

- a permanent memory ring: a good alternative to Lichtenstein's technique. *Hernia*. 2011; 1: 289–295.
18. Koning G. G. The transinguinal preperitoneal hernia correction vs. Lichtenstein's technique; is TIPP top? *Hernia*. 2011; 1: 19–22.
19. Korovkin V.A., Sten'shin A.S., Nazarov S.B., Zakharov I.Yu. Opyt primeneniya nenatyazhnogo metoda plastiki gryzh po Trabukko [Experiments with tension-free hernioplasty by Trabucco method]. *Gerniologiya*. 2006; 2 (10): 21–22 (in Russian).
20. Fedorov I.V., Pozdeev O.K., Fedorov A.L., Ramazanov E.M. Gernioplastika po Trabukko v lechenii pakhovykh gryzh [Trabucco hernioplasty in treating inguinal hernias]. *Prakticheskaya meditsina*. 2011; 2 (49): 96–98 (in Russian).

УДК 618.173:616.71-007.234+615.356:575

DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7076

## АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА RS9594738 (C>T) ГЕНА TNFSF11 С ОСТЕОПОРОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПОСТМЕНОПАУЗЫ

Э.А. Майлян

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

e-mail: mea095@yandex.ru

*Цель – изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков L1–L4 у женщин в зависимости от длительности постменопаузы.*

*Материалы и методы. Обследовано 483 женщины в постменопаузу. Остеоденситометрия поясничных позвонков L1–L4 выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Полиморфизм rs9594738 гена TNFSF11 изучался методом ПЦР в режиме реального времени.*

*Результаты. Установлено наличие достоверных различий в частотах обнаружения генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 гена TNFSF11 между здоровыми женщинами, пациентами с остеопорозом и остеопенией поясничных позвонков L1–L4 как в общей группе обследованных лиц ( $p=0,003$  и  $p<0,001$  соответственно), так и в подгруппах женщин с длительностью постменопаузы 6–10 лет ( $p=0,025$  и  $p=0,003$  соответственно) и 11–15 лет ( $p=0,031$  и  $p=0,007$  соответственно). И в общей группе, и в вышеуказанных подгруппах защитным эффектом обладают генотип CC и аллель C, а генетическим предиктором постменопаузального остеопороза является аллель T. В группах же лиц, имеющих срок после последней менструации до 6 лет и более 15 лет, частота регистрации полиморфных вариантов гена TNFSF11 не имеет ассоциаций с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков L1–L4 ( $p>0,05$ ).*

*Заключение. Полученные данные целесообразно использовать при разработке критериев для выявления предрасположенности к постменопаузальному остеопорозу и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.*

**Ключевые слова:** ген TNFSF11, полиморфизм rs9594738, остеопороз, женщины, постменопауза.

**Введение.** Остеопороз относится к широко распространенным заболеваниям человека и в структуре заболеваемости занимает одно из ведущих мест наряду с болезнями сердечно-сосудистой системы, злокачественными опухолями и травмами [1]. Среди известных видов заболевания наибольшую медицинскую и социально-экономическую значимость имеет постменопаузальный остеопороз. Постменопаузальный остеопороз в Рос-

сии, как и в других регионах мира, представляет одну из важнейших проблем здравоохранения. Подтверждением этому являются данные, свидетельствующие о том, что в России остеопороз выявляется у каждой третьей женщины старше 50 лет [2]. Следствием остеопороза являются низкоэнергетические переломы, среди которых вертебральные компрессионные переломы составляют около 50 % [1]. В силу указанных обстоятельств ос-

новными задачами системы здравоохранения должны стать ранняя диагностика остеопороза на этапе отсутствия осложнений и назначение патогенетической терапии пациентам с высоким риском переломов [1, 2].

Остеопороз является мультифакторным заболеванием, а доля генетической составляющей в его этиопатогенезе достигает 60–80 % [3, 4]. Поэтому одним из путей реализации программы борьбы с остеопорозом является поиск генетических предикторов заболевания, разработка и внедрение в медицинскую практику критериев выявления женщин с высоким риском развития патологии. Одним из генов-кандидатов остеопороза является ген TNFSF11, кодирующий белок RANKL. Молекулы RANKL – важный компонент системы RANKL-RANK-OPG-сигнализации, которая играет ключевую роль в обеспечении баланса между образованием и резорбцией костной ткани [5]. Выявлено несколько мутаций гена TNFSF11, одной из которых является полиморфизм rs9594738 (C>T). К настоящему времени выполнен ряд исследований, направленных на изучение роли данного полиморфизма в формировании остеопороза и возникновении переломов [6–9]. Однако полученные результаты имеют определенные противоречия. Одной из причин данных противоречий могут быть возрастные особенности обследованных лиц, в т.ч. несоответствие в различных работах групп женщин по длительности постменопаузального периода. Необходимо отметить, что влияние сроков после наступления менопаузы на ассоциации полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 с остеопорозом не изучалось.

**Цель исследования.** Изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1–L4 у женщин в зависимости от длительности постменопаузы.

**Материалы и методы.** При выполнении работы было обследовано 483 женщины в постменопаузальный период. Возраст женщин определялся в пределах от 38 до 87 лет ( $61,0 \pm 0,5$  года), а длительность постменопаузы – от 1 до 40 лет ( $12,00 \pm 0,49$  года). Крите-

риями исключения при отборе женщин на обследование являлись получение заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, применение глюкокортикостероидных препаратов. Также исключались пациенты с наличием овариэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний.

Денситометрия костной ткани в зоне поясничных позвонков L1–L4 выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Для этого использовались денситометры Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer (HOLOGIC Inc., США) и Prodigy (GE Medical Systems LUNAR, США). Диагноз устанавливался на основании значений T-критерия. Его показатели до  $-1,0$  стандартного отклонения от пиковой костной массы считались нормальными. Более низкие значения T-критерия соответствовали остеопении (от  $-2,5$  до  $-1,0$  стандартного отклонения) и остеопорозу ( $-2,5$  стандартного отклонения и ниже).

Выделение ДНК из лейкоцитов крови и детекция полиморфизма rs9594738 гена TNFSF11 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.). Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей между группами оценивалась при помощи  $\chi^2$  (таблицы сопряженности  $k \times m$ ) и методом углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Соответствие распределения данных закону Hardy–Weinberg [10] оценивалось с помощью критерия  $\chi^2$ . Степень ассоциации генотипа и аллелей с остеопенией и остеопорозом рассчитывалась по величине отношения шансов (OR) с учетом 95 % доверительного интервала (95 % CI). Отличия считались

статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Изучение ассоциаций полиморфизма rs9594738 гена TNFSF11 с развитием остеопороза и остеопении выполнялось как в общей группе женщин, так и в выделенных подгруппах лиц с различной длительностью постменопаузы (до 6 лет, 6–10 лет, 11–15 лет, более 15 лет). Необходимо отметить, что рас-

пределение генотипов вышеуказанного полиморфизма как в общей группе, так и среди женщин всех подгрупп соответствовало закону Hardy–Weinberg (табл. 1). Причем удельный вес обладателей генотипов CC (от 23,5 до 41,8 %), CT (от 43,6 до 54,2 %) и TT (от 14,6 до 27,0 %) между подгруппами существенно не изменялся ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

**Соответствие закону Hardy–Weinberg распределения генотипов полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 у обследованных женщин с различной длительностью постменопаузы**

Генотипы полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11	Установленные частоты генотипов		Ожидаемые частоты генотипов		p
	абс.	%	абс.	%	
В общей группе женщин в постменопаузу (n=483)					
CC	139	28,8	138,9	28,8	0,983
CT	240	49,7	240,2	49,7	
TT	104	21,5	103,9	21,5	
В подгруппе женщин с длительностью постменопаузы до 6 лет (n=107)					
CC	27	25,2	28,3	26,4	0,623
CT	56	52,3	53,4	50,0	
TT	24	22,5	25,3	23,6	
В подгруппе женщин с длительностью постменопаузы 6–10 лет (n=110)					
CC	46	41,8	44,6	40,5	0,549
CT	48	43,6	50,9	46,3	
TT	16	14,6	14,5	13,2	
В подгруппе женщин с длительностью постменопаузы 11–15 лет (n=100)					
CC	27	27,0	25,0	25,0	0,424
CT	46	46,0	50,0	50,0	
TT	27	27,0	25,0	25,0	
В подгруппе женщин с длительностью постменопаузы более 15 лет (n=166)					
CC	39	23,5	42,5	25,6	0,276
CT	90	54,2	83,0	50,0	
TT	37	22,3	40,5	24,4	

Анализ распределения генетических маркеров в общей группе женщин показал наличие достоверных различий в частотах

обнаружения генотипов ( $p=0,003$ ) и аллелей ( $p < 0,001$ ) полиморфизма rs9594738 гена TNFSF11 между здоровыми женщинами, па-

циентами с остеопорозом и остеопенией поясничных позвонков L1–L4 (табл. 2). Выявленные различия были обусловлены генетическими особенностями женщин, имеющих остеопороз. Так, среди лиц с остеопорозом поясничных позвонков отмечено существенное снижение носителей генотипа CC по сравнению со здоровыми женщинами (OR=0,40; 95 % CI (0,23–0,69); p=0,001) и увеличение числа обладателей генотипа TT по сравнению как с пациентами, имеющими

osteopению (OR=1,78; 95 % CI (1,05–3,02); p=0,048), так и с обследуемыми контрольной группы (OR=2,36; 95 % CI (1,37–4,06); p=0,003). Изучение частот аллелей показало, что при остеопорозе реже выявлялся аллель C и чаще – аллель T, чем при остеопении (OR=0,66; 95 % CI (0,47–0,91); p=0,015 и OR=1,52; 95 % CI (1,10–2,11); p=0,015 соответственно) и у здоровых женщин (OR=0,52; 95 % CI (0,37–0,72); p<0,001 и OR=1,94; 95 % CI (1,40–2,68); p<0,001 соответственно).

Таблица 2

**Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1–L4**

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 среди женщин						P
	с остеопорозом		с остеопенией		здоровых		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
CC	23	18,4	49	28,5	67	36,0	0,003
CT	63	50,4	88	51,2	89	47,9	
TT	39	31,2	35	20,3	30	16,1	
C	109	43,6	186	54,1	223	59,9	<0,001
T	141	56,4	158	45,9	149	40,1	

На следующем этапе статистической обработки полученных данных был произведен анализ связей полиморфных вариантов гена TNFSF11 с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков L1–L4 в зависимости от длительности у обследованных женщин постменопаузального периода. В результате было установлено, что в группах женщин, имеющих срок после последней менструации до 6 лет и более 15 лет, частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 гена TNFSF11 не имела ассоциаций (p>0,05) с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков (табл. 3, 4). Различия в распределении генетических маркеров между здоровыми женщинами и пациентами с остеопорозом и остеопенией были выявлены (p<0,05) только в подгруппах лиц с

длительностью постменопаузы 6–10 и 11–15 лет. Причем эти ассоциации были обусловлены, как и в общей группе, особенностями генетического профиля пациентов с остеопорозом. Так, женщины с остеопорозом, которые были обследованы спустя 6–10 лет после последней менструации, по сравнению с контрольной группой имели более редкую регистрацию генотипа CC (OR=0,19; 95 % CI (0,06–0,57); p=0,005) и аллеля C (OR=0,30; 95 % CI (0,15–0,61); p=0,002) при повышенной встречаемости аллеля T (OR=3,13; 95 % CI (1,63–6,74); p=0,002). Аналогичные связи были характерны и для женщин с длительностью постменопаузы 11–15 лет. Как и в предыдущей группе, генетическим фактором риска развития остеопороза явилось наличие аллеля T (OR=3,16;

95 % CI (1,53–6,51);  $p=0,003$ ), а защитным – генотипа CC (OR=0,19; 95 % CI (0,06–0,60);  $p=0,009$ ) и аллеля C (OR=0,32; 95 % CI (0,15–0,65);  $p=0,003$ ). Причем в обеих группах женщин (с длительностью по-

стменопаузы 6–10 и 11–15 лет) частота обнаружения генотипа TT имела близкую к статистической значимости тенденцию к увеличению при остеопорозе ( $p=0,086$  и  $p=0,081$  соответственно).

Таблица 3

**Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1–L4 с длительностью постменопаузы до 6 лет и 6–10 лет**

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 среди женщин						P
	с остеопорозом		с остеопенией		здоровых		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
с длительностью постменопаузы до 6 лет (n=107)							
CC	4	23,5	10	26,3	13	25,0	0,980
CT	10	58,8	19	50,0	27	51,9	
TT	3	17,7	9	23,7	12	23,1	
C	18	52,9	39	51,3	53	51,0	0,980
T	16	47,1	37	48,7	51	49,0	
с длительностью постменопаузы 6–10 лет (n=110)							
CC	5	19,2	14	38,9	27	56,3	0,025
CT	14	53,9	17	47,2	17	35,4	
TT	7	26,9	5	13,9	4	8,3	
C	24	46,2	45	62,5	71	74,0	0,003
T	28	53,8	27	37,5	25	26,0	

Таблица 4

**Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1–L4 с длительностью постменопаузы 11–15 лет и более 15 лет**

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 среди женщин						P
	с остеопорозом		с остеопенией		здоровых		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
с длительностью постменопаузы 11–15 лет (n=100)							
CC	6	15,0	8	24,2	13	48,2	0,031
CT	19	47,5	17	51,6	10	37,0	
TT	15	37,5	8	24,2	4	14,8	
C	31	38,8	33	50,0	36	66,7	0,007
T	49	61,2	33	50,0	18	33,3	
с длительностью постменопаузы более 15 лет (n=166)							
CC	8	19,1	17	26,2	14	23,7	0,357
CT	20	47,6	35	53,8	35	59,3	
TT	14	33,3	13	20,0	10	17,0	
C	36	42,9	69	53,1	63	53,4	0,259

Т	48	57,1	61	46,9	55	46,6	
---	----	------	----	------	----	------	--

**Обсуждение.** В структуре заболеваемости по показателям социально-экономической и медицинской значимости остеопороз является ведущей патологией костно-мышечной системы. Причем подавляющее большинство случаев заболевания и связанных с ними низкоэнергетических переломов приходится на женщин в постменопаузальный период. В решении проблемы постменопаузального остеопороза важное место отводится предупреждению и ранней диагностике заболевания [1, 2], а в достижении вышеуказанных целей приобретают научную и практическую значимость молекулярно-генетические методы исследования [11].

Одним из известных к настоящему времени генов-кандидатов остеопороза является ген TNFSF11. Выполненный нами анализ результатов, полученных в общей группе обследованных женщин (n=483), показал, что генетическими предикторами постменопаузального остеопороза являются генотип ТТ и аллель Т полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11, а защитным эффектом обладают генотип СС и аллель С. Эти данные согласуются с выводами, сделанными рядом других исследователей, которые также обнаружили аналогичные ассоциации и подтвердили роль вышеуказанного полиморфизма в формировании остеопороза поясничных позвонков [6, 7]. В других же работах влияния полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 на минеральную плотность костной ткани обнаружено не было [9].

Причинами данных противоречий могут быть недостаточное количество наблюдений в отдельных работах, различия характеристик обследованных лиц: расовые, возрастные, по условиям географического проживания, уровню потребления витамина D и кальция и т.д. Несоответствие результатов может быть обусловлено и влиянием такого фактора, как длительность постменопаузы. Известно, что с увеличением срока после наступления менопаузы повышается риск развития остеопороза [12]. Поэтому длительность постменопаузы

может влиять на фенотипические проявления генетической предрасположенности, усиливая или, наоборот, ослабляя эффекты полиморфизмов того или иного гена-кандидата постменопаузального остеопороза. Это нашло подтверждение и в нашей работе. Несмотря на выявленные ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 в общей группе женщин, не были обнаружены связи вышеуказанного полиморфизма с формированием остеопороза поясничных позвонков L1–L4 у женщин в течение первых 5 лет после последней менструации и спустя 16 лет и более. Возможно, что ранние сроки постменопаузы являются еще недостаточными для реализации влияния полиморфных вариантов гена TNFSF11 на состояние костной ткани, а уже в поздние сроки роль изученной мутации может быть нивелирована другими генетическими или внешними факторами. Поэтому при использовании полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 в качестве прогностического маркера развития постменопаузального остеопороза необходимо результаты генетического тестирования оценивать дифференцированно в зависимости от длительности постменопаузального периода.

**Заключение.** Таким образом, в общей группе обследованных наличие у женщин генотипа ТТ и аллеля Т полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 сочетается с повышенным риском развития постменопаузального остеопороза поясничных позвонков L1–L4, а генотип СС и аллель С обладают защитным эффектом ( $p < 0,05$ ). При этом ассоциаций полиморфных вариантов вышеуказанного гена TNFSF11 с остеопоротическими изменениями не установлено ( $p > 0,05$ ) в подгруппах женщин с длительностью постменопаузы менее 6 лет и более 15 лет. Полученные данные целесообразно использовать при разработке критериев для выявления предрасположенности к постменопаузальному остеопорозу и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

## Литература

1. Зоткин Е.Г., Сернов В.Ю. Проблемы и перспективы в оказании медицинской помощи пациентам

- с остеопорозом. Вестник Росздравнадзора. 2016; 4: 53–57.
2. *Лесняк О.М.* Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель. Российский семейный врач. 2016; 20 (2): 43–46. DOI: 10.17816/RFD2016243-46.
  3. *Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К.* Молекулярно-генетические основы остеопороза. Биомика. 2014; 6 (1): 24–51.
  4. *Urano T., Inoue S.* Genetics of osteoporosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014; 452 (2): 287–293. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.
  5. *Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А.* Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза. Боль. Суставы. Позвоночник. 2013; 3: 21–26.
  6. *Юренева С.В., Донников А.Е., Бордакова Е.В., Якушевская О.В., Сметник А.А., Трофимов Д.Ю.* Клинико-прогностическое значение молекулярно-генетических факторов при постменопаузальном остеопорозе. Остеопороз и остеопатии. 2015; 1: 3–6.
  7. *Dastgheib S.A., Gartland A., Tabei S.M., Omrani G.R., Teare M.D.* A Candidate Gene Association Study of Bone Mineral Density in an Iranian Population. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2016; 7: 141. DOI: 10.3389/fendo.2016.00141.
  8. *Guo Y., Wang J.T., Liu H., Li M., Yang T.L., Zhang X.W., Liu Y.Z., Tian Q., Deng H.W.* Are bone mineral density loci associated with hip osteoporotic fractures? A validation study on previously reported genome-wide association loci in a Chinese population. Genet. Mol. Res. 2012; 11 (1): 202–210. DOI: 10.4238/2012.January.31.1.
  9. *Tu P., Duan P., Zhang R.S., Xu D.B., Wang Y., Wu H.P., Liu Y.H., Si L.* Polymorphisms in genes in the RANKL/RANK/OPG pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in post-menopausal women. Osteoporos. Int. 2015; 26 (1): 179–185. DOI: 10.1007/s00198-014-2854-7.
  10. *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.
  11. *Майлян Э.А., Майлян Д.Э.* Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин. Медицинский вестник Юга России. 2016; 1: 33–40.
  12. *Фомина Л.А., Зябрева И.А.* Эпидемиологические аспекты остеопороза и остеопении. Верхневолжский медицинский журнал. 2014; 12 (4): 21–25.

## TNFSF11 GENE RS9594738 (C>T) POLYMORPHISM ASSOCIATIONS WITH OSTEOPOROSIS DEPENDING ON POSTMENOPAUSAL PERIOD

E.A. Maylyan

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

e-mail: mea095@yandex.ru

*The goal of the study is to examine TNFSF11 gene RS9594738 (C>T) polymorphism associations of genotypes and alleles with osteoporotic changes of L1–L4 lumbar vertebrae in women, depending on the postmenopausal period.*

*Materials and Methods.* During the study 483 postmenopausal women were examined. Osteodensitometry of L1–L4 lumbar vertebrae was performed by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Real-time PCR was carried out to analyze TNFSF11 gene RS9594738 polymorphism.

*Results.* We found out significant differences in detection rate of genotypes and alleles of TNFSF11 gene RS 9594738 polymorphism in healthy women, patients with L1–L4 lumbar vertebrae osteoporosis and osteopenia both in the general test group ( $p=0.003$  and  $p<0.001$ , respectively) and in subgroups of women with a 6–10 year postmenopausal period ( $p=0.025$  and  $p=0.003$ , respectively) and 11–15 year postmenopausal period ( $p=0.031$  and  $p=0.007$ , respectively). Both in the general test group and in the above-mentioned subgroups, CC genotype and C allele have a protective effect, while T allele is the genetic predictor of postmenopausal osteoporosis. In groups of women with 6–15 year postmenopausal period, sampling rate of TNFSF11 gene is not associated with osteoporotic changes in L1–L4 lumbar vertebrae ( $p>0.05$ ).

*Conclusion.* The obtained data can be used for developing criteria to identify predisposition to postmenopausal osteoporosis and to increase the efficacy of therapeutic and preventive activity.

**Keywords:** TNFSF11 gene, RS9594738 polymorphism, osteoporosis, women, postmenopause.



**References**

1. Zotkin E.G., Serpov V.Yu. Problemy i perspektivy v okazanii meditsinskoy pomoshchi patsientam s osteoporozom [Problems and prospect of health care for patients with osteoporosis]. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016; 4: 53–57 (in Russian).
2. Lesnyak O.M. Mezhdunarodnye nauchnye proekty v oblasti osteoporoza: obshchie usiliya, odna tsel' [International research projects in osteoporosis: common efforts, one goal]. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 2016; 20 (2): 43–46. DOI: 10.17816/RFD2016243-46 (in Russian).
3. Khusainova R.I., Khusnutdinova E.K. Molekulyarno-geneticheskie osnovy osteoporoza [Genetics of osteoporosis]. *Biomika*. 2014; 6 (1): 24–51 (in Russian).
4. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 452 (2): 287–293. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.
5. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Immunologicheskie aspekty postmenopauzal'nogo osteoporoza [Immunologic aspects of postmenopausal osteoporosis]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2013; 3: 21–26 (in Russian).
6. Yureneva S.V., Donnikov A.E., Bordakova E.V., Yakushevskaya O.V., Smetnik A.A., Trofimov D.Yu. Kliniko-prognosticheskoe znachenie molekulyarno-geneticheskikh faktorov pri postmenopauzal'nom osteoporoze [Clinical and prognostic significance of molecular genetic factors in postmenopausal osteoporosis]. *Osteoporoz i osteopatii*. 2015; 1: 3–6 (in Russian).
7. Dastgheib S.A., Gartland A., Tabei S.M., Omrani G.R., Teare M.D. A Candidate Gene Association Study of Bone Mineral Density in an Iranian Population. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2016; 7: 141. DOI: 10.3389/fendo.2016.00141.
8. Guo Y., Wang J.T., Liu H., Li M., Yang T.L., Zhang X.W., Liu Y.Z., Tian Q., Deng H.W. Are bone mineral density loci associated with hip osteoporotic fractures? A validation study on previously reported genome-wide association loci in a Chinese population. *Genet. Mol. Res.* 2012; 11 (1): 202–210. DOI: 10.4238/2012.January.31.1.
9. Tu P., Duan P., Zhang R.S., Xu D.B., Wang Y., Wu H.P., Liu Y.H., Si L. Polymorphisms in genes in the RANKL/RANK/OPG pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in post-menopausal women. *Osteoporos. Int.* 2015; 26 (1): 179–185. DOI: 10.1007/s00198-014-2854-7.
10. 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.
11. Maylyan E.A., Maylyan D.E. Osnovy molekulyarnoy genetiki i geneticheskie faktory riska zabolevaniy zhenshchin [Fundamentals of molecular genetics and genetic risk factors in women's diseases]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2016; 1: 33–40 (in Russian).
12. Fomina L.A., Zybrevva I.A. Epidemiologicheskie aspekty osteoporoza i osteopenii [Epidemiological aspects of osteoporosis and osteopenia]. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 12 (4): 21–25 (in Russian).