

Е. В. Руденко¹, Э. В. Руденко², О. Ю. Самоховец³, Е. В. Кобец⁴, П. М. Морозик⁴

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

³Минский городской центр остеопороза и болезней костно-мышечной системы,
Минск, Республика Беларусь

⁴Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D С ПОКАЗАТЕЛЯМИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ

Аннотация. Проанализирована взаимосвязь полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (*VDR*) с показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у женщин в менопаузе. В исследование были включены 66 пациенток с постменопаузальным остеопорозом (ПМО) и 170 постменопаузальных женщин с нормальными значениями МПКТ (КОН). Выявлены различия между группами в распределении частот генотипов и аллелей для полиморфного варианта *ApaI* гена *VDR*: для лиц с генотипом *C/C* риск остеопороза повышен по сравнению с носителями генотипа *A/A* (OR = 2,7 [95 % CI: 1,5–4,7], $p = 0,002$). Аллель *A* более распространен в группе КОН и снижает риск заболевания (OR = 0,6 [95 % CI: 0,4–0,8], $p = 0,001$). Статистически значимые различия выявлены между исследуемыми группами при анализе распределения частот генотипов полиморфного варианта *BsmI* гена *VDR*. Среди носителей неблагоприятного генотипа *G/G* полиморфного варианта *BsmI* риск ПМО повышен по сравнению с носителями генотипа *A/A* (OR = 2,1 [95 % CI: 1,0–4,4], $p = 0,02$). Среди носителей аллеля *A* риск остеопороза существенно снижен (OR = 0,6 [95 % CI: 0,4–0,9], $p = 0,007$). МПКТ у носителей генотипа *ApaI C/C* на 13,7 % ниже, чем у носителей генотипа *ApaI A/A* (0,767 и 0,872 г/см² соответственно, $p = 0,04$), а у носителей генотипа *TaqI C/C* – на 13,8 % ниже, чем у носителей генотипа *TaqI T/T* (0,803 и 0,914 г/см² соответственно, $p = 0,03$).

Установлено, что полиморфизм гена *VDR* может играть ключевую роль в предрасположенности к остеопорозу и ассоциирован с уровнем МПКТ у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: ген рецептора витамина D, постменопаузальный остеопороз, минеральная плотность костной ткани

Для цитирования: Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе / Е. В. Руденко [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 192–201. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201>

A. V. Rudenka¹, E. V. Rudenka², V. Yu. Samokhovec³, K. V. Kobets⁴, P. M. Marozik⁴

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Minsk City Center for Osteoporosis and Bone-Muscular Diseases Prevention, Minsk, Republic of Belarus

⁴Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

ASSOCIATION OF VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISM WITH A BONE MINERAL DENSITY LEVEL IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Summary. The analysis of association of polymorphic variants of the vitamin D receptor gene (*VDR*) with bone mineral density (BMD) values in menopausal women was performed. The study included 66 patients with postmenopausal osteoporosis (PMO group) and 170 postmenopausal women with normal BMD values (CON group). The statistically significant difference between the analyzed groups in the genotypes and the alleles frequency distribution for the *VDR* *ApaI* gene variant was revealed: for the carriers of *C/C* genotype, the risk of osteoporosis was higher compared to individuals with *A/A* genotype (OR = 2.7 [95 % CI: 1.5–4.7], $p = 0.002$). Allele *A* was overrepresented in the CON group and associated with the reduced risk of disease (OR = 0.6 [95 % CI: 0.4–0.8], $p = 0.001$). Statistically significant differences were found between the studied groups when analyzing *VDR* *BsmI* gene variant distribution. For the individuals with the unfavorable *VDR* *BsmI* *G/G*-genotype, the risk of PMO was significantly higher when compared to the carriers of the *A/A*-genotype (OR = 2.1 [95 % CI: 1.0–4.4], $p = 0.02$). For the bearers of *A*-allele, the risk of osteoporosis was significantly lower (OR = 0.6 [95 % CI: 0.4–0.9], $p = 0.007$). Among the carriers of the *VDR* *ApaI* *C/C*-genotype, the average BMD level was by 13.7 % lower compared to the carriers

of the *VDR* ApaI A/A-genotype (0.767 and 0.872 g/cm², respectively, $p = 0.04$); among individuals with the TaqI C/C-genotype, the BMD level was by 13.8 % lower compared to TaqI T/T-genotype bearers (0.803 and 0.914 g/cm², respectively, $p = 0.03$).

VDR gene polymorphism may play an important role in the susceptibility to osteoporosis and is significantly associated with the BMD level in postmenopausal women.

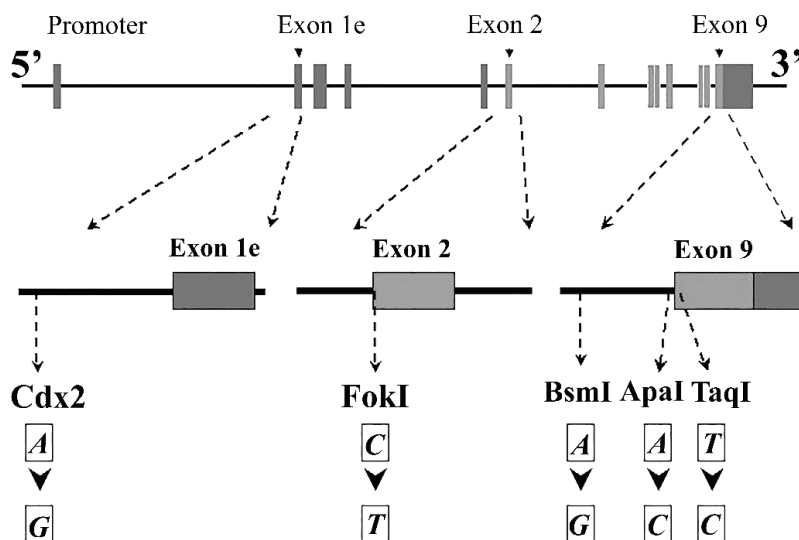
Keywords: vitamin D receptor gene, postmenopausal osteoporosis, bone mineral density

For citation: Rudenka A. V., Rudenka E. V., Samokhovec V. Yu., Kobets K. V., Marozik P. M. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with a bone mineral density level in postmenopausal women. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 192–201 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201>

Введение. Витамин D – секостероидный гормон, который реализует свои многочисленные клеточные эффекты путем инициации транскрипции витамин D-зависимых генов. Исследования последних двух десятилетий показали, что разнообразные биологические действия активного метаболита витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола) – осуществляются посредством модуляции экспрессии генов, которые опосредованы взаимодействием с внутриклеточным рецептором витамина D (vitamin D receptor – VDR). VDR относится к семейству ядерных рецепторов стероидно-тиреоидных гормонов, к которому также относятся рецепторы ретиноевой кислоты, гормонов щитовидной железы, половых гормонов и гормонов надпочечников. Активация *VDR* посредством прямого взаимодействия с 1,25(OH)₂D вызывает быстрое связывание рецептора с регуляторными областями генов-мишеней, что инициирует транскрипцию и синтез новых молекул м-РНК, трансляцию м-РНК, синтез новых белков и осуществление конкретных биологических реакций. Эти реакции специфичны для различных тканей и варьируются от очень сложных механизмов, необходимых для гомеостатического контроля минерального метаболизма, до фокальных воздействий, которые регулируют рост, дифференцировку, пролиферацию, апоптоз, адаптивный и врожденный иммунный ответ и функциональную активность многих типов клеток. Одной из основных функций витамина D является регуляция кальций-фосфорного обмена в кишечнике и почках. В кишечнике кальцитриол способствует активному клеточному поглощению кальция и его транспорту путем индукции апикальных кальциевых каналов (TRPV5 и TRPV6), цитозольного кальций-связывающего белка-кальбиндина, кальциевой АТФазы, Na⁺-Ca²⁺-обменников [1]. В почечных канальцах кальцитриол контролирует собственный гомеостаз (подавление 1- α -гидроксилазы и стимуляцию 24-гидроксилазы), потенцирует эффекты ПТГ на реабсорбцию кальция и индуцирует трансэпителиальный перенос кальция с помощью TRPV5, кальбиндина и кальциевой АТФазы [2]. Связываясь с VDR, которые присутствуют во всех клетках костной ткани – остеобластах, остеоцитах, остеокластах, кальцитриол оказывает прямое действие на костный метаболизм.

VDR является продуктом соответствующего гена – *VDR*, который определяет его структуру и функциональную активность. Ген *VDR* человека локализуется в 12-й хромосоме (12q12-14) и состоит из 14 экзонов, охватывающих около 75 Кб: 8 белок-кодирующих экзонов (2–9), 6 не-транслируемых экзонов 1A–1F, расположенных на некодирующем участке 5' и несколько промоторных областей – последовательностей нуклеотидов ДНК, распознаваемых РНК-полимеразой как стартовая площадка для начала специфической транскрипции [3]. Изучены несколько мутаций гена *VDR*, представляющие собой однонуклеотидные замены, которые можно распознать с помощью соответствующих ферментов рестрикции – эндонуклеаз BsmI, ApaI, TaqI, FokI, Cdx2. Большинство полиморфных вариантов в гене *VDR* обнаруживается в регуляторных областях, таких как область промотора и 3'-нетранслируемая область. Модификации в регуляторном участке гена могут изменять последовательность аминокислот синтезируемого белка и приводить к таким функциональным эффектам, как изменение сродства к лиганду. Структура гена *VDR* и его наиболее изученные полиморфные варианты представлены на рисунке.

Полиморфный вариант Cdx2 (замена G/A) расположен в промоторной области 1e гена *VDR*, в сайте связывания Cdx2. Предполагается, что этот сайт играет важную роль в специфической транскрипции гена *VDR* в кишечнике и определяет регулируемую роль витамина D в абсорбции кальция в кишечнике. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что аллель А имеет большую транскрипционную активность, чем G-аллель [4]. Аллель А вызывает повышенную экспрессию *VDR* в кишечнике и может увеличивать транскрипцию кальций-транспортирующих



Структура гена рецептора витамина D
Structure of the vitamin D receptor gene

белков, таких как кальбиндин, каналобразующих белков суперсемейства TRP, наиболее селективных по кальцию, – TRPV5, TRPV6 [5]. Таким образом, наличие аллеля А способствует повышению абсорбции кальция в кишечнике и может привести к увеличению минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Хотя для японских женщин – носительниц аллеля А действительно было характерно увеличение МПКТ, у женщин европеоидной расы подобной ассоциации не выявлено. Тем не менее, как показало обследование женщин европеоидной популяции, аллель А полиморфизма *Cdx2* связан со сниженным риском низкоэнергетических переломов независимо от МПКТ [6]. Несмотря на то что ассоциация этого полиморфного варианта с МПКТ была выявлена в приведенных выше исследованиях, точный механизм, при котором наличие аллеля А обуславливает более низкий риск перелома, еще не выяснен и требует дальнейшего изучения.

Полиморфный вариант *FokI* (rs2228570) находится в кодирующей области гена *VDR* (экзон 2), приводит к альтернативному сайту инициации транскрипции вследствие замены тимина (Т) на цитозин (С) и оказывает влияние на активность рецептора, которая зависит от длины аминокислотной последовательности: протеин, синтезируемый F-аллелем (ACG-вариант), на три аминокислоты короче, чем продукт f-аллеля (ATG-вариант), и обладает в 1,7 раза большей активностью [7]. Более того, это единственный полиморфизм, который не связан ни с одним из других полиморфных вариантов гена *VDR*, что свидетельствует о его уникальной роли в регуляции МПКТ. Распределение разных генотипов *FokI* в европеоидной популяции составляет приблизительно 45 % Ff, 40 % FF и 15 % ff [8]. Показано, что женщины с ff-генотипом имели более низкие значения МПКТ шейки бедра и более высокие уровни маркера костной резорбции N-телопептида, чем носительницы FF-генотипа [9, 10].

Полиморфизмы длин рестрикционных фрагментов *BsmI*, *ApaI* и *TaqI* расположены в 3'-нетранслируемом участке гена *VDR* и находятся в тесном неравновесном сцеплении. Эти три полиморфизма не изменяют аминокислотную последовательность кодируемого белка, но влияют на экспрессию гена посредством регуляции стабильности мРНК [11]. Одним из наиболее часто изучаемых полиморфизмов является *BsmI* (rs1544410), который находится в тесном неравновесном сцеплении с полиморфизмом *TaqI* (rs731236), а частоты его гаплотипов ассоциируются с повышенным уровнем экспрессии *VDR*. Показано, что полиморфный вариант *BsmI* связан с активностью или экспрессией *VDR*. Многочисленные исследования, изучающие состояние МПКТ у женщин, ассоциировали аллель В с низкими показателями МПКТ [12–16]. Кроме того, результаты мета-анализа 26 исследований выявили снижение риска остеопороза, связанного с генотипом bb (отношение шансов (OR) 0,61, 95 %-ный доверительный интервал (CI) 0,40–0,92) [17].

Результаты приведенных выше исследований свидетельствуют о важной роли витаминов D-эндокринной системы в регуляции метаболизма костной ткани. Определение полиморфизма гена *VDR*, ассоциированного с низкой МПКТ, позволит задолго до начала заболевания выявлять лиц с высоким риском раннего снижения МПКТ и развития остеопороза и проводить в группах риска своевременный комплекс профилактических мероприятий.

Цель данной работы – выявление ассоциации полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом (низкой костной массой).

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе Минского городского центра остеопороза и заболеваний костно-мышечной системы. Критерии включения в исследование: женский пол, продолжительность менопаузы не менее 3 лет. Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний или прием медикаментов, оказывающих влияние на метаболизм костной ткани (кроме препаратов для лечения остеопороза (препараты кальция, витамин D, бисфосфонаты, деносуида). В группу исследования (группа ПМО) вошли пациентки с постменопаузальным остеопорозом и низкоэнергетическими переломами в анамнезе ($n = 66$, средний возраст $58,3 \pm 6,2$ года), в контрольную группу (группа КОН) – 170 постменопаузальных женщин с нормальными значениями МПКТ, без переломов в анамнезе (средний возраст $56,7 \pm 7,42$ года). Все включенные в исследование женщины подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Прием пациенток, выявление факторов риска остеопороза и анамнеза низкоэнергетических переломов с помощью специально разработанных анкет, клиническое обследование, измерение МПКТ, забор биологического материала для генетического исследования проводились в Минском городском центре профилактики остеопороза и болезней костно-мышечной системы на базе 1-й городской клинической больницы (г. Минск). Состояние МПКТ исследовали методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) с помощью рентгеновского денситометра LUNAR Prodigy фирмы GE (США) с программным обеспечением CORE v8.5. Измеряли показатели МПКТ поясничных позвонков (L_1-L_4) и шейк бедренных костей. Диагноз постменопаузального остеопороза (ПМО) устанавливали на основании показателей T-критерия для женщин европеоидной расы в соответствии с рекомендациями ВОЗ: $T \geq -1,0$ – норма, $T = -1,0 \dots -2,5$ – остеопения, $T \leq -2,5$ – остеопороз. Результаты измерений МПКТ представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка (в г/см²).

В качестве биологического материала для генотипирования использовали тотальную геномную ДНК, выделенную из буккального эпителия с помощью коммерческих наборов Нуклеосорб-А (ОДО «Праймтех», Беларусь) согласно инструкции производителя. Анализ полиморфных вариантов *VDR* ApaI (rs7975232), *VDR* BsmI (rs1544410), *VDR* TaqI (rs731236) и *VDR* Cdx2 (rs11568820) осуществляли с помощью коммерческих наборов праймеров и зондов TaqMan® компании AppliedBiosystems (США) в соответствии с инструкцией производителя. Для детекции флуоресценции, а также первичной обработки результатов использовали программное обеспечение CFX Manager 3.1 прибора CFX96, BIO-RAD (США). Во время каждой постановки ПЦР применяли положительный и отрицательный контроли.

Для статистической обработки результатов исследования использовали программу R (<http://www.r-project.org/>) для Windows и дополнительные пакеты для анализа генетических данных SNPAssoc (версия 1.9-2). Наблюдаемые частоты генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциации между риском костных переломов и исследуемыми вариантами генов применяли коэффициент OR с 95 %-ным CI, показывающий, во сколько раз выше вероятность иметь патологию при наличии определенного генотипа. Для оценки различий между количественными и качественными показателями пациентов исследуемых групп использовали линейную и логистическую регрессии соответственно. Вероятность развития патологии оценивали с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей, генотипов и гаплотипов между пациентами исследуемых групп применяли также логистическую регрессию. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с критериями включения и исключения в исследование было включено 66 женщин с постменопаузальным остеопорозом (группа ПМО)

и 170 женщин группы сравнения (группа КОН) (табл. 1). Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют о том, что пациенты исследуемых групп не имели отличий по возрасту, весу, росту, индексу массы тела (разница статистически не значима во всех случаях).

Т а б л и ц а 1. Характеристика пациентов с постменопаузальным остеопорозом (ПМО) и лиц контрольной группы (КОН)

Table 1. Characteristics of patients with postmenopausal osteoporosis (MIP) and the control group (KON)

Показатель	ПМО	КОН	<i>p</i>
К-во пациентов	66	170	
Возраст, лет	58,2 (48,4; 69,0)	57,3 (45,7; 69,0)	>0,1
Вес, кг	66,3 (57,0; 74,0)	68,5 (58,0; 76,5)	>0,1
Рост, см	159,8 (155,0;163,0)	162,3 (157,0;166,0)	>0,1
ИМТ, кг/см ²	25,8 (24,3; 27,9)	26,5 (24,4; 28,7)	>0,1

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25 %, 75 % квантили). ИМТ – индекс массы тела.

Результаты генотипирования. В дальнейшей работе был проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *VDR* в обеих группах пациентов.

Выбор генетических маркеров осуществляли на основании анализа литературных данных, в которых была показана ассоциация исследуемых полиморфных вариантов генов с уровнем МПКТ у пациентов с остеопорозом. В случае наличия статистически достоверной повышенной частоты того или иного анализируемого варианта гена в группе пациентов по сравнению с таковым в группе сравнения делали вывод об ассоциации этого полиморфного варианта с повышенным риском развития заболевания.

Результаты генотипирования пациентов исследуемых групп по четырем маркерам представлены в табл. 2. Распределение частот генотипов по всем анализируемым полиморфным вариантам гена *VDR* в исследуемых группах не отличалось от ожидаемого распределения Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Т а б л и ц а 2. Частота аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *VDR* в группе пациентов с постменопаузальным остеопорозом (ПМО) и в группе сравнения (КОН)

Table 2. Frequency of alleles and genotypes of polymorphic variants of the *VDR* gene in the group of patients with postmenopausal osteoporosis (PMO) and the comparison group (KON)

Вариант гена	Генотипы и аллели	Частота, %		χ^2	<i>p</i>	OR (95 % CI)
		ПМО (<i>n</i> = 66)	КОН (<i>n</i> = 170)			
<i>VDR</i> ApaI rs7975232	A/A	19,8	30,00	12,8	0,002	0,6 (0,3–1,04)
	A/C	45,1	53,10			0,7 (0,4–1,2)
	C/C	35,2	16,90			2,7 (1,5–4,7)
	A-аллель	42,3	56,60	10,4	0,001	0,6 (0,4–0,8)
	C-аллель	57,7	43,40			1,8 (1,3–2,5)
<i>VDR</i> BsmI rs1544410	A/A	30,9	45,50	7,84	0,02	0,5 (0,3–0,9)
	A/G	53,2	46,40			1,3 (0,8–2,1)
	G/G	16,0	8,20			2,1 (1,0–4,4)
	A-аллель	57,4	68,60	7,26	0,007	0,6 (0,4–0,9)
	G-аллель	42,6	31,40			1,6 (1,1–2,3)
<i>VDR</i> TaqI rs731236	T/T	37,4	49,10	5,47	0,07	0,6 (0,4–1,02)
	T/C	48,4	43,50			1,2 (0,7–1,99)
	C/C	14,3	7,40			2,1 (0,96–4,5)
	T-аллель	61,5	70,80	5,09	0,02	0,7 (0,5–0,95)
	C-аллель	38,5	29,20			1,5 (1,1–2,2)
<i>VDR</i> Cdx2 rs11568820	G/G	78,0	62,8	7,67	0,02	2,1 (1,2–3,8)
	G/A	22,0	33,6			0,6 (0,3–1,0)
	A/A	0,0	3,5			0,2 (0,01–2,7)
	G-аллель	89,0	79,6	7,22	0,07	2,1 (1,2–3,6)
	A-аллель	11,0	20,4			0,5 (0,3–0,8)

При анализе частот распределения аллелей и генотипов в контрольной группе по полиморфному варианту *VDR* ApaI не выявлено отличий от данных, выявленных для европейской популяции [18], по варианту *VDR* BsmI – для британской [19], испанской [20] и словенской [21] популяций, по варианту *VDR* TaqI – для чешской популяции [22], по варианту *VDR* Cdx2 – для словенской популяции [21]. В то же время выявленные в настоящем исследовании различия с другими европейскими популяциями [23] могут быть обусловлены этносом и различиями в критериях включения и исключения.

Полученные результаты генотипирования свидетельствуют о том, что статистически значимые различия между исследуемыми группами в частотах аллелей наблюдаются для всех проанализированных полиморфных вариантов гена *VDR*.

Наиболее существенные различия между исследуемыми группами в распределении частот генотипов и аллелей выявлены для полиморфизма ApaI гена *VDR*. Для лиц, гомозиготных по аллелю С (генотип С/С), риск остеопороза значительно повышен по сравнению с носителями гомозиготного генотипа А/А (OR = 2,7 [95 % CI: 1,5–4,7], $p = 0,002$), что свидетельствует о значительном вкладе аллеля С в предрасположенность к остеопорозу. Кроме того, показано, что среди пациентов с ПМО частота аллеля С выше, чем в группе сравнения (OR = 1,8 [95 % CI: 1,3–2,5], $p = 0,001$). В то же время аллель А более распространен в группе КОН и является протекторным, снижая риск развития заболевания (OR = 0,6 [95 % CI: 0,4–0,8], $p = 0,001$).

Статистически значимые различия между исследуемыми группами также выявлены при анализе распределения частот генотипов полиморфного варианта BsmI гена *VDR*. Среди носителей неблагоприятного генотипа G/G риск постменопаузального остеопороза повышен по сравнению с носителями генотипа А/А (OR = 2,1 [95 % CI: 1,0–4,4], $p = 0,02$). При анализе распределения аллелей по варианту *VDR* BsmI обнаружены также статистически значимые различия между анализируемыми группами ($p = 0,007$) (табл. 2). Среди носителей благоприятного аллеля А риск остеопороза существенно снижен (OR = 0,6 [95 % CI: 0,4–0,9], $p = 0,007$).

Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму TaqI гена *VDR* в группах ПМО и КОН не выявил статистически значимой их ассоциации с риском остеопороза. Тем не менее, выявлена незначительная статистически значимая ассоциация аллеля С с увеличением риска заболевания (OR = 1,5, [95 % CI: 1,1–2,2], $p = 0,02$). Примечательно, что у носителей аллеля Т наблюдается обратный эффект (OR = 0,7, [95 % CI: 0,5–0,95], $p = 0,02$).

Согласно представленным в табл. 2 данным, между группами ПМО и КОН наблюдается статистически значимая ассоциация генотипа G/G с риском остеопороза – у носителей этого генотипа риск заболевания существенно повышен (OR = 2,1, [95 % CI: 1,2–3,8], $p = 0,02$). Аналогичный риск на уровне тенденции наблюдается и у носителей аллеля А (OR = 2,1, [95 % CI: 1,2–3,6], $p = 0,07$). В то же время у носителей аллеля А выявлена тенденция протекторного эффекта (OR = 0,5, [95 % CI: 0,3–0,8], $p = 0,07$). В схожих исследованиях [24] было показано, что аллель G обладает протекторным эффектом, способствуя снижению как риска остеопороза, так и риска костных переломов. Отсутствие статистически значимого эффекта в настоящем исследовании может быть обусловлено очень низкой распространенностью аллеля G в европейской популяции [25]. Примечательно, что в группе пациентов с ПМО не выявлено ни одного носителя протекторного гомозиготного генотипа G/G по варианту *VDR* Cdx2 (табл. 2).

На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ ассоциации уровня МПКТ в поясничных позвонках (L_1 – L_4) и шейках бедренных костей с результатами генотипирования в объединенной группе пациентов ПМО и КОН. Полученные результаты (табл. 3) свидетельствуют о том, что практически во всех случаях носители гомозиготных генотипов риска имели более низкие показатели МПКТ, чем носители благоприятных генотипов.

Статистически значимая ассоциация показана между уровнем МПКТ шейки бедра и генотипами по вариантам ApaI и TaqI гена *VDR*. Так, среди носителей неблагоприятного генотипа ApaI С/С уровень МПКТ на 13,7 % ниже, чем у носителей генотипа ApaI А/А (0,767 и 0,872 г/см² соответственно, $p = 0,04$). Схожая картина выявлена и для носителей неблагоприятного варианта TaqI С/С, среди носителей которого уровень МПКТ на 13,8 % ниже по сравнению с благоприятным гомозиготным вариантом TaqI Т/Т (0,803 и 0,914 г/см² соответственно, $p = 0,03$). Приме-

Т а б л и ц а 3. Ассоциация уровня МПКТ в позвонках L_1-L_4 и шейке бедра с полиморфными вариантами гена *VDR*T a b l e 3. Association of the BMD level in the vertebrae L_1-L_4 and the femoral neck with polymorphic variants of the *VDR* gene

Вариант гена	Генотип	МПКТ, г/см ²	
		Поясничные позвонки L_1-L_4	Шейка бедра
<i>VDR</i> ApaI rs7975232	A/A	0,983 (0,913; 1,13)	0,872 (0,746; 0,957)
	A/C	1,009 (0,87; 1,138)	0,849 (0,781; 0,916)
	C/C	0,974 (0,851; 1,096)	0,767 (0,696; 0,894)
	<i>p</i>	0,54	0,04
<i>VDR</i> BsmI rs1544410	A/A	0,993 (0,909; 1,118)	0,847 (0,754; 0,930)
	A/G	0,961 (0,859; 1,151)	0,833 (0,735; 0,915)
	G/G	1,052 (0,940; 1,130)	0,839 (0,752; 0,965)
	<i>p</i>	0,37	0,76
<i>VDR</i> TaqI rs731236	T/T	1,035 (0,925; 1,128)	0,914 (0,825; 0,968)
	T/C	0,973 (0,833; 1,145)	0,849 (0,726; 0,935)
	C/C	1,071 (0,869; 1,132)	0,803 (0,694; 0,847)
	<i>p</i>	0,21	0,03
<i>VDR</i> Cdx2 rs11568820	G/G	0,994 (0,858; 1,105)	0,839 (0,75; 0,921)
	G/A	0,993 (0,875; 1,135)	0,838 (0,742; 0,925)
	A/A	N/A	N/A
	<i>p</i>	0,16	0,44

П р и м е ч а н и е. Значения МПКТ представлены в виде медианы (25 %; 75 %). Значение *p* получено по результатам сравнения гомозиготных генотипов.

чительно, что для носителей гетерозиготных вариантов по обоим маркерам наблюдается промежуточный уровень МПКТ (табл. 3).

В целом, полученные данные сопоставимы с результатами других исследований, проводимых на европейской популяции [23]. Обращает на себя внимание лишь отсутствие статистически значимой ассоциации между уровнем МПКТ и вариантами генотипов по *VDR* BsmI. Тем не менее известно, что этот полиморфный вариант локализован в 3'-некодируемом участке гена и вовлечен в регуляцию стабильности мРНК *VDR*. Таким образом, вариант BsmI не влияет непосредственно на аминокислотную последовательность рецептора витамина D, что, возможно, объясняет отсутствие его ассоциации с уровнем МПКТ. Схожие результаты по отсутствию ассоциации между МПКТ и *VDR* BsmI были получены в двух мета-анализах [26, 27]. Отсутствие статистически значимой ассоциации варианта *VDR* Cdx2 с уровнем МПК обусловлено невысокой распространенностью аллеля А и показано во многих исследованиях [23].

Заключение. В ходе проведенного исследования выявлены информативные генетические маркеры, которые статистически значимо ассоциированы с риском развития постменопаузального остеопороза и коррелируют с уровнем минеральной плотности костной ткани. Наибольшей информативностью обладают полиморфные варианты ApaI, BsmI и TaqI гена *VDR*. Полиморфизм гена *VDR* играет ключевую роль в предрасположенности к остеопорозу и ассоциируется с уровнем МПКТ у женщин в постменопаузе, хотя различные варианты этого гена могут по-разному влиять на риск развития этой патологии и во многом определяются этнической принадлежностью. Выявление неблагоприятных вариантов гена *VDR* позволит оценивать индивидуальный риск остеопороза, что существенно повысит качество его профилактики и терапии, снизит вероятность возникновения осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Vitamin D and intestinal calcium absorption / S. Christakos [et al.] // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2011. – Vol. 347, N 1–2. – P. 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.038>
2. Calcitriol controls the epithelial calcium channel in kidney / J. G. Hoenderop [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12, N 7. – P. 1342–1349.
3. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter / K.-I. Myamoto [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 11, N 8. – P. 1165–1179. <https://doi.org/10.1210/me.11.8.1165>
4. The caudal-related homeodomain protein Cdx-2 regulates vitamin D receptor gene expression in the small intestine / H. Yamamoto [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – Vol. 14, N 2. – P. 240–247. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.2.240>
5. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene / H. Arai [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – Vol. 16, N 7. – P. 1256–1264. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.7.1256>
6. *Cdx-2* polymorphism in the promoter region of the human vitamin D receptor gene determines susceptibility to fracture in the elderly / Y. Fang [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2003. – Vol. 18, N 9. – P. 1632–1641. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.9.1632>
7. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of *FokI* variants / C. Gross [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – Vol. 13, N 11. – P. 1691–1699. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.11.1691>
8. Zmuda, J. M. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants / J. M. Zmuda, J. A. Cauley, R. E. Ferrell // *Epidemiol. Rev.* – 2000. – Vol. 22, N 2. – P. 203–217. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a018033>
9. Lips, P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications / P. Lips // *Endocr. Rev.* – 2001. – Vol. 22, N 4. – P. 477–501. <https://doi.org/10.1210/er.22.4.477>
10. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. The OFELY study / P. Garnero [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, N 8. – P. 4829–4835. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0364>
11. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression / P. W. Jurutka [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 2, N 2. – P. 203–216.
12. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women / Y. Li [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39, N 5. – P. 5709–5717. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1380-3>
13. Association between vitamin D receptor gene *BsmI* polymorphism and bone mineral density in a population of 146 Iranian women / F. Poursmaeili [et al.] // *Cell J.* – 2013. – Vol. 15, N 1. – P. 75–82.
14. Relation of *BsmI* vitamin D receptor gene polymorphism to bone mineral density and occurrence of osteoporosis in postmenopausal Chinese women in Taiwan / H.-Y. Chen [et al.] // *Osteoporosis Int.* – 2001. – Vol. 12, N 12. – P. 1036–1041. <https://doi.org/10.1007/s001980170014>
15. Майлян, Э. А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе / Э. А. Майлян // *Мед. вестн. Юга России.* – 2016. – № 4. – С. 32–38.
16. Association between polymorphisms of *VDR*, *COL1A1*, and *LCT* genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis / P. Marozik [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2013. – Vol. 49, N 4. – P. 177–184.
17. Vitamin D receptor *BsmI* polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies / Fu Jia [et al.] // *Gen. Test. Mol. Biomarkers.* – 2012. – Vol. 17, N 1. – P. 30–34. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.0267>
18. Reference SNP (rs) Report: rs7975232 // National Center for Biotechnology Information [Electronic resource]. – Mode of access : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=7975232. – Date of access : 07.04.2019.
19. Vitamin D receptor polymorphism, bone mineral density, and osteoporotic vertebral fracture: studies in a UK population / L. A. Houston [et al.] // *Bone.* – 1996. – Vol. 18, N 3. – P. 249–252. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00483-1](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00483-1)
20. Polymorphism of the gene for vitamin D receptor, bone mass, and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis / R. Fontova Garrofé [et al.] // *Rev. Clin. Esp.* – 2000. – Vol. 200, N 4. – P. 198–202. [https://doi.org/10.1016/S0014-2565\(00\)70605-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2565(00)70605-9)
21. The combinations of polymorphisms in vitamin D receptor, osteoprotegerin and tumour necrosis factor superfamily member 11 genes are associated with bone mineral density / S. Mencej-Bedrač [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 42, N 3. – P. 239–247. <https://doi.org/10.1677/jme-08-0108>
22. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and bone turnover: *FokI* genotype is related to postmenopausal bone mass / K. Zajicková [et al.] // *Physiol. Res.* – 2002. – Vol. 51, N 5. – P. 501–509.
23. Associations between *VDR* gene polymorphisms and osteoporosis risk and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis / L. Zhang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 981. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18670-7>
24. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene / H. Arai [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – Vol. 16, N 7. – P. 1256–1264. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.7.1256>
25. Reference SNP (rs) Report: rs11568820 // National Center for Biotechnology Information [Electronic resource]. – Mode of access : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=11568820. – Date of access : 07.04.2019.
26. Shen, H. Vitamin D receptor gene and risk of fracture in postmenopausal women: a meta-analysis / H. Shen, J. Xie, H. Lu // *Climacteric.* – 2014. – Vol. 17, N 4. – P. 319–324. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.856401>
27. Vitamin D receptor gene *BsmI* and *TaqI* polymorphisms and fracture risk: a meta-analysis / Y. Fang [et al.] // *Bone.* – 2006. – Vol. 39, N 4. – P. 938–945. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.04.016>

References

1. Christakos S., Dhawan P., Porta A., Mady L. J., Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2011, vol. 347, no. 1–2, pp. 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.038>
2. Hoenderop J. G., Müller D., van der Kemp A. W., Hartog A., Suzuki M., Ishibashi K., Imai M., Sweep F., Willems P. H., van Os C. H., Bindels R. J. Calcitriol controls the epithelial calcium channel in kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2001, vol. 12, pp. 1342–1349.
3. Myamoto K.-i., Kesterson R. A., Yamamoto H., Taketani Y., Nishiwaki E., Tatsumi S., Inoue Y., Morita K., Takeda E., Pike J. W. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Molecular Endocrinology*, 1997, vol. 11, no. 8, pp. 1165–1179. <https://doi.org/10.1210/me.11.8.1165>
4. Yamamoto H., Miyamoto K., Li B., Taketani Y., Kitano M., Inoue Y. [et al.]. The caudal-related homeodomain protein Cdx-2 regulates vitamin D receptor gene expression in the small intestine. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1999, vol. 14, no. 2, pp. 240–247. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.2.240>
5. Arai H., Miyamoto K.-I., Yoshida M., Yamamoto H., Taketani Y., Morita K. [et al.]. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2001, vol. 16, no. 7, pp. 1256–1264. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.7.1256>
6. Fang Y., van Meurs Joyce B. J., Bergink A. P., Hofman A., van Duijn C. M., van Leeuwen J. P., Pols H. A., Uitterlinden A. G. Cdx-2 polymorphism in the promoter region of the human vitamin D receptor gene determines susceptibility to fracture in the elderly. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2003, vol. 18, no. 9, pp. 1632–1641. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.9.1632>
7. Gross C., Krishnan A. V., Malloy P. J., Eccleshall T. R., Zhao X.-Y., Feldman D. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of *FokI* variants. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1998, vol. 13, no. 11, pp. 1691–1699. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.11.1691>
8. Zmuda J. M., Cauley J. A., Ferrell R. E. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiologic Reviews*, 2000, vol. 22, no. 2, pp. 203–217. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a018033>
9. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, 2001, vol. 22, no. 4, pp. 477–501. <https://doi.org/10.1210/er.22.4.477>
10. Garnero P., Munoz F., Borel O., Sornay-Rendu E., Delmas P. D. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. The OFELY study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, vol. 90, no. 8, pp. 4829–4835. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0364>
11. Jurutka P. W., Whitfield G. K., Hsieh J. C., Thompson P. D., Haussler C. A., Haussler M. R. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2001, vol. 2, no. 2, pp. 203–216.
12. Li Y., Xi B., Li K., Wang C. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women. *Molecular Biology Reports*, 2012, vol. 39, no. 5, pp. 5709–5717. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1380-3>
13. Poursmaeili F., Jamshidi J., Azargashb E., Samangouee S. Association between vitamin D receptor gene *BsmI* polymorphism and bone mineral density in a population of 146 Iranian women. *Cell Journal*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 75–82.
14. Chen H.-Y., Chen W.-C., Chen W.-C., Tsai F.-J., Li C.-W., Tsai C.-H. Relation of *BsmI* vitamin D receptor gene polymorphism to bone mineral density and occurrence of osteoporosis in postmenopausal Chinese women in Taiwan. *Osteoporosis International*, 2001, vol. 12, no. 12, pp. 1036–1041. <https://doi.org/10.1007/s001980170014>
15. Mailyan E. A. The effect of polymorphism 283 A>G (BSMI) of the vitamin D receptor gene on the development of osteoporosis in postmenopausal women. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii* [Medical Herald of the South of Russia], 2016, no. 4, pp. 32–38 (in Russian).
16. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M., Ramanau H. [et al.]. Association between polymorphisms of *VDR*, *COL1A1*, and *LCT* genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina* (Kaunas), 2013, vol. 49, no. 4, pp. 177–184.
17. Fu Jia, Rui-Fen Sun, Qun-Hui Li, Da-Xing Wang, Feng Zhao, Jun-Min Li [et al.]. Vitamin D receptor *BsmI* polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 2012, vol. 17, no. 1, pp. 30–34. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.0267>
18. Reference SNP (rs) Report: rs7975232. *National Center for Biotechnology Information*. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=7975232 (accessed 07.04.2019).
19. Houston L. A., Grant S. F., Reid D. M., Ralston S. H. Vitamin D receptor polymorphism, bone mineral density, and osteoporotic vertebral fracture: studies in a UK population. *Bone*, 1996, vol. 18, no. 3, pp. 249–252. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00483-1](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00483-1)
20. Fontova Garrofé R., Gutiérrez Fornés C., Broch Montané M., Aguilar Crespillo C., Pujol del Pozo A., Vendrell Ortega J. [et al.]. Polymorphism of the gene for vitamin D receptor, bone mass, and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Revista Clínica Española*, 2000, vol. 200, no. 4, pp. 198–202. [https://doi.org/10.1016/S0014-2565\(00\)70605-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2565(00)70605-9)
21. Mencej-Bedrač S., Preželj J., Kocjan T., Teskač K., Ostanek B., Šmelcer M., Marc J. The combinations of polymorphisms in vitamin D receptor, osteoprotegerin and tumour necrosis factor superfamily member 11 genes are associated with bone mineral density. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2009, vol. 42, no. 3, pp. 239–247. <https://doi.org/10.1677/jme-08-0108>
22. Zajicková K., Zofková I., Bahbouh R., Krepelová A. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and bone turnover: *FokI* genotype is related to postmenopausal bone mass. *Physiological Research*, 2002, vol. 51, no. 5, pp. 501–509.

23. Zhang L., Yin X., Wang J., Xu D., Wang Y., Yang J. [et al.]. Associations between *VDR* gene polymorphisms and osteoporosis risk and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, no. 1, p. 981. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18670-7>

24. Arai H., Miyamoto K., Yoshida M., Yamamoto H., Taketani Y., Morita K. [et al.]. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein *Cdx-2* binding element in the human vitamin D receptor gene. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2001, vol. 16, no. 7, pp. 1256–1264. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.7.1256>

25. Reference SNP (rs) Report: rs11568820. *National Center for Biotechnology Information*. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=11568820 (accessed 07.04.2019).

26. Shen H., Xie J., Lu H. Vitamin D receptor gene and risk of fracture in postmenopausal women: a meta-analysis. *Climacteric*, 2014, vol. 17, no. 4, pp. 319–324. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.856401>

27. Fang Y., Rivadeneira F., van Meurs J. B. J., Pols H. A. P., Ioannidis J. P. A., Uitterlinden A. G. Vitamin D receptor gene *BsmI* and *TaqI* polymorphisms and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*, 2006, vol. 39, no. 4, pp. 938–945. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.04.016>

Информация об авторах

Руденко Елена Викторовна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alenska.v.ru@gmail.com

Руденко Эмма Владимировна – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rudenka.ema@gmail.com

Самоховец Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, врач. Минский городской центр остеопороза и болезней костно-мышечной системы. Минск, Республика Беларусь. E-mail: samokhovec.olga@gmail.com

Кобец Екатерина Вячеславовна – мл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь).

Морозик Павел Михайлович – канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: P.Marozik@igc.by

Information about the authors

Alena V. Rudenka – Ph. D. (Med.), Assistant professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alenska.v.ru@gmail.com

Ema V. Rudenka – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rudenka.ema@gmail.com

Volha Yu. Samokhovec – Ph. D. (Med.), Doctor. Minsk City Center for Osteoporosis and Bone-Muscular Diseases Prevention. E-mail: samokhovec.olga@gmail.com

Katsiaryna V. Kobets – Junior Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Pavel M. Marozik – Ph. D. (Med.), Assistant professor, Leading researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: P.Marozik@igc.by