ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ ПОЛІМОРФІЗМУ Sp1 (rs1800012) ГЕНА COL1A1 ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗНОМУ ОСТЕОПОРОЗІ

С.В. Зябліцев, О.С. Ларін, Д.С. Зябліцев, П.А. Чернобривцев

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Зябліцев Сергій Володимирович
д-р мед. наук, проф., акад. Академії наук вищої освіти України, зав. відділу патофізіології, імунології та трансплантології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел.: (044) 243-66-26
E-mail: zsv@endosurg.com.ua

Ларін Олександр Сергійович
д-р мед. наук, проф.,
директор УНПЦЕХ, ТЕОіТ МОЗ України
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел.: (044) 253-66-26
E-mail: larin_a@endosurg.com.ua

ВСТУП

Постменопаузний остеопороз (ОП) є класичним мультифакторіальним захворюванням, генетична складова якого формується за рахунок взаємодії багатьох генів [1, 2]. Розвиток захворювання на 75–85% обумовлений генетичною схильністю до порушення кісткового обміну [3, 4]. Ген COL1A1 кодує компонент колагену 1 типу [5, 6]. У нормі молекула колагену складається з трьох білкових ланцюгів, переплетених між собою. Основний включає в себе два ланцюги колагену α1 і один ланцюг колагену α2. Ген COL1A1 кодує основний компонент колагену 1 типу, загалом же існують 9 типів молекули колагену, волокна яких кодують, як мінімум 17 генів.

Поліморфізм гена COL1A1 представляє собою заміну нуклеотидів гуаніну на тимін (G/T) у сайті зв'язку з транскрипційним фактором Sp1. Функціональна значимість фактора Sp1, на відміну від базальних транскрипційних факторів, полягає в приєднанні базального фактора транскрипції до TATA-боксу й ініціації комплексу транскрипції. Місце перебування поліморфізму в цьому випадку – інтрон гена, що однозначно пов'язано з розвитком постменопаузного ОП. Британське дослідження, в якому брали участь 299 жінок, відобразило асоціацію поліморфізмів гена COL1A1 із зниженням мінеральної щільності кістки (МЩК) та підвищенням кількості остеопоротичних переломів [7, 8].

Значимість поліморфізмів гена COL1A1 полягає в збільшенні рівня транскрипції гена, що призводить до змін у співвідношенні α1- та α2-ланцюгів, а також порушенні молекулярної структури білка. Оскільки колаген 1 типу, в основному, формує кісткову тканину, зміни в його структурі впливають на стан МЩК [9, 10]. Поліморфізм гена COL1A1 асоційований не тільки із зниженою щільністю кісткової тканини, ламкістю, а й з іншими проявами остеопоротичного фенотипу, такими як: геометрія і «якість» кісткової тканини та мінералізація [11]. Згідно з даними літератури [8, 10, 12], саме гетерозиготний поліморфізм гена COL1A1 визначає ступінь зниження МЩК.

Мета роботи – визначити роль поліморфізму гена COL1A1 при постменопаузному ОП, вивчити вплив розподілу генотипів та поліморфних алелей на показники, що характеризують остеопоротичні зміни скелета, вміст у крові макроелементів (кальцію та фосфору), гормонів та прозапальних цитокінів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено у 74 жінок віком від 46 до 65 років (у середньому 53,02±1,12 року), в яких протягом останнього року менструацій не спостерігалося, чому передував гіпоменструальний синдром без ознак патологічного клімаксу (за класифікацією STROW, стадії +1а та +1б; [13]). За показником Т-критерію поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегнової кістки (за даними двофотонної рентгенівської абсорбціометрії та клінічними даними) констатували наявність остеопоротичних змін скелета (Т-критерій > -1 SD; група випадків; n=44) або їх відсутність (величина Т-критерію ≤ -1 SD; n=30). У крові біохімічними методами визначали вміст кальцію, фосфору й активність лужної фосфатази та імуноферментним методом – вміст паратиреоїдного гормону (ПТГ), кальцитоніну, остеокальцину (ОК), естрадіолу, прогестерону, тестостерону, кортизолу, тироксину, трийодтироніну, інтерлейкіну 1β (IL-1β) та фактора некрозу пухлин. Аналіз поліморфного ДНК-локусу rs1800012 (G+1245T, Sp1) гена COL1A1 здійснювали

з використанням уніфікованих тест-систем «ОстеоГЕН-М» (ООО «ГЕН», РФ). Цей поліморфізм має локалізацію Chr.17:48277749 за NCBI Build 37 та являє собою просту нуклеотидну заміну G+1245T у матричній РНК, яка відповідає хромосомній однонуклеотидній заміні A/C у положенні 48277749 17-ї хромосоми. «Дикою» алеллю є алель G, мінорною – алель T, загальна частота виявляємості якої складає T=0,0911/456 за даними MAF Source: 1000 Genomes (http://www.1000genomes.org/node/506). Використовували варіаційний, кореляційний, дисперсійний та регресійний аналізи (програми Microsoft Excel і Statistica 6.0, США). Автори роботи підтверджують відсутність конфлікту інтересів при підготовці та публікації даної статті. Робота виконана в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ) у рамках НДР МОЗ України «Дослідження мінеральної щільності кісток у хворих на цукровий діабет» (держ. реєстр. № 0113U002701).

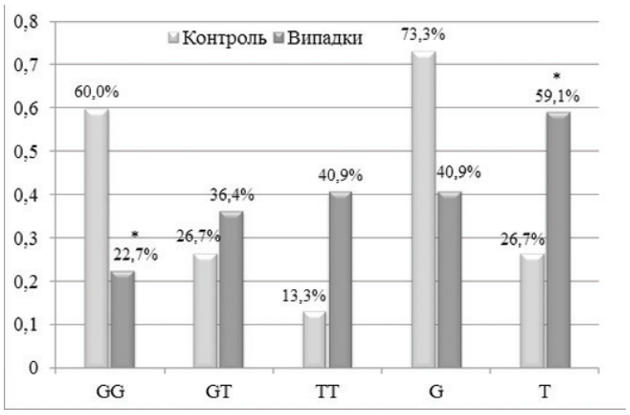

Рис. 1. *Частоти розподілу генотипів та алелей поліморфізму (G+1245T) гена COL1A1.*
Примітка: ** вірогідність різниць частот між контролем та випадками за точним методом Фішера (p(Fet) <0,05)*

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл генотипів та алелей відображено на рис. 1.

У контрольній групі за умов відсутності остеопоротичних змін скелета домінував мажорний, «дикий» генотип (G/G), тоді як за умов наявності остеопоротичних змін скелета у розподілі генотипів домінував мінорний, по суті генетичних подій, – мутантний генотип (T/T). Така ж ситуація була характерною і для розподілу алелей.

Генотип G/G за наявності остеопоротичних змін скелета зустрічався значно рідше (у 2,6 раза), ніж без таких: 22,7 проти 60,0% ($\chi2$=28,19; p <0,01). Різниця розподілу алелей (G) і (T) була статистично значущою (p($\chi2$)=0,006) – за наявності остеопоротичних змін скелета мажорна алель (G) зустрічалася в 1,8 раза рідше, а мінорна алель (T) – у 2,2 раза частіше.

За даними літератури [14], у китайських жінок, що перебували у постменопаузному періоді із величиною МЩК у поперековому відділі 0,848±0,138 г/см2, частоти розподілу алелей COL1A1 (G+1245T) склали для алелі G – 82,8% та алелі T – 17,2%, що, в цілому, відповідало отриманим результатам у контрольній групі.

За даними літератури [15], у жінок у постменопаузному періоді північно-західних районів Індії без остеопенії або ОП частота мінорної алелі (T) склала 17%, за наявності остеопенії – 18% і за наявності ОП – 20%. На наш погляд, більша частота виявляємості мінорної алелі (T) у наших дослідженнях обумовлена більш ретельним підбором пацієнток групи випадків, які дійсно мали виражені остеопоротичні зміни скелета. За рахунок цього зв'язок мінорної алелі та мінорного генотипу в наших дослідженнях був більш наочним, бо й цитовані автори мінорну алель (T) вважають алеллю ризику для розвитку постменопаузного ОП.

Отже, було з'ясовано, що за умов наявності остеопоротичних змін скелета (група випадків) домінував гомозиготний генотип за мінорною алеллю T/T, який зустрічався у 2,6 раза частіше, ніж у пацієнток контрольної групи без таких змін (табл. 1). Відповідно, збільшувалася і частота виявляємості мінорної алелі (T) у 2,2 раза.

Розрахунок величини відношення шансів (OR) довів, що присутність в генотипі пацієнток мінорної алелі (T) підвищувала ризик розвитку остеопоротичних змін скелета майже в 4 рази (OR=3,97; CI=1,45-10,88; p($\chi2$)=0,006), а присутність мажорної алелі (G) суттєво (й також у 4 рази) знижувала такий ризик (OR=0,25; CI=0,09-0,69; p($\chi2$)=0,006).

Окремо необхідно обговорити необхідність впровадження таких результатів у практику. Важливим висновком робіт з молекулярної генетики є рекомендації щодо формування групи ризику. Наведені дані переконливо доводять, що до групи ризику розвитку остеопоротичних змін скелета необхідно включати жінок з наявністю в локусі (G+1245T) гена COL1A1 мінорної алелі (T), що підвищує ризик розвитку остеопоротичних змін

Таблиця 1

Розподіл частот генотипів та алелей порівняно з контролем та ризик розвитку остеопоротичних змін скелета

Поліморфізм	Розподіл генотипів та алелей	Випадки	Контроль	Різниця з контролем	Ризик (OR)
COL1A1 G+1245T	G/G	0,600	0,227	↓ в 2,6 раза	–
	G/T	0,267	0,364	–	–
	T/T	0,133	0,409	↑ в 3,1 раза	–
	G	0,733	0,409	↓ в 1,8 раза	↓ в 4 рази
	T	0,267	0,591	↑ в 2,2 раза	↑ в 4 рази

Примітка: *всі наведені відмінності статистично значущі на рівні p <0,05*

скелета у 4 рази. Враховуючи, що генотип з віком не змінюється, таке визначення необхідно проводити якомога раніше, для своєчасного призначення профілактичного лікування жінкам групи ризику. На думку авторів [16], таке лікування показано вже після 40 років.

З усіх вивчених показників поліморфізм (G+1245T) гена COL1A1 вірогідно впливав на величину МЩК (за Т-критерієм) та рівні в крові фосфору, ПТГ, ОК, прогестерону, трийодтироніну та IL-1β (табл. 2).

Серед усіх показників найбільша величина F-критерію (F=34,64) була відзначена для величини МЩК, що прямо підтверджувало потенційний вплив мінорної алелі (T) на процеси розвитку остеопоротичних змін скелета. Крім того, для алелі (T) була виявлена значуща різниця за вмістом IL-1β, що вказувало, на нашу думку, на зв'язок із системними запальними механізмами.

Отже, згідно з даними дисперсійного аналізу, наявність гомозиготного генотипу за мінорною алеллю T/T було асоційовано із зменшенням МЩК, збільшенням вмісту в крові ПТГ, ОК, трийодтироніну, фосфору та зниженням вмісту прогестерону.

ВИСНОВКИ

Таким чином, у поліморфізмі rs1800012 (G+1245T; Sp1) гена COL1A1 за умов наявності остеопоротичних змін скелета домінував гомозиготний генотип T/T, який відзначався в 2,6 раза частіше. Відповідно збільшувалася частота мінорної алелі (T) – у 2,2 раза (p(Fet)=0,006), наявність якої підвищувала ризик розвитку остеопоротичних змін скелета (OR=3,97; CI=1,45-10,88; p(χ2)=0,006) та була асоційована із зменшенням МЩК, збільшенням фосфору, ПТГ, ОК, трийодтироніну, IL-1β та зниженням прогестерону. Тобто можна було стверджувати, що цей поліморфізм, призводячи до порушення структури колагену 1 типу, слугував безпосередньою причиною ушкодження структури кісткової тканини за рахунок розвитку гіперпаратиреозу, гіпогонадизму та запальних реакцій. До групи ризику щодо розвитку постменопаузного ОП необхідно включати жінок за наявності мінорної алелі (T) поліморфізму rs1800012 (G+1245T, Sp1) гена COL1A1, яка збільшує ризик розвитку остеопоротичних змін скелета у 4 рази.

Таблиця 2

Вплив генотипу поліморфізму (G+1245T) гена COL1A1 на клініко-лабораторні показники (M±m)

Показник	Генотип COL1A1 (G+1245T)			F	p
	G/G (N=10)	G/T (N=16)	T/T (N=18)		
МЩК (SD)	-1,08±0,16	-1,85±0,07	-2,20±0,09	34,64	<0,001
Фосфор (мг/л)	389,8±2,1	399,7±8,7	428,4±5,4	6,71	0,006
ПТГ (пг/мл)	22,21±4,06	42,25±8,66	59,89±2,79	10,06	0,001
ОК (нг/мл)	15,87±0,74	13,00±2,21	18,22±0,34	7,51	0,003
Прогестерон (нмоль/л)	24,80±6,16	32,50±3,59	17,11±2,34	6,01	0,009
Трийодтиронін (нмоль/л)	1,88±0,10	1,81±0,13	2,32±0,12	6,59	0,006
ЛФ (Е/л)	142,4±9,4	122,6±10,9	152,7±3,0	4,84	0,02

ЛІТЕРАТУРА

1. Haplotypes defind by promoter and intron 1 polymorphisms of the COL1A1 gene regulate bone mineral density in women [Text] / T.L. Stewart, H. Jin, F.E. McGuigan et al. // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006. – Vol. 8. № 11. – P. 990–1002.
2. Identification of IDUA and WNT16 phosphorylation-related non-synonymous polymorphisms for bone mineral density in meta-analyses of genome-wide association studies / T. Niu, N. Liu, X. Yu et al. // J. Bone Mineral Research. – 2015. – Aug 8. [Epub ahead of print].
3. Bone mineral density and genetic markers involved in three connected pathways (focal adhesion, actin cytoskeleton regulation and cell cycle): the CUMAGAS-BMD information system [Text] / E. Zintzaras, C. Doxani, D.C. Ziogas et al. // Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals. – 2011. – Vol. 16, № 8. – P. 698–708.
4. *Brown M.* The genetics of osteoporosis: Future diagnostic possibilities [Text] / M. Brown, J. Eisman // Clinics in laboratory medicine. – 2000. – Vol. 20, № 3. – P. 527–547.
5. *Селезнева Л.И.* Анализ ассоциаций полиморфизмов и гаплотипов 5" региона гена COL1A1 с риском развития остеопоротических переломов у женщин Волго-Уральского региона России [Текст] / Л.И. Селезнева, Р.И. Хусаинова, Р.З. Нурлыгаянов // Генетика. – 2008. – № 2. – С. 29.
6. *Kim H.K.* Collagen hydrolysates increased osteogenic gene expressions via a MAPK signaling pathway in MG-63 human osteoblasts [Text] / H.K. Kim, M.G. Kim, K.H. Leem // Food & function. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 573–578.
7. COL1A1 C-propeptide cleavage site mutation causes high bone mass, bone fragility and jaw lesions: a new cause of gnathodiaphyseal dysplasia? [Text] / A. McInerney-Leo, E.I. Duncan, P.G. Leo et al. // Clinical Genetics. – 2015. – Vol. 88, № 1. – P. 49–55.
8. COL1A1 haplotypes and hip fracture [Text] / R. Urreizti, N. Garcia-Giralt, J.A. Riancho et al. // Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 950–953.
9. *Ярмолинская М.И.* Постменопаузальный остеопороз. Клиника, диагностика, профилактика, лечение [Текст] Учебное пособие. – М.: Изд-во «Серебряные нити». – 2014. – 60 с.
10. COL1A1 Sp1 variation and bone phenotypes in an Italian population [Text] / F. Marini, S. Parri, L. Masi et al. // Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases. – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. 133–138.
11. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies [Text] / H. Jin, E. Evangelou, J.P. Ioannidis, S.H. Ralston // Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 911–921.
12. *Todhunter C.E.* Genetic and biology of gene Col1A1 polymorphisms [Text] / Todhunter C.E. / Gene – 2010. – Vol. 338, № 1. – P. 143–156.
13. *Кирилюк М.Л.* Менопауза: сучасні уявлення про безпеку та ефективність лікування [Текст] / М.Л. Кририлюк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2014. – № 2(47). – С. 63–75.
14. *Li-Qin Zhang.* Relation of JAGGED 1 and collagen type 1 alpha 1 polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women [Text] / Li-Qin Zhang, H. Liu, Xian-Feng Huang / International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2014 – Vol. 7, № 10. – P. 7142–7147.
15. 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 [Text] / M. Singh, P. Singh, S. Singh et al. // Rheumatology international. – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 501–506.
16. Молекулярно-генетическое тестирование предрасположенности к остеопорозу у женщин в постменопаузе в Москве [Текст] / В.А. Мякоткин, М.Ю. Крылов, И.А. Гусева и соавт. // Научно-практическая ревматология. – 2011. – №2. – С. 15–20.

РЕЗЮМЕ

Визначення ролі поліморфізму Sp1 (rs1800012) гена COL1A1 при постменораузному остеопорозі

С.В. Зябліцев, О.С. Ларін, Д.С. Зябліцев, П.А. Чернобривцев

Мета роботи – визначити роль поліморфізму гена COL1A1 при постменопаузному остеопорозі, а саме вивчити вплив розподілу генотипів та поліморфних алелей на показники, що характеризують остеопоротичні зміни скелета, вміст у крові макроелементів (кальцію та фосфору), гормонів та прозапальних цитокінів.

Матеріали та методи. Дослідження проведено у 74 жінок з менопаузою віком від 46 до 65 років (за класифікацією STROW, стадії +1а та +1б). За показником Т-критерію двофотонної рентгенівської абсорбціометрії та клінічними даними констатували наявність остеопоротичних змін скелета (Т-критерій > -1 SD; група випадків; n=44) або їх відсутність (величина Т-критерію ≤ -1 SD; n=30). У крові визначали низку біохімічних, гормональних та імунологічних показників. Аналіз поліморфного ДНК-локусу rs1800012 (G+1245T, Sp1) гена COL1A1 здійснювали з використанням уніфікованих тест-систем «ОстеоГЕН-М» (ООО «ГЕН», РФ).

Результати та обговорення. У поліморфізмі rs1800012 (G+1245T; Sp1) гена COL1A1 за умов наявності остеопоротичних змін скелета домінував гомозиготний генотип T/T, який зустрічався у 2,6 раза частіше. Відповідно збільшувалася частота мінорної алелі (T) – у 2,2 раза (p(Fet)=0,006), наявність якої підвищувала ризик розвитку остеопоротичних змін скелета (OR=3,97; CI=1,45-10,88; p(χ2)=0,006) та була асоційована із зменшенням мінеральної щільності кістки, збільшенням рівнів у крові фосфору, паратиреоїдного гормону, остеокальцину, трийодтироніну, прозапального інтерлейкіну 1β та зниженням рівня прогестерону.

Висновки. Таким чином, показано, що поліморфізм rs1800012 (G+1245T; Sp1) гена COL1A1, призводячи до порушення структури колагену 1 типу, прямо сприяв порушенню структури кісткової тканини за рахунок розвитку гіперпаратиреозу, гіпогонадизму та запальних реакцій. До групи ризику щодо розвитку постменопаузного остеопорозу необхідно включати жінок за наявності мінорної алелі (T) цього поліморфізму, яка збільшує ризик розвитку остеопоротичних змін скелета у 4 рази.

Ключові слова: постменопаузний остеопороз, поліморфізм rs1800012 (G+1245T; Sp1) гена COL1A1.

РЕЗЮМЕ

Определение роли полиморфизма Sp1 (rs1800012) гена COL1A1 при постменораузном остеопорозе

С.В. Зяблицев, А.С. Ларин, Д.С. Зяблицев, П.А. Чернобрывцев

Цель работы – определение роли полиморфизма гена COL1A1 при постменопаузальном остеопорозе, а именно изучить влияние распределения генотипов и полиморфных аллелей на показатели, характеризующие остеопоротические изменения скелета, содержания в крови макроэлементов (кальция и фосфора), гормонов и провоспалительных цитокинов.

Материалы и методы. Исследование проведено у 74 женщин в менопаузе в возрасте от 46 до 65 лет (по классификации STROW, стадии +1а и +1б). По показателям Т-критерия двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии и клиническим данным констатировали наличие остеопоротических изменений скелета (Т-критерий > -1 SD; группа случаев; n=44) или их отсутствие (величина Т-критерия ≤ -1 SD; n=30). В крови определяли ряд биохимических, гормональных и иммунологических показателей. Анализ полиморфного ДНК-локуса rs1800012 (G+1245T, Sp1) гена COL1A1 осуществляли с использованием унифицированных тест-систем «ОстеоГЕН-М» (ООО «ГЕН», РФ).

Результаты и обсуждение. В полиморфизме rs1800012 (G+1245T; Sp1) гена COL1A1 при наличии остеопоротических изменений скелета доминировал гомозиготный генотип T/T, который встречался в 2,6 раза чаще. Соответственно, увеличивалась частота минорной аллели (T) – в 2,2 раза (p(Fet)=0,006), наличие которой повышало риск развития остеопоротических изменений скелета (OR=3,97; CI=1,45-10,88; p(χ2)=0,006) и ассоциировалось с уменьшением минеральной плотности кости, увеличением уровней в крови фосфора, паратиреоидного гормона, остеокальцина, трийодтиронина, провоспалительного интерлейкина 1β и снижением уровня прогестерона.

Выводы. Таким образом, показано, что полиморфизм rs1800012 (G+1245T; Sp1) гена

COL1A1, приводя к нарушению структуры коллагена 1 типа, прямо способствовал изменению структуры костной ткани за счет развития гиперпаратиреоза, гипогонадизма и воспалительных реакций. В группу риска развития постменопаузального остеопороза необходимо включать женщин при наличии минорной аллели (Т) этого полиморфизма, наличие которой увеличивает риск развития остеопоротических изменений в постменопаузе в 4 раза.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, полиморфизм rs1800012 (G+1245T; Sp1) гена COL1A1.

RESUME

Role of polymorphism of SP1 (RS1800012) COL1A1 gene in postmenopausal osteoporosis

S.V. Ziablitsev, A.S. Larin, D.S. Ziablitsev, P.A. Chernobrivtsev

Objective. The purpose of this study was determination the role of gene COL1A1 polymorphism in postmenopausal osteoporosis, namely - to study influence of genotypes and allelic distribution on indexes, characterizing of the osteoporotic skeleton changes, maintenances in blood of macronutrients (calcium and phosphorus), hormones and proinflammatory cytokines.

Materials and methods. Study is undertaken at 74 menopausal women in age 46-65 years (on STROW classification +1a and +1b). On the T-criterion of twophotonic x-rayed absorptiometry and clinical data established the presence of osteoporotic changes (T-criterion >-1 SD; group of cases; n=44) or their absence (T-criterion ≤-1 SD; n=30). In blood determined the row of biochemical, hormonal and immunological indexes. The analysis of polymorphic DNA-locus rs1800012 (G+1245T, Sp1) gene of COL1A1 was carried out with the use of compatible test-system «Osteogene-M» (LTD «GENE», RF).

Results and discussion. In gene COL1A1 polymorphism rs1800012 (G+1245T; Sp1) the homozygous genotype (T/T), that met in 2,6 times more often, prevailed at presence of osteoporotic skeleton changes. Accordingly, frequency increased minor allele (T) - in 2,2 time (p(Fet)=0,006), the presence of that promoted the risk of osteoporotic skeleton changes development (OR=3,97; CI=1,45-10,88; p ($\chi 2$) =0,006) and was associated with reduction of mineral closeness of bone, increase of blood levels phosphorus, parathyroid hormone, osteocalcine, triiodthyronine, proinflammatory cytokine 1β and by the decline of progesterone level.

Conclusions. Thus, it was shown that polymorphism of rs1800012 (G+1245T; Sp1) COL1A1 gene, resulting in violation of collagen 1 type structure and straight assisted the structure bone fabric change due to development of hyperparathyroidism, hypogonadism and inflammatory reactions. In a high-risk group on postmenopausal osteoporosis development it is necessary to include women at presence of minor allele (T) of this polymorphism, which increases the risk of postmenopausal osteoporotic skeleton changes in four times.

Key words: postmenopausal osteoporosis, COL1A1 gene polymorphism rs1800012 (G+1245T; Sp1).

Дата надходження до редакції 22.02.2016 р.