

УДК 618.173:616.71-007.234]+615.356:575
DOI 10.23648/UMBJ.2017.26.6221

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА SP1 ГЕНА COL1A1 С МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Э.А. Майлян

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, Украина

e-mail: mea095@yandex.ru

Полученные к настоящему времени данные о влиянии полиморфизма Sp1 гена COL1A1 на минеральную плотность костной ткани и риск развития остеопороза противоречивы.

Цель. Изучить ассоциации полиморфизма Sp1 гена COL1A1 с минеральной плотностью различных участков скелета у женщин в постменопаузальном возрасте.

Материалы и методы. Обследовано 483 женщины в постменопаузу. Остеоденситометрия выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Полиморфизм 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 исследовался методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Установлено, что женщины постменопаузального возраста с генотипом GG полиморфизма Sp1 гена COL1A1 имеют более высокие показатели веса тела, чем остальные лица ($p=0,044$), а также индекса массы тела по сравнению с обладателями генотипа GT ($p=0,047$). Генотип GT по сравнению с генотипом GG ассоциируется ($p=0,005$) со снижением уровней минеральной плотности кости и T-критерия в зоне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделах левой и правой бедренных костей, в т.ч. зоны шейки левого и правого бедра. Со снижением вышеуказанных показателей остеоденситометрии на уровне проксимального отдела левой бедренной кости также имеет связь генотип TT ($p=0,004$).

Заключение. Полученные данные могут быть использованы для разработки критериев выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин в постменопаузу, ранней диагностики заболевания и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ген COL1A1, полиморфизм, Sp1, женщины, постменопауза, минеральная плотность кости.

Введение. Остеопороз относится к широко распространенным метаболическим заболеваниям скелета. В структуре заболеваемости по социально-экономической и медицинской значимости остеопороз стал ведущей патологией костно-мышечной системы [1]. Наиболее распространенной формой заболевания является постменопаузальный остеопороз, которым страдают до 40 % женщин в постменопаузе [2]. Причем в большинстве случаев остеопороз длительное время остается нераспознанным и выявляется только лишь после возникновения низкоэнергетических переломов.

Учитывая актуальность остеопороза, мультифакторную природу и ведущую роль генетических факторов в его развитии [3, 4], чрезвычайно важным является поиск генетических предикторов заболевания. К настоя-

щему времени выделена группа генов-кандидатов остеопороза, к перечню которых отнесен и ген α -1 цепи коллагена 1 типа (COL1A1). Мутации в генах, участвующих в образовании коллагена, могут быть причиной структурно-функциональных изменений основного компонента соединительной ткани и способствовать развитию ряда заболеваний, в т.ч. остеопороза. Одной из таких мутаций является полиморфизм Sp1 в гене COL1A1 (rs1800012), который приводит к увеличению соотношения α -1 и α -2 цепей коллагена и в конечном итоге к ухудшению костной микроархитектуры [5].

Влияние полиморфизма Sp1 гена COL1A1 на минеральную плотность костной ткани и/или риск переломов изучалось и ранее. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о противоречивости полученных результатов.

Кроме того, исследованию роли данного полиморфизма в развитии постменопаузального остеопороза в странах СНГ уделено крайне недостаточное внимание, а имеющиеся единичные публикации [6, 7] не позволяют сделать достаточно обоснованные выводы. Наряду с этим комплексные исследования, посвященные изучению связи полиморфизма Sp1 гена COL1A1 с показателями остеоденситометрии различных участков скелета женщин в постменопаузальном возрасте, не проводились.

Цель исследования. Изучить связь генотипов полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 у женщин в постменопаузальном возрасте с уровнями минеральной плотности поясничных позвонков L1–L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей и дистального отдела предплечья недоминантной руки.

Материалы и методы. Обследовано 483 женщины в постменопаузальном возрасте. На момент обследования все женщины имели стойкое отсутствие менструаций как минимум в течение одного года, не получали заместительную гормональную и антиостеопоротическую терапию, глюкокортикостероидные препараты. Кроме того, критериями исключения являлись наличие овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний.

При обследовании у женщин выяснялись возраст, рост, вес, длительность постменопаузального периода. Индекс массы тела (ИМТ) вычислялся по формуле $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела (кг), h – рост (м).

Остеоденситометрия выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на уровне поясничных позвонков L1–L4, проксимальных отделов левой и правой бедренной кости (Total Hip), в т.ч. зоны шейки левого и правого бедра (Neck), а также дистального отдела костей предплечья недоминантной руки. Для этого использовались денситометры Discovery W

QDR Series X-Ray Bone Densitometer (HOLOGIC Inc., США) и Prodigy (GE Medical Systems LUNAR, США). Результаты остеоденситометрии представлялись в виде показателей минеральной плотности костной ткани (МПК) и T-критерия.

Для определения генетического полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 использовалась периферическая кровь женщин, отобранная натощак с ЭДТА. Выделение ДНК и детекция полиморфизма осуществлялись с помощью соответствующих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ) методом ПЦР в режиме реального времени. Учет реакции производился на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программ MedStat и STATISTICA for Windows 6.0 (StatSoft, Inc.). Для проверки распределения показателей на нормальность использовался критерий χ^2 . В связи с тем что распределение отдельных показателей отличалось от нормального, в описательной статистике использовались непараметрические методы. Вычислялись медиана (Me), ошибка медианы (m). Для парных сравнений центров независимых выборок использовался W-критерий Вилкоксона. Соответствие распределения данных закону Hardy–Weinberg [8] оценивалось с помощью критерия χ^2 . Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Обследованные женщины имели возраст от 38 до 87 лет, длительность постменопаузы составляла от 1 до 40 лет. Средние показатели (Me±m) возраста и длительности постменопаузы составили соответственно 61,0±0,5 и 12,00±0,49 года. Рост и вес обследованных лиц были установлены на уровне 162,00±0,38 см и 72,00±0,75 кг соответственно. ИМТ равнялся 27,60±0,27 кг/м².

Распределение у обследованных женщин генотипов полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 соответствовало равновесию Hardy–Weinberg ($p=0,84$). Подробная частотная характеристика изученного локуса представлена в табл. 1. Частота аллеля G составила 0,82, а аллеля T – 0,18. Следует от-

метить, что установленная в нашей работе частота генотипов полиморфизма Sp1 гена COL1A1 существенно не отличалась от данных, полученных другими авторами. Так, среди польских женщин постменопаузального возраста ($n=311$) удельный вес обладате-

лей генотипов SS (GG), Ss (GT) и ss (TT) составил соответственно 65,6; 31,2 и 3,2 % [5]. Аналогичный характер распределения генотипов вышеуказанного полиморфизма обнаружен также среди женщин Ирана [9], Мексики [10], Турции [11], Китая [12].

Таблица 1

Соответствие закону Hardy–Weinberg распределения генотипов полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 у обследованных женщин в постменопаузальном возрасте

Генотипы полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
GG	324	67,1	324,7	67,22	0,04	0,84
GT	144	29,8	142,7	29,54		
TT	15	3,1	15,6	3,24		

В табл. 2 представлены результаты анализа основных характеристик женщин, распределенных в три группы в зависимости от генотипов полиморфизма Sp1 гена COL1A1. Установлено, что показатели возраста и длительности постменопаузального периода существенно не различались в выделенных группах женщин. Наряду с этим у гетерозиготных лиц (GT) по сравнению с гомозиготными (GG) были обнаружены более низкие

значения ИМТ ($p=0,047$), а также тенденция к снижению массы тела ($p=0,07$). Причем женщины с генотипом GG в отличие от всех остальных (GT+TT) имели статистически значимое увеличение массы тела ($72,00\pm 0,96$ против $70,00\pm 1,12$ кг; $p=0,044$). Следует отметить также наличие тенденции к снижению показателей роста у женщин с генотипом TT по сравнению с лицами, имеющими сочетание аллелей GG ($p=0,11$) или GT ($p=0,12$).

Таблица 2

Основные характеристики обследованных женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипа полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1

Показатели	Уровни показателей ($M\pm m$) среди женщин с генотипом		
	GG (n=324)	GT (n=144)	TT (n=15)
Возраст, лет	60,00 \pm 0,61	61,00 \pm 0,91	60,0 \pm 2,8
Рост, см	162,00 \pm 0,46	162,00 \pm 0,72	157,00 \pm 2,02
Вес, кг	72,00 \pm 0,96	71,00 \pm 1,16	70,00 \pm 4,16
Индекс массы тела, кг/м ²	27,90 \pm 0,34*	26,90 \pm 0,45	25,30 \pm 1,61
Длительность постменопаузы, лет	13,0 \pm 0,6	11,00 \pm 0,89	15,00 \pm 2,76

Примечание. * – $p=0,047$ между группами женщин, имеющих генотипы GG и GT.

Анализ результатов выполнения остеоденситометрии на уровне поясничных позвонков L1–L4 показал, что в общей группе обследованных женщин средние уровни

МПК и T-критерия составили соответственно $0,868\pm 0,010$ г/см² и $-1,60\pm 0,09$. Следует отметить, что показатели костной ткани поясничных позвонков имели существенные ассо-

циации с генотипом полиморфизма Sp1 гена COL1A1 (табл. 3). Так, женщины, имеющие генотип GG, отличались от обладателей гетерозиготы GT более высокими значениями

уровней МПК и T-критерия ($p < 0,001$). При этом различия уровней вышеуказанных показателей между гомозиготами GG и TT не достигали статистической значимости ($p = 0,09$).

Таблица 3

Показатели остеоденситометрии на уровне поясничных позвонков L1–L4 у женщин в постменопаузальный период в зависимости от полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1

Показатели денситометрии позвонков L1–L4	Уровни показателей ($Me \pm m$) в группах женщин с генотипом			p между группами
	GG, n=324 (группа 1)	GT, n=144 (группа 2)	TT, n=15 (группа 3)	
МПК, г/см ²	0,895±0,012	0,837±0,019	0,840±0,055	1–2: <0,001
T-критерий	-1,40±0,11	-1,90±0,17	-1,90±0,52	1–2: <0,001

Денситометрия проксимального отдела левого бедра была выполнена у 480 женщин, шейки левого бедра – у 384. Уровни МПК в вышеуказанных зонах скелета составили соответственно 0,817±0,008 и 0,685±0,007 г/см², а T-критерия – -1,00±0,07 и -1,50±0,07. Наиболее высокие значения МПК и T-критерия проксимального отдела левого бедра были установлены в группе женщин с генотипом

GG (табл. 4), которые существенно отличались от соответствующих показателей групп лиц, имеющих аллели GT ($p < 0,001$) и TT ($p = 0,004$). Обладатели генотипа GG по сравнению с гетерозиготными (GT) женщинами также имели и более благоприятные характеристики плотности костной ткани шейки левого бедра ($p < 0,001$).

Таблица 4

Показатели остеоденситометрии костей левого бедра у женщин в постменопаузальный период в зависимости от полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1

Показатели денситометрии левой бедренной кости	Уровни показателей ($Me \pm m$) в группах женщин с генотипом			p между группами
	GG (группа 1)	GT (группа 2)	TT (группа 3)	
МПК шейки бедра, г/см ²	0,712±0,009, n=247	0,653±0,013, n=124	0,690±0,041, n=13	1–2: <0,001
T-критерий на уровне шейки бедра	-1,20±0,08, n=247	-1,80±0,12, n=124	-1,40±0,37, n=13	1–2: <0,001
МПК проксимального отдела, г/см ²	0,833±0,009, n=322	0,759±0,015, n=143	0,734±0,043, n=15	1–2: <0,001 1–3: 0,004
T-критерий на уровне проксимального отдела бедра	-0,90±0,08, n=322	-1,50±0,12, n=143	-1,70±0,36, n=15	1–2: <0,001 1–3: 0,004

Результаты остеоденситометрии костей правого бедра в общей группе женщин существенно не отличались от данных, полученных слева ($p > 0,05$). Значения МПК всего проксимального отдела правого бедра и только шейки составили соответственно 0,818±0,034 и 0,689±0,008 г/см². Показатели T-критерия в вышеуказанных зонах определя-

лись на уровне -1,000±0,077 и -1,400±0,075 соответственно. При анализе результатов исследования костей правого бедра в зависимости от полиморфизма Sp1 гена COL1A1 (табл. 5) установлено, что наличие у женщин генотипа GG сочетается с уровнями МПК и T-критерия, значительно превышающими аналогичные показатели женщин с генотипом GT.

Таблица 5

**Показатели остеоденситометрии костей правого бедра
у женщин в постменопаузальный период
в зависимости от полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1**

Показатели денситометрии правой бедренной кости	Уровни показателей (M±m) в группах женщин с генотипом			p между группами
	GG, n=193 (группа 1)	GT, n=98 (группа 2)	TT, n=12 (группа 3)	
МПК шейки бедра, г/см ²	0,710±0,010	0,657±0,016	0,686±0,049	1–2: <0,001
Т-критерий на уровне шейки бедра	-1,30±0,09	-1,70±0,14	-1,45±0,44	1–2: <0,001
МПК проксимального отдела, г/см ²	0,836±0,011	0,798±0,106	0,766±0,046	1–2: 0,005
Т-критерий на уровне проксимального отдела бедра	-0,90±0,09	-1,20±0,14	-1,45±0,38	1–2: 0,004

Периферическая денситометрия в зоне дистального отдела предплечья недоминантной руки была выполнена 96 женщинам. Из них генотипы GG, GT и TT полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 имели 75, 19 и 2 женщины соответственно. Статистическая обработка полученных данных показала, что значение Т-критерия в зоне предплечья у женщин с генотипом GG составило $-2,00 \pm 0,19$. Аналогичный показатель у остальных лиц (GT+TT) имел несколько не достигающую статистической значимости ($p=0,06$) тенденцию к более низким значениям ($-2,90 \pm 0,56$).

Установленные нами ассоциации генотипа GT, а в ряде случаев и генотипа TT полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 со снижением МПК и Т-критерия различных участков скелета женщин в постменопаузу согласуются с результатами других исследований [9–11, 13]. Так, при обследовании женщин русской национальности установлена связь аллеля Т вышеуказанного полиморфизма с повышенным риском как возникновения переломов ($n=372$), так и развития остеопороза ($n=245$) [6]. Ассоциация аллеля Т и гомозиготного генотипа TT полиморфизма Sp1 гена COL1A1 с повышенным риском постменопаузального остеопороза была выявлена и в исследовании ($n=74$), проведенном в Украине [7]. Следует отметить, что в вышеуказанных работах анализ проводился без учета зоны выполнения остеоден-

ситометрии, а также не оценивались уровни МПК при том или ином генотипе.

В недавней же публикации из Китая [12] авторы представили результаты изучения влияния полиморфизма Sp1 гена COL1A1 на МПК как поясничных позвонков, так и бедренной кости. При наличии генотипа GG у китайских женщин постменопаузального возраста средний уровень МПК ($M \pm \sigma$) на уровне поясничных позвонков L2–L4 составил $0,863 \pm 0,142$ г/см². Это значительно превышало ($p < 0,05$) значения аналогичного показателя в группах обследованных с генотипами GT ($0,833 \pm 0,129$ г/см²) и TT ($0,831 \pm 0,133$ г/см²). Следует отметить, что приведенные в этой работе средние уровни МПК поясничных позвонков при различных генотипах существенно не отличались от данных, полученных нами. Вместе с тем китайским ученым не удалось выявить влияния полиморфизма Sp1 гена COL1A1 на МПК бедренной кости.

Установленные в нашей работе связи генотипов GT и TT с низкими показателями как МПК, так и ИМТ, веса тела, по всей видимости, отражают возможное влияние полиморфных вариантов гена COL1A1 не только на костную, но и на другие ткани организма человека. Исходя из полученных ассоциаций можно объяснить, по крайней мере отчасти, тот факт, что низкий ИМТ является предиктором постменопаузального остеопороза. Первопричиной этого могут быть особенно-

сти гена COL1A1, которые обуславливают изменения в синтезе основного вещества соединительной ткани, одновременно влияющие и на состояние скелета, и, возможно, на другие характеристики организма человека, в т.ч. такие, как рост, вес, индекс массы тела.

Наряду с вышеизложенным необходимо указать, что в некоторых исследованиях ассоциаций полиморфизма Sp1 гена COL1A1 с развитием остеопороза и/или риском низкоэнергетических переломов установлено не было [5, 14]. Данные несоответствия в полученных результатах могут быть связаны с особенностями дизайна исследования, различиями в расовой и этнической принадлежности обследованных лиц, недостаточным количеством наблюдений. Несомненно, роль полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 в костной патологии может быть нивелирована действием других генетических систем, ведь остеопороз является полигенным заболеванием [3, 4]. Помимо взаимодействия между собой различных генов, на конечный результат исследований могли оказать влияние и другие не всегда учитываемые факторы, к которым относят особенности образа жизни, экологические условия проживания

и работы, степень ультрафиолетового облучения и т.д. [3, 4].

Заключение. Таким образом, установлено, что женщины постменопаузального возраста с генотипом GG полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 имеют более высокие показатели веса тела, чем остальные лица ($p=0,044$), а также индекса массы тела по сравнению с обладателями генотипа GT ($P=0,047$). Генотип GT по сравнению с генотипом GG ассоциируется со снижением уровней минеральной плотности кости и T-критерия в зоне поясничных позвонков L1–L4, проксимальных отделов левой и правой бедренной кости, в т.ч. зоны шейки левого и правого бедра. Со снижением показателей остеоденситометрии на уровне проксимального отдела левой бедренной кости также имеет связь генотип TT вышеуказанного полиморфизма ($p=0,004$). Полученные данные могут быть использованы для разработки критериев выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин в постменопаузу, ранней диагностики заболевания и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2013; 24 (1): 23–57. Doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
2. Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011; 377 (9773): 1276–1287. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62349-5.
3. Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути. *Остеопороз и остеопатии.* 2015; 2: 15–19.
4. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Проблемы остеологии.* 2015; 18 (2): 3–11.
5. Dytfeld J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., Michalak M., Horst-Sikorska W., Słomski R. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis. *Arch. Med. Sci.* 2016; 12 (2): 288–294. Doi: 10.5114/aoms.2016.59253.
6. Хусаинова Р.И., Селезнева Л.И., Валиев Р.Р., Хуснутдинова Э.К. Изучение молекулярно-генетических основ развития постменопаузального остеопороза в Волго-Уральском регионе. *Медицинская генетика.* 2009; 5: 12–19.
7. Зяблицев С.В., Ларін О.С., Зяблицев Д.С., Чернобривцев П.А. Визначення ролі поліморфізму Sp1 (rs1800012) гена COL1A1 при постменопаузальному остеопорозі. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2016; 53 (1): 47–52.
8. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (4): 505–514. Doi: 10.1093/aje/kwn359.

9. Dehghan M., Pourahmad-Jaktaji R. Sp1 binding site polymorphism of a collagen gene (rs 1800012) in women aged 45 and over and its association with bone density. *Turk. J. Med. Sci.* 2015; 45 (3): 644–650.
10. Falcón-Ramírez E., Hidalgo-Bravo A., Barredo-Prieto B.A., Pineda-Gómez E., Valdés-Flores M. Association of the COL1A1 gene polymorphisms in Mexican postmenopausal women with fracture or with low bone mineral density at the hip. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2016; 28 (3): 567–571. Doi: 10.1007/s40520-015-0449-6.
11. Kurt-Sirin O., Yilmaz-Aydogan H., Uyar M., Seyhan M.F., Isbir T., Can A. Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Gene.* 2014; 540 (2): 226–231. Doi: 10.1016/j.gene.2014.02.028.
12. Zhang L.Q., Liu H., Huang X.F. Relation of JAGGED 1 and collagen type 1 alpha 1 polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (10): 7142–7147.
13. Jin H., Evangelou E., Ioannidis J.P., Ralston S.H. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporos Int.* 2011; 22 (3): 911–921. Doi: 10.1007/s00198-010-1364-5.
14. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H., Drews K., Bogacz A., Czerny B., Zagrodnik-Ulan E., Seremak-Mrozikiewicz A. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekol. Pol.* 2015; 86 (12): 907–914.

ASSOCIATION OF COL1A1 GENE SP1 POLYMORPHISM WITH BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

E.A. Maylyan

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

e-mail: mea095@yandex.ru

There are contradictory data on influence of COL1A1 gene Sp1 polymorphism on the bone tissue mineral density and risk of osteoporosis developing.

The objective of the paper is to study associations between Sp1 polymorphism of COL1A1 gene and mineral density of various skeletal sites in postmenopausal women.

Materials and Methods. 483 postmenopausal women were examined in the trial. Dual-energy X-ray absorptiometry was used to obtain densitometry indexes. Real-time PCR was used for determination of polymorphism of 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] of COL1A1 gene.

Results. It was found out that postmenopausal women with GG genotype Sp1 polymorphism of COL1A1 gene had higher rates of body weight, than other patients ($p=0.044$), and their body mass index is also higher in comparison with GT genotype ($p=0.047$). GT genotype in comparison with GG genotype was associated ($p=0.005$) with decrease in bone mineral density and T-criterion in L1–L4 lumbar spine, left and right proximal femurs, including left and right femoral neck. Also TT genotype was associated with decrease in the above-stated densitometry indexes at the left proximal femur ($p=0.004$).

Conclusion. The obtained data can be used to develop criteria for predisposition to osteoporosis in postmenopausal women, early disease diagnosis and increase of medical-preventive activities.

Keywords: COL1A1 gene, polymorphism, Sp1, women, postmenopause, bone mineral density.

References

1. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2013; 24 (1): 23–57. Doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
2. Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011; 377 (9773): 1276–1287. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)62349-5.
3. Maylyan E.A. Mul'tifaktornost' etiopatogeneza osteoporoza i rol' genov kanonicheskogo WNT-signal'nogo puti [Multifactorial nature of osteoporosis etiopathogenesis and role of canonic WNT-signaling pathway genes]. *Osteoporoz I osteopatii.* 2015; 2: 15–19 (in Russian).

4. Maylyan E.A. Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoza [Modern views on etiology and pathogenesis of post-menopausal osteoporosis]. *Problemy osteologii*. 2015; 18 (2): 3–11 (in Russian).
5. Dytfeld J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., Michalak M., Horst-Sikorska W., Słomski R. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis. *Arch. Med. Sci.* 2016; 12 (2): 288–294. Doi: 10.5114/aoms.2016.59253.
6. Khusainova R.I., Selezneva L.I., Valiev R.R., Khusnutdinova E.K. Izuchenie molekulyarno-geneticheskikh osnov razvitiya postmenopauzal'nogo osteoporoza v Volgo-Ural'skom regione [Analysis of molecular genetic basis of postmenopausal osteoporosis in the Volga-Ural region of Russia]. *Meditinskaya genetika*. 2009; 5: 12–19 (in Russian).
7. Zyablitsev S.V., Larin O.S., Zyablitsev D.S., Chernobrivtsev P.A. Vznachennya roli polimorfizmu Sp1 (rs1800012) gena COL1A1 pri postmenopauzal'nomu osteoporozi [Role of polymorphism of SP1 (RS1800012) COL1A1 gene in postmenopausal osteoporosis]. *Klinichna endokrinologiya ta endokrinna khirurgiya*. 2016; 53 (1): 47–52 (in Ukrainian).
8. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (4): 505–514. Doi: 10.1093/aje/kwn359.
9. Dehghan M., Pourahmad-Jaktaji R. Sp1 binding site polymorphism of a collagen gene (rs 1800012) in women aged 45 and over and its association with bone density. *Turk. J. Med. Sci.* 2015; 45 (3): 644–650.
10. Falcón-Ramírez E., Hidalgo-Bravo A., Barredo-Prieto B.A., Pineda-Gómez E., Valdés-Flores M. Association of the COL1A1 gene polymorphisms in Mexican postmenopausal women with fracture or with low bone mineral density at the hip. *Aging Clin. Exp. Res.* 2016; 28 (3): 567–571. Doi: 10.1007/s40520-015-0449-6.
11. Kurt-Sirin O., Yilmaz-Aydogan H., Uyar M., Seyhan M.F., Isbir T., Can A. Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Gene*. 2014; 540 (2): 226–231. Doi: 10.1016/j.gene.2014.02.028.
12. Zhang L.Q., Liu H., Huang X.F. Relation of JAGGED 1 and collagen type 1 alpha 1 polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (10): 7142–7147.
13. Jin H., Evangelou E., Ioannidis J.P., Ralston S.H. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporos Int.* 2011; 22 (3): 911–921. Doi: 10.1007/s00198-010-1364-5.
14. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H., Drews K., Bogacz A., Czerny B., Zagrodnik-Ulan E., Seremak-Mrozikiewicz A. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekol. Pol.* 2015; 86 (12): 907–914.