глюкокортикоид-индуцированный (ГИ) остеопороз является одним из наиболее частых и тяжелых осложнений длительной терапии системными глюкокортикоидами (СГК). Характерные проявления остеопороза — снижение массы костной ткани и нарушение ее микроархитектоники, снижение прочности кости и повышенный риск переломов [1].

Изменения показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и склонность к развитию переломов у больных, принимающих СГК, весьма вариабельны. Индивидуальная чувствительность к глюкокортикоидам (ГК) хорошо известна, но ее механизмы до сих пор нуждаются в уточнении. Несмотря на длительный прием препаратов в больших дозах, значения МПКТ могут оставаться в пределах нормы, а на фоне относительно кратковременного

приема невысоких доз ГК может развиваться тяжелый остеопороз с переломами костей осевого и периферического скелета.

Попытки определить минимальную ("пороговую") дозу СГК, при превышении которой возрастает риск развития переломов и необходимы неотложные диагностические и лечебные мероприятия, не увенчались успехом. В большинстве опубликованных работ и рекомендаций такой "пороговой" считалась доза, превышающая 7,5 мг / сут. в преднизолоновом эквиваленте [2]. Однако было показано, что дозы меньше 7,5 мг / сут. также сопровождаются увеличением риска развития переломов [3, 4]. То есть можно утверждать, что "безопасных" доз СГК не существует. Оценка риска развития переломов стала обязательной для всех больных, принимающих ГК.

В последние годы появились данные о том, что применение ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК) также сопровождается снижением МПКТ [4, 5]. По данным некоторых популяционных исследований "случай—контроль", у пациентов пожилого и старческого возраста, получавших ИГК, было отмечено увеличение относительного риска развития остеопоротических переломов [6, 7].

Известно, что низкие значения МПКТ являются одним из наиболее важных факторов риска развития остеопоротических переломов. Согласно рекомендациям ВОЗ, разработанным первоначально для постменопаузального, а в последующем экстраполированным на остеопороз другой этиологии, критическим уровнем, сигнализирующим о высоком риске развития переломов, является $-2,5$ стандартных отклонения (SD) по критерию Т [8]. Однако переломы при ГИ остеопорозе происходят при более высоких показателях МПКТ, чем при постменопаузальном. Учитывая это, в современных рекомендациях по ГИ остеопорозу пороговое значение МПКТ, требующее проведения лечебных мероприятий, увеличено до $-1,5 SD$ [3] и даже до $-1 SD$ [4]. При этом подчеркивается, что риск переломов при применении СГК значительно выше, чем можно было бы ожидать при оценке МПКТ [4].

Отсутствие четких рекомендаций для оценки риска развития переломов заставляет принимать во внимание совокупность многих факторов, включающих, помимо приема СГК и показателей МПКТ, возраст, наличие остеопоротических переломов в анамнезе у пациента и его ближайших родственников, характер питания, вредные привычки, уровень физической активности, наличие сопутствующих заболеваний и т. д.

В последние годы для получения более четкого представления о причинах и условиях развития остеопороза, интенсивно исследуется генетическая компонента патогенеза заболевания [9, 10]. Выполнено большое число исследований по идентификации генов, определяющих метаболизм костной ткани [11–14], активно ведутся работы по выявлению возможной связи особенностей генотипа и реакции на факторы внешней среды (особенности питания, образ жизни) [12, 15]. В связи с этим актуально проведение генетических исследований для выявления группы высокого риска развития остеопороза среди больных, вынужденных длительно принимать СГК.

Целью настоящей работы стало изучение ассоциации аллелей гена рецептора витамина D (VDR) с показателями МПКТ и развитием переломов костей осевого и периферического скелета у больных тяжелой бронхиальной астмой (БА), длительно принимающих СГК.

Материалы и методы

Группа обследованных больных. В исследование были включены пациенты в возрасте от 25 до 50 лет обоих

полов (женщины — в пременопаузе), страдающие тяжелой БА [16], принимавшие СГК не менее 6 мес. и не получавшие лекарственных препаратов для лечения остеопороза.

Критериями исключения из исследования стали наличие у пациентов патологии органов дыхания, отличной от БА, заболеваний и состояний, вызывающих развитие вторичного остеопороза иной этиологии, беременность или лактация, нежелание участвовать в исследовании.

Анкетирование проводилось для отбора больных и оценки факторов, влияющих на МПКТ и риск развития переломов. Оценивали возраст, наличие сопутствующих заболеваний, гинекологический статус у женщин, курение и злоупотребление алкоголем, степень физической активности, возраст начала заболевания БА и ее длительность, возраст начала приема СГК и его длительность, суточную и кумулятивную дозы СГК, наличие переломов костей на фоне приема СГК. Учитывали только переломы, произошедшие без видимых причин или под действием минимальной нагрузки (падение с высоты, не превышающей собственный рост, неловкое движение). Измеряли рост и вес пациентов, оценивали индекс массы тела (ИМТ). Суточное потребление кальция с продуктами питания рассчитывали по дневнику пациента в соответствии с диетическими таблицами [17].

Измерение МПКТ. Использовали метод двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (аппарат "Hologic QDR-4500A"). Оценивали МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), проксимальном отделе бедра в целом и в 2-х его точках (шейка бедра и большой вертел). Согласно рекомендациям ВОЗ, снижение МПКТ на $1–2,5 SD$ от пиковой костной массы (Т-критерий) соответствует остеопении, более, чем на $2,5 SD$ — остеопорозу, наличие при этом одного и более переломов костей осевого или центрального скелета — тяжелому остеопорозу.

Рентгенография. Всем больным было выполнено классическое рентгенологическое исследование позвоночника в 2-х проекциях для обнаружения осложений остеопороза и проведения дифференциальной диагностики остеопороза с различными патологическими состояниями, способными приводить к снижению содержания минеральных веществ в костной ткани.

Молекулярно-генетический анализ. Методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ) был изучен Т→С полиморфизм в 9-м экзоне гена рецептора витамина D (VDR). Амплификацию изучаемого участка гена проводили согласно предложенным условиям [18]. Для амплификации использовали термоциклер фирмы "Perkin Elmer Cetus" (США). Качество амплификации оценивали по результатам электрофореза в 7 % полиакриламидном геле. Продукт амплификации подвергали гидролизу эндонуклеазой рестрикции TaqI. Расщепление ДНК проводили по прописям, реко-

мендованным фирмой-изготовителем (ООО "СибЭнзим", Новосибирск). Полноту гидролиза оценивали по результатам электрофореза в 7 % полиакриламидном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в проходящих УФ лучах. На представленной электрофореграмме рестрикции амплифицированного фрагмента виден фрагмент размером 360 пар оснований, соответствующий Т-аллели гена VDR и фрагменты размером 248 и 112 пар оснований, соответствующие t-аллели гена VDR (рис. 1), при этом аллель t соответствует наличию сайта рестрикции для эндонуклеазы TaqI, аллель Т — его отсутствию.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи методов непараметрической статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 6. Описательная статистика представлена медианой, нижним и верхним квартилями. Сравнение 3 групп проводилось по методу ANOVA Краскела–Уоллиса, 2 групп — по U-критерию Манна–Уитни.

Результаты

Пациентам, соответствующим критериям включения и исключения из исследования, было предложено явиться в клинику для проведения анкетирования, взятия крови для последующего проведения генетического анализа и исследования МПКТ. Полностью были обследованы 54 пациента (15 мужчин и 39 женщин) в возрасте 42 года (35; 47). Возраст начала заболевания составил 24,5 года (14; 36), длительность заболевания — 14 лет (9; 23), возраст начала приема СГК — 34 года (24; 40), суточная доза СГК — 10 мг (5; 15), длительность приема СГК — 6 лет (4; 9), кумулятивная доза — 23,72 г (8,21; 47,45).

После проведения генетического анализа больные были распределены на группы в соответствии с генотипом: 21 пациент с генотипом ТТ, 23 — Тt и

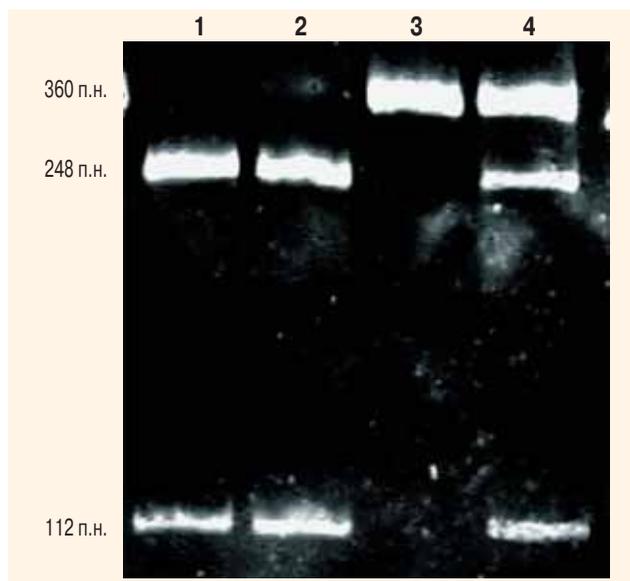


Рис. 1. Электрофореграмма, иллюстрирующая анализ TaqI полиморфизма гена VDR. Генотипы: 1, 2 — tt; 3 — TT; 4 — Tt

10 — tt. Эти группы оказались сопоставимы для последующего анализа по ИМТ, возрасту начала БА и ее длительности, возрасту начала приема СГК и его длительности, суточной и кумулятивной дозам СГК. Кумулятивная доза СГК была несколько ниже у носителей генотипа tt, однако разница была статистически недостоверной ($p > 0,05$) (таблица).

В группе с генотипом ТТ у большинства больных значения МПКТ оставались в пределах нормы, у большинства больных с генотипом Тt была диагностирована остеопения, у большинства больных с генотипом tt — остеопороз (рис. 2).

При сравнении значений МПКТ поясничного отдела позвоночника (L1-L2), шейки бедра (*Neck*), области большого вертела (*Trochanter*) и проксимального отдела бедренной кости в целом (*Total*) по T-критерию были выявлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,005$) (таблица).

Таблица
Характеристика пациентов носителей различных генотипов гена VDR

Показатель	ТТ (n = 21)	Tt (n = 23)	tt (n = 10)	Уровень p*
Медиана (межквартильный размах)				
Возраст	42 (36; 46)	40 (34; 47)	42,5 (38; 47)	0,96
ИМТ	27,6 (23,7; 34,8)	27,3 (25,2; 32,7)	25,3 (23,8; 32,6)	0,61
Возраст начала заболевания	27 (20; 35)	20 (10; 37)	24 (12; 34)	0,79
Длительность заболевания	12 (9; 20)	15 (10; 25)	18 (9; 24)	0,47
Возраст начала приема СГК	36 (25; 40)	37 (27; 42)	32 (20; 34)	0,41
Суточная доза СГК	10 (7,5; 10)	10 (5; 15)	10 (5; 15)	0,36
Длительность приема СГК	6 (5; 7)	4 (3; 9)	8,5 (3; 11)	0,56
Кумулятивная доза СГК	25,6 (11,0; 43,8)	14,6 (7,3; 36,5)	36,5 (14,6; 53,0)	0,38
МПКТ (по T-критерию)				
L1-L4	-0,84 (-1,95; -0,47)	-1,90 (-1,89; 1,18)	-2,94 (-3,49; -2,15)	0,003
Neck	-0,52 (-1,13; -0,24)	-1,06 (-1,73; -0,20)	-2,55 (-3,17; -1,43)	0,0002
Trochanter	-0,04 (-0,80; 0,75)	-0,68 (-1,41; -0,23)	-1,77 (-2,68; -0,77)	0,003
Total	-0,01 (-0,74; 0,60)	-0,60 (-1,20; -0,10)	-1,8 (-2,4; -0,79)	0,002

Примечание: * — ANOVA (Краскелл–Уоллис).

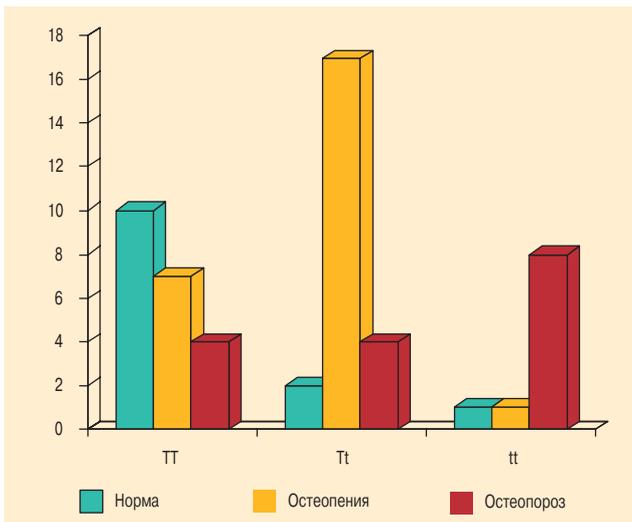


Рис. 2. Пластины с нормальной МПКТ, с остеопенией и остеопорозом в зависимости от их генотипа (ТТ, Тt или tt)

У пациентов с tt-генотипом МПКТ оказалась меньше, чем у носителей генотипов Tt (для поясничного отдела позвоночника $p = 0,019$, проксимального отдела бедренной кости в целом $p = 0,011$, шейки бедра $p = 0,0017$, области большого вертела $p = 0,013$) и ТТ ($p = 0,0018$; $0,0017$; $0,00031$; $0,0031$ соответственно). МПКТ больных с генотипами ТТ и Тt различалась только в шейке бедра ($p = 0,040$). Максимальное число случаев переломов костей осевого и периферического скелета наблюдалось у больных с генотипом tt, меньшее — с генотипом Тt. В группе носителей генотипа ТТ перелом был выявлен лишь в одном случае (рис. 3).

Обсуждение

Из множества генов, детерминирующих МПКТ, полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) изучен лучше всего. Это вполне объяснимо: витамин D — один из главных регуляторов кальциевого баланса и

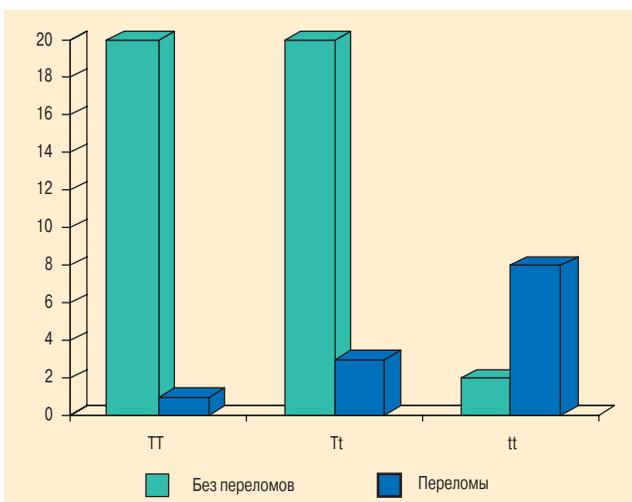


Рис. 3. Пациенты с переломами осевого и периферического скелета и без переломов в зависимости от их генотипа (ТТ, Тt или tt)

костного обмена, повышающий абсорбцию кальция в тонкой кишке, активность остеобластов и остеокластов, продукцию паратиреоидного гормона, а также образование собственного метаболита в почках.

Ген VDR расположен на коротком плече 12 хромосомы (12p12-q14), имеет размер 75 Кб и содержит 11 экзонов. В гене выделяют некодирующую и кодирующую области. Некодирующая область находится на 5'-конце гена и включает экзоны 1А, 1В и 1С. Последующие 8 экзонов (2–9) кодируют структурную часть белкового продукта гена VDR [19]. В промоторной области гена отсутствует ТАТА-бокс и имеется несколько сайтов узнавания для транскрипционного фактора Sp1. В результате альтернативного сплайсинга экзонов 1А и 1С в различных тканях образуется 3 уникальных мРНК.

Ген VDR характеризуется полиморфизмом, который может быть идентифицирован с помощью таких ферментов, как FokI [20], ApaI [21], BsmI [22] и TaqI [23]. Сайты полиморфизма BsmI и ApaI локализованы в 8-м интроне гена VDR. BsmI и ApaI полиморфные сайты находятся в неравновесном по сцеплению с TaqI полиморфизмом (при ТТ-генотипе почти в 100 % случаев наблюдаются bb- и aa-генотипы). Этот полиморфизм обусловлен заменой нуклеотида Т на С, что создает сайт рестрикции для эндонуклеазы TaqI в 9-м экзоне.

В 1994 г. *Morrisson et al.* впервые сообщили о связи BsmI полиморфизма VDR и значениями МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у взрослых здоровых людей австралийской когорты. Было обнаружено, что при ВВ-генотипе МПКТ ниже, чем при bb. После этой публикации началось широкое изучение связи полиморфизма VDR с МПКТ и костным обменом [22]. В работе *Spector et al.* была доказана связь генотипов VDR и изменением МПКТ у близнецов в постменопаузе. Частота выявления аллелей, полиморфных по TaqI, для генотипа tt составляла 19,5 %, Tt — 41,0 % и ТТ — 39,5 %. Выраженность зависимости МПКТ и различных генотипов VDR отличалась для разных отделов скелета, и оказалась наиболее достоверной для проксимального отдела бедра и лучевой кости [24]. Результаты дальнейших исследований как подтверждали, так и опровергали эту закономерность. Противоречивость полученных результатов, возможно, связана с различием влияния полиморфных продуктов гена VDR на механизм кальцификации костной ткани.

Терапия ГК препятствует нормальному остеогенезу. Значительную роль при этом играет нарушение абсорбции кальция в кишечнике, обусловленное как снижением образования в печени 25-(ОН)D₃, так и замедленным превращением его в кальцитриол из-за торможения активности 1α-гидроксилазы почек [25]. ГК нарушают экспрессию рецепторов витамина D, связывание с ними кальцитриола и другие функции. Поскольку полиморфизм гена VDR может быть связан с изменением значений МПКТ и абсорбцией кальция в кишечнике, возникает вопрос, существует

ли связь генотипа VDR пациента с увеличением или уменьшением риска развития остеопороза.

Попытки изучения ассоциации генотипов VDR и показателей МПКТ у пациентов, получающих СГК, предпринимались и ранее. В 1999 г. Ho Y.V. et al. [26] опубликовали результаты обследования 193 женщин (150 — в пременопаузе и 43 — в постменопаузе) и 70 мужчин австралийской когорты, страдавших ревматоидным артритом, обструктивными заболеваниями легких и другими заболеваниями, в лечении которых используются СГК. Кумулятивная доза ГК у всех больных превысила 1,8 г / год в преднизолоновом эквиваленте. Авторами не было выявлено значительной разницы МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости у больных с различными VDR-генотипами (варианты BsmI и TaqI-фрагментов рестрикции) ни до, ни после введения поправки на возраст, пол, ИМТ, основное заболевание, возраст начала и длительность заболевания, кумулятивную дозу СГК, статус курения и потребление кальция с продуктами питания. При повторном измерении МПКТ у 79 больных через 4–48 мес., статистически значимых различий между BsmI генотипами и скоростью потери костной массы получено не было.

Результаты второго исследования были опубликованы Li Y. et al. в 2002 г. [27]. Ассоциация BsmI VDR и МПКТ оценивалась у 71 больного ревматическими заболеваниями, длительно принимавшими СГК. У этих пациентов были определены 2 распространенных в Китае генотипа: Bb в 88,7 % случаев и bb — в 11,3 %. Группы пациентов не отличались по возрасту, полу, ИМТ, длительности и форме заболевания, длительности приема СГК и их кумулятивной дозе. Несмотря на то, что показатели МПКТ не были одинаковы у больных с различными генотипами, статистических различий выявлено не было.

Наше исследование, в отличие от представленных работ, было проведено со строгим ограничением возрастных рамок (больные до 50 лет, женщины в пременопаузе). У пациентов не было иных, кроме БА, заболеваний, которые могли бы привести к развитию вторичного остеопороза и повлиять на результаты исследования. Были обследованы пациенты обоих полов, поскольку развитию ГИ остеопороза подвержены как мужчины, так и женщины. При сравнении пациентов с различными генотипами оказалось, что у носителей генотипа tt МПКТ была меньше и переломы костей случались чаще, чем у больных с генотипами TT и Tt. Мы не смогли проследить изменения МПКТ в динамике, поскольку всем больным, принимавшим СГК, должны назначаться профилактические и лечебные мероприятия, безусловно, влияющие на значения МПКТ.

Полученные результаты значимы при идентификации пациентов высокого риска развития остеопороза не только среди принимающих СГК. В последние года ГК принимаются при тяжелом течении БА как "терапия отчаяния". В связи с увеличением числа со-

общений о влиянии ИГК на МПКТ, исследование полиморфизма гена VDR, возможно, позволит выявить группу высокого риска среди больных, получающих ГК. Вероятно, что такие больные нуждаются не только в подборе рациональной терапии БА, но и в динамическом наблюдении и своевременном назначении препаратов, профилактирующих развитие остеопороза. Нет сомнений в том, что при проведении дальнейших молекулярно-генетических исследований для других генов метаболизма костной ткани, у пациентов с ГИ остеопорозом будут получены более объективные данные о природе и механизмах действия наследственных и экзогенных факторов, определяющих предрасположенность к остеопорозу.

Выводы

1. У больных, длительно получающих СГК по поводу тяжелой БА, выявлена достоверная связь VDR генотипов с изменением МПКТ и риском развития переломов.
2. У больных со значительным снижением МПКТ и высоким риском развития переломов выявлена связь с носительством функционально неполноценного генотипа tt и аллелем t гена VDR.

Литература

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am. J. Med. 1993; 94: 646–650.
2. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology task force on osteoporosis guidelines. Arth. & Rheum. 1996; 39 (11): 1791–1801.
3. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. 2002; 167 (10. suppl.): S1–S34. Can. Med. Fssoc. J.
4. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London: Royal College of Physicians; 2002.
5. Health care guideline: diagnosis and treatment of osteoporosis. Institute for clinical systems improvement. www.icsi.org, 2004.
6. Hubbard R.B., Smith C.J.P., Smeeth L. et al. Inhaled corticosteroids and hip fracture. Am.J. Respir Crit. Care Med. 2002; 166: 1563–1566.
7. Suissa S., Baltzan M., Kremer R., Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169 (1): 83–88.
8. Ralston S.H. The genetics of osteoporosis. Bone 1999; 25 (1): 85–86.
9. Ralston S.H. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87 (6): 2460–2466.
10. Audi L., Garcia-Ramirez M., Carrascosa A. Genetic determinants of bone mass. Horm. Res. 1999; 51(3): 105–123.
11. Eisman J. A. Genetics of osteoporosis. Endocr. Rev. 1999; 20 (6): 788–804.
12. Gong G., Stern H.S., Cheng S.C. et al. The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphism. Osteoporos. Int. 1999; 9 (1): 55–64.

13. *Efstathiadou Z., Tsatsoulis A., Ioannidis J.P.* Association of collagen Ialpha 1 Sp1 polymorphism with the risk of prevalent fractures: a meta-analysis. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16 (9): 1586–1592.
14. *Eastell R., Reid D.M., Compston J. et al.* Secondary prevention of osteoporosis: when should a non-vertebral fracture be a trigger for action? *Quart J. Med.* 2001; 94 (11): 575–597.
15. *Покровский А.А. (ред.).* Химический состав пищевых продуктов. М.: Медицина; 1976.
16. *Москаленко М.В., Асеев М.В., Котова С.М., Баранов В.С.* Анализ ассоциации аллелей генов *Col1a1*, *VDR* и *CALCR* с развитием остеопороза. *Экол. генетика* 2004; 2 (1): 38–43.
17. *Miyamoto K., Kesterson R.A., Yamamoto H. et al.* Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol. Endocrinol.* 1997; 11: 1165–1179.
18. *Minamitani K., Takahashi Y., Minagawa M.* Exon 2 polymorphism in the human vitamin D receptor gene is a predictor of peak BMD. *J. Bone Miner. Res.* 1996; 11 (suppl.): 207.
19. *Faraco J.H., Morrison N.A., Baker A.S. et al.* ApaI dimorphism at human vitamin D receptor gene locus. *Nucleic Acids Res.* 1989; 17: 2150.
20. *Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A., Kelly P.J.* Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284–287.
21. *Hustmyer F.G., Deluca H.F., Peacock M.* ApaI, BsmI, EcoRV, and TaqI polymorphisms at human vitamin D receptor gene locus in Caucasians. Blacks and Asians. *Hum. Mol. Genet.* 1993; 2: 487.
22. *Spector T.D., Keen R.W., Arden N.K. et al.* Influence of vitamin receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women; a twin study in Britain. *Br. Med. J* 1995; 310 (6991): 1357–1360.
23. *Bowman A.R., Epstein S.* Drug and hormone effects on vitamin D metabolism. In: Fieldman D., Glorieux F.H., Pike J.W., eds. *Vitamin D*, San Diego: Academic Press; 1997. 797–829.
24. *Ho Y.V., Briganti E.M., Duan Y. et al.* Polymorphism of the vitamin D receptor gene and corticosteroid-related osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 1999; 9 (2): 134–138.
25. *Li Y., Xu L., Shen L., Chen L.* Relationship between glucocorticoid-induced osteoporosis and vitamin D receptor genotypes. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2002; 22 (4): 317–323.

Поступила 01.07.05

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.248-085.357+616.71-007.234-02