

УДК 618.176-06: 616.15-07:575
DOI: 10.26435/UC.V0I3(28).174

Г.А. Игнатенко¹, Э.А. Майлян¹, Н.А. Резниченко²

¹ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТДЕЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ

Остеопороз (ОП) – это хроническое системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета многофакторной природы, которое характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани и нарушением ее микроархитектоники, вследствие чего повышается риск возникновения переломов. До 85% всех случаев заболевания приходится на постменопаузальный ОП, основной причиной которого является уменьшение продукции эстрогенов.

Следует отметить, что вклад генетической составляющей в этиопатогенез заболевания достигает 60–80% [1]. К настоящему времени определен широкий перечень генов, полиморфизмы которых могут влиять на риск развития постменопаузального ОП [2]. К ним относят гены VDR (рецептор витамина D), ESR1 (эстрогеновые рецепторы альфа), COL1A1 (1-альфа цепь коллагена I типа), IL6 (интерлейкин-6), LRP5 (белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 5), TNFSF11 (лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB – RANKL), TNFRSF11B (остеопротегерин).

Генетические факторы, обуславливающие ускоренную потерю костной массы в постменопаузу могут реализовывать свое действие путем прямого влияния на процессы ремоделирования костной ткани, на функцию остеобластов и остеокластов. Возможны и опосредованные их эффекты через воздействие на метаболические процессы, регуляцию иммунных, гормональных факторов и т.д. Опосредованные механизмы влияния генетических полиморфизмов на костную ткань могут отражаться, а может быть даже в определенной степени и реализовываться, через изменения, в том числе тех факторов, которые представлены в клиническом анализе крови. Тем более, что показаны связи постменопаузального ОП с изменениями уровня гемоглобина, характеристик клеточного состава кро-

ви [3–9]. Вместе с тем ассоциации генов кандидатов ОП с показателями клинического анализа крови у женщин в постменопаузу не изучались.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности показателей клинического анализа крови при постменопаузальном остеопорозе и обнаружить связи их изменений с генетическими полиморфизмами генов VDR, ESR1, COL1A1, IL6, LRP5, TNFSF11, TNFRSF11B.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были отобраны 278 женщин, на момент обследования имевших стойкое отсутствие менструаций как минимум в течение 12 мес. и давших информированное добровольное согласие. Из исследования были исключены женщины, принимавшие заместительную гормональную или антиостеопоротическую терапию, глюкокортикостероидные препараты, а также пациенты с наличием овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических и психических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия выполнялась с помощью денситометров «Discovery» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США). Диагноз остеопороза и остеопении устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ и исходя из показателей T-показателя. Женщины со значениями T-показателя до -1,0 стандартных отклонений от пиковой костной массы были отнесены

к группе здоровых. Пациенты с более низкими его уровнями составили группы с остеопенией (ниже -1,0 до -2,5 стандартных отклонений) и остеопорозом (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

Клинический анализ крови выполнялся с использованием автоматического гематологического анализатора «Swelab Alfa» и прилагающихся к нему реагентов компании «Boule Medical AB» (Швеция).

Тестирование полиморфизмов rs1544410 гена VDR, rs2234693 гена ESR1, rs1800795 гена IL-6, rs1107946 и rs1800012 гена COL1A1, rs3736228 и rs4988321 гена LRP5, rs9594738 и rs9594759 гена TNFSF11, rs3134069 и rs3102735 гена TNFRSF11B осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием реактивов и амплификатора ДТ-96 производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ).

При статистической обработке определялась медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3). Для сравнения центров двух независимых

выборок использовался U-тест Манна-Уитни. При множественных сравнениях для трех независимых выборок использовался ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, а затем для парных сравнений – критерий Данна. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенными исследованиями установлены существенные изменения отдельных показателей клинического анализа крови у женщин постменопаузального возраста с остеопоротическими изменениями костной ткани (табл. 1.). Остеопения и ОП у обследованных лиц характеризовались сниженными ($p < 0,05$ - $p < 0,01$) значениями количества эритроцитов (RBC), гемоглобина (HGB), гематокрита (HCT), среднего объема тромбоцитов (MPV), ширины распределения тромбоцитов (PDW%), тромбокрита (PCT) и повышенным показателем ширины распределения эритроцитов (RDW%). Кроме того, при ОП

Таблица 1.
Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) показателей клинического анализа крови у женщин постменопаузального возраста, имеющих остеопению и остеопороз

Показатели	Контроль (группа 1, n=83)	Остеопения (группа 2, n=114)	Остеопороз (группа 3, n=81)	P
RBC, Т/л	4,49 (4,27-4,71)	4,32 (4,11-4,62)*	4,27 (4,08-4,52)**	<0,001
MCV, фл	89,0 (87,0-92,0)	88,0 (85,8-90,5)	88,8 (86,0-90,2)	0,221
RDW, %	13,6 (13,1-15,5)	15,2 (13,4-15,8)*	15,2 (13,5-15,8)*	0,010
HCT, %	40,8 (38,6-43,0)	39,9 (37,4-42,0)*	38,7 (36,9-41,0)**	<0,001
HGB, г/л	133,0 (127,0-141,0)	130,0 (123,0-137,0)*	129,0 (120,0-135,0)**	0,003
MCH, пг	29,9 (28,5-31,0)	30,0 (28,9-30,9)	30,1 (29,1-31,2)	0,855
MCHC, г/л	338,0 (326,0-348,0)	340,0 (329,0-345,0)	335,0 (326,0-347,0)	0,410
PLT, Г/л	243,0 (222,0-274,0)	239,0 (205,0-266,0)	239,0 (206,0-278,0)	0,546
MPV, фл	9,0 (8,3-9,5)	8,55 (7,9-9,2)*	8,60 (7,7-8,9)**	0,006
PDW, %	13,1 (12,2-13,8)	12,2 (11,3-13,2)**	12,3 (11,2-13,1)**	<0,001
PCT, %	0,21 (0,18-0,25)	0,20 (0,17-0,22)*	0,19 (0,16-0,23)*	0,038
WBC, Г/л	6,0 (5,1-7,1)	5,9 (5,2-6,8)	5,5 (4,7-6,3)*	0,034
LYM, %	37,0 (32,0-42,0)	36,0 (30,0-41,0)	35,0 (30,0-40,0)	0,213
LYM, Г/л	2,20 (1,82-2,62)	2,06 (1,79-2,41)	1,89 (1,55-2,30)**	0,004
MID, %	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-7,0)	5,0 (4,0-7,0)	0,647
MID, Г/л	0,32 (0,26-0,38)	0,32 (0,24-0,42)	0,29 (0,24-0,36)	0,157
GRA, %	57,0 (51,0-64,0)	59,0 (53,0-64,0)	60,0 (54,0-64,0)	0,329
GRA, Г/л	3,36 (2,80-4,16)	3,41 (2,84-4,09)	3,25 (2,50-4,16)	0,530
СОЭ, мм/час	14,0 (9,0-20,0)	15,0 (10,0-21,0)	15,0 (10,0-21,0)	0,863

Примечание: * и ** соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$ при сравнении с 1-ой группой.

Таблица 2.

Показатели клинического анализа крови у женщин постменопаузального возраста, имеющих различные генотипы полиморфизмов генов VDR, ESR1, IL6, TNFSF11

Показатели	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3)			P
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Генотипы полиморфизма rs1544410 гена VDR:				
	AA (n=31)	AG (n=116)	GG (n=89)	
GRA, Г/л	3,74 (3,24-4,76)	3,18 (2,68-3,99)*	3,33 (2,69-4,09)*	0,022
Генотипы полиморфизма rs2234693 гена ESR1:				
	CC (n=55)	TC (n=118)	TT (n=63)	
PLT, Г/л	230,0 (198,0-280,0)	248,0 (216,0-276,0)	225,0 (190,0-253,0)##	0,009
Генотипы полиморфизма rs1800795 (-174 G>C) гена IL6:				
	CC (n=59)	CG (n=120)	GG (n=57)	
RBC, Т/л	4,45 (4,18-4,70)	4,29 (4,05-4,53) *	4,31 (4,15-4,54)	0,023
RDW, %	14,1 (13,2-15,5)	15,3 (13,8-15,8) *	15,5 (13,4-16,0) *	0,037
HCT, %	40,7 (38,7-42,4)	38,8 (36,9-42,0) *	39,7 (37,3-42,3)	0,039
Генотипы полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11:				
	CC (n=47)	CT (n=124)	TT (n=65)	
RBC, Т/л	4,30 (4,16-4,59)	4,38 (4,15-4,68)	4,25 (4,04-4,43) ##	0,013
RDW, %	15,5 (14,1-16,2)	15,0 (13,4-15,7) **	15,3 (13,7-15,8)	0,011
HCT, %	40,7 (37,5-43,2)	40,2 (38,0-42,4)	38,4 (36,1-40,9) ####	0,002
HGB, г/л	131,0 (123,0-137,0)	131,0 (124,5-138,0)	126,0 (119,0-132,0)###	0,002
MCHC, г/л	340,0 (328,0-350,0)	337,5 (328,0-345,5)	332,0 (325,0-342,0)*	0,010

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с 1-ой группой, ** – p<0,01 при сравнении с 1-ой группой, ## – P<0,01 при сравнении со 2-й группой

отмечено снижение уровня лейкоцитов – WBC (p<0,05) и абсолютного количества лимфоцитов – LYM (p<0,01). Полученные данные согласуются с результатами других исследований, которые свидетельствуют о связи ОП с более частым выявлением анемии, низкими концентрациями гемоглобина в крови [3, 5], снижением показателя тромбоцитов MPV [6]. Анемия считается одной из возможных причин постменопаузального ОП, следствием которой может быть нарушение метаболических процессов в кости и снижение активности костеобразования [9]. А развитие анемии может быть обусловлено повышением продукции провоспалительных цитокинов, что характерно для ОП как для хронического иммуноопосредованного воспалительного заболевания [10].

В таблицах 2 и 3 представлены показатели клинического анализа крови, которые имели достоверные различия между группами женщин постменопаузального возраста с различными генетическими маркерами. Не нашли от-

ражение в вышеуказанных таблицах результаты изучения генотипов полиморфизмов rs9594738 гена TNFSF11 (генотипы CC, CT, TT) и rs3134069 гена TNFRSF11B (генотипы AA, AC, CC), которые не имели ассоциаций с изменениями показателей клинического анализа крови (p>0,05).

Следует отметить, что ряд других генотипов обнаруживал связи с такими изменениями в клиническом анализе крови, которые были характерны и для ОП. Так, наличие у женщин генотипов CG и/или GG полиморфизма rs1800795 гена IL6 сочеталось со сниженными значениями RBC, HCT и повышенными – RDW% (p<0,05), генотипа TT полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11 – с пониженными показателями RBC, HCT, HGB и связанным с ними содержанием гемоглобина во всех эритроцитах – MCHC (p<0,05), генотипов CA и AA полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 – с повышенными уровнями RDW% (p<0,05), генотипов GT и TT полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 – с увеличенными значениями RDW% и низкими – MPV (p<0,05), генотипов TC и CC по-

Таблица 3.

Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) показателей клинического анализа крови у женщин постменопаузального возраста, имеющих различные генотипы полиморфизмов генов COL1A1, LRP5, TNFRSF11B

Показатели	Генотипы полиморфизмов		P
rs1107946 (-1997 C>A) гена COL1A1:			
	CC (n=170)	CA (n=58) + AA (n=8)	
RDW, %	15,2 (13,4-15,7)	15,5 (13,7-15,9)	0,043
rs1800012 (Sp1 S>s) гена COL1A1:			
	GG (n=171)	GT (n=61) + TT (n=4)	
MCV, fl	89,0 (86,8-91,1)	87,0 (85,0-90,0)	0,009
RDW, %	15,2 (13,4-15,8)	15,4 (14,0-16,0)	0,042
MCH, пг	30,1 (29,1-31,2)	29,6 (28,3-30,6)	0,027
MPV, fl	8,70 (7,9-9,2)	8,30 (7,5-8,9)	0,015
rs4988321 (1999 G>A; Val667Met) LRP5:			
	GG (n=205)	GA (n=31)	
WBC, Г/л	5,80 (5,0-6,6)	6,40 (5,40-8,10)	0,032
LYM, %	37,0 (30,0-42,0)	34,0 (28,0-36,0)	0,013
GRA, %	57,0 (52,0-64,0)	61,0 (56,0-64,0)	0,021
GRA, Г/л	3,28 (2,73-3,97)	3,97 (3,04-4,92)	0,007
rs3736228 (3989 C>T; Ala1330Val) LRP5:			
	CC (n=159)	CT (n=70) + TT (n=7)	
RDW, %	15,4 (13,7-15,8)	14,1 (13,2-15,8)	0,017
MPV, fl	8,50 (7,7-9,1)	8,70 (8,10-9,20)	0,027
WBC, Г/л	5,70 (4,90-6,40)	6,10 (5,30-7,20)	0,011
GRA, Г/л	3,19 (2,69-3,93)	3,63 (2,97-4,46)	0,008
rs3102735 (163 T>C) TNFRSF11B:			
	TT (n=163)	TC (n=69) + CC (n=4)	
HGB, г/л	129,0 (122,0-135,0)	132,0 (124,0-140,0)	0,030

лиморфизма rs3102735 гена TNFRSF11B – с повышением HGB (p<0,05).

Полученные данные в большинстве случаев сочетаются с выявленной ролью вышеуказанных полиморфизмов в развитии постменопаузального ОП. Было установлено, что генотип GG и аллель G полиморфизма rs1800795 гена IL-6 являются факторами риска развития ОП шейки левого бедра [11], а генотип TT полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11 чаще встречается у женщин с ОП поясничных позвонков L1-L4, проксимального отдела левой бедренной кости, шеек левого и правого бедра [12]. Обладатели генотипов CA и AA полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 характеризуются сниженными показателями минеральной плотности шейки и всего

проксимального отдела правой бедренной кости [13], а генотип GT и аллель T полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 являются предикторами постменопаузального остеопороза в различных участках скелета женщин [14].

Были установлены и связи генетических маркеров с такими изменениями клинического анализа крови, которые не были зарегистрированы при сравнении трех групп женщин с различным состоянием костной системы. Несмотря на отсутствие связи полиморфизма rs1544410 гена VDR с уровнями WBC в крови (p>0,05), тем не менее, его генотипы AG и GG имели ассоциации со снижением количества гранулоцитов – GRA (p<0,05). Носители генотипа TT полиморфизма rs2234693 гена ESR1 отличались от женщин с ге-

нотипом ТС низкими значениями тромбоцитов – PLT ($p < 0,01$). Генотипы GT и TT полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 характеризовались связью ($p < 0,05$) с низким средним объемом эритроцитов (MCV), а также средним содержанием гемоглобина в 1 эритроците (MCH).

Обращают внимание выявленные ассоциации полиморфных вариантов гена LRP5 с изменениями отдельных показателей клинического анализа крови. У женщин с генотипом GA полиморфизма rs4988321 гена LRP5 в отличие от лиц, имеющих генотип GG, были отмечены более высокие показатели WBC, GRA (% и $\times 10^9/\text{л}$) при снижении процента LYM ($p < 0,05$). Другой полиморфизм гена LRP5 (rs3736228) также показал ($p < 0,05$) ассоциации с изменениями в клиническом анализе крови (RDW%, MPV, WBC, GRA). Белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 5 типа, который кодируется геном LRP5, является важным элементом канонического Wnt-сигнального пути – одного из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует эмбриональное развитие и дифференцировку клеток. Поэтому мутации гена LRP5 могут сопровождаться не только изменением активности костных клеток, процессов костеобразования и резорбции, но и быть причиной особенностей созревания, дифферен-

цировки клеток других тканей, в том числе костного мозга [15, 16]. Возможно, именно этим объясняются выявленные ассоциации полиморфизмов гена LRP5 с изменениями характеристик эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом установлено, что при постменопаузальном ОП снижены ($p < 0,05$ - $p < 0,01$) отдельные показатели эритроцитов (RBC, HGB, HCT), тромбоцитов (MPV, PDW%, PCT), лейкоцитов (WBC и LYM). Ряд изученных полиморфизмов (rs1800795 гена IL6, rs9594759 гена TNFSF11, rs1107946 гена COL1A1, rs1800012 гена COL1A1, rs3102735 гена TNFRSF11B, rs3736228 гена LRP5), также имеет ($p < 0,05$) ассоциации с изменениями вышеуказанных факторов. Другие же полиморфизмы в большинстве случаев связаны ($p < 0,05$) с изменениями таких показателей клинического анализа крови, которые не были характерны для ОП, – GRA (rs1544410 гена VDR), PLT (rs2234693 гена ESR1), MCV и MCH (rs1800012 гена COL1A1), LYM%, GRA (rs4988321 гена LRP5). Полученные данные отражают патогенетические механизмы постменопаузального остеопороза и могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

Г.А. Игнатенко¹, Э.А. Майлян¹, Н.А. Резниченко²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТДЕЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ

Цель работы – изучить показатели клинического анализа крови у женщин постменопаузального возраста в зависимости от степени остеопоротических изменений и генетических полиморфизмов генов VDR, ESR1, COL1A1, IL6, LRP5, TNFSF11, TNFRSF11B.

Материал и методы. Обследовано 278 женщин постменопаузального возраста. Показатели костной ткани поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов и шеек левой и правой бедренных костей устанавливали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Клинический анализ крови выполнялся с использованием автоматического гематологического анализатора. Тестирование полиморфизмов rs1544410 гена VDR, rs2234693 гена ESR1, rs1800795 гена IL-6, rs1107946 и rs1800012 гена COL1A1, rs3736228 и rs4988321 гена LRP5, rs9594738 и rs9594759 гена TNFSF11, rs3134069 и rs3102735 гена TNFRSF11B осуществляли методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Установлено, что женщины с остеопенией и остеопорозом по сравнению с контрольной группой имеют существенно сниженные показа-

тели количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, среднего объема тромбоцитов, ширины распределения тромбоцитов, тромбокриты и повышенные значения ширины распределения эритроцитов ($p < 0,05$ - $p < 0,01$). Кроме того, при остеопорозе отмечено снижение уровня лейкоцитов ($p < 0,05$) и абсолютного количества лимфоцитов ($p < 0,01$). Ряд изученных полиморфизмов (rs1800795, rs9594759, rs1107946, rs1800012, rs3102735, rs3736228) также имеет ($p < 0,05$) ассоциации с изменениями вышеуказанных факторов. Другие же полиморфизмы в большинстве случаев связаны ($p < 0,05$) с изменениями таких показателей клинического анализа крови, которые не были характерны для остеопороза – количеством гранулоцитов (rs1544410), тромбоцитов (rs2234693), средним объемом эритроцитов и средним содержанием гемоглобина в 1 эритроците (rs1800012), процентом лимфоцитов, процентом и количеством гранулоцитов (rs4988321).

Заключение. Полученные данные отражают патогенетические механизмы постменопаузального остеопороза и могут быть использованы для разра-

ботки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: клинический анализ крови, генетические полиморфизмы, женщины, постменопауза, остеопороз.

G.A. Ignatenko¹, E.A. Maylyan¹, N.A. Reznichenko²

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

INDICATORS OF CLINICAL BLOOD ANALYSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN DEPENDING ON THE INDIVIDUAL GENETIC POLYMORPHISMS

The work purpose – to study indicators of clinical blood analysis in postmenopausal women depending on the degree of the osteoporotic changes and genetic polymorphisms of VDR, ESR1, COL1A1, IL6, LRP5, TNFSF11, TNFRSF11B genes.

Material and methods. 278 postmenopausal women are examined. Indicators of bone tissue of lumbar vertebrae L1-L4, proximal parts and necks of the left and right femurs were established by dual-energy x-ray absorptiometry method. Clinical blood analysis was made with the use of the automatic hematology analyzer. Testing of polymorphisms rs1544410 (VDR), rs2234693 (ESR1), rs1800795 (IL-6), rs1107946 and rs1800012 (COL1A1), rs3736228 and rs4988321 (LRP5), rs9594738 and rs9594759 (TNFSF11), rs3134069 and rs3102735 (TNFRSF11B) we carried out by polymerase chain reaction method.

Results. It is established that women with osteopenia and osteoporosis in comparison with control group have significantly lowered indicators of the number of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, mean thrombo-

cyte volume, the width of distribution of thrombocytes, thrombocrit and increased values of the width of distribution of erythrocytes ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). Besides, with osteoporosis, there was a decrease in the level of leukocytes ($p < 0,05$) and the absolute number of lymphocytes ($p < 0,01$). A series of studied polymorphisms (rs1800795, rs9594759, rs1107946, rs1800012, rs3102735, rs3736228) also has ($p < 0,05$) associations with changes in the above factors. Other polymorphisms in most cases are associated ($p < 0,05$) with changes in such indicators of a clinical blood test, which were not related to osteoporosis – the number of granulocytes (rs1544410), thrombocytes (rs2234693), mean erythrocytes volume and mean corpuscular hemoglobin (rs1800012), percent of lymphocytes, percent and the number of granulocytes (rs4988321).

Conclusion. Obtained data reflect pathogenetic mechanisms of postmenopausal osteoporosis and can be used for development of effective individualized schemes of therapeutic and prophylactic measures.

Key words: clinical blood analysis, genetic polymorphisms, women, postmenopause, osteoporosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Endocrinology: Genetics of human bone formation. Eur J Endocrinol. 2017; 177 (2): 69-83. doi: 10.1530/EJE-16-0990
2. Urano T., Inoue S. 2014. Genetics of osteoporosis. Biochem Biophys Res Commun, 452(2): 287-93. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141
3. Korkmaz U., Korkmaz N., Yazici S., Erkan M., Baki A.E., Yazici M., Ozhan H., Ataoglu S. Anemia as a risk factor for low bone mineral density in postmenopausal Turkish women. Eur J Intern Med. 2012; 23 (2): 154-8. doi: 10.1016/j.ejim.2011.11.009.
4. Yilmaz H., Uyfun M., Yilmaz T.S., Namuslu M., Inan O., Taskin A., Cakmak M., Bilgic M.A., Bavbek N., Akcay A., Kosar A. Neutrophil-lymphocyte ratio may be superior to C-reactive protein for predicting the occurrence of postmenopausal osteoporosis. Endocr Regul. 2014; 48 (1): 25-33.
5. Chubachi S., Nakamura H., Sasaki M., Haraguchi M., Miyazaki M., Takahashi S., Tanaka K., Funatsu Y., Asano K., Betsuyaku T. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. Respirology. 2015; 20 (2): 286-95. doi: 10.1111/resp.12429.
6. Aypak C., Türedi Ö., Bircan M.A., Civelek G.M., Araz M. Association between mean platelet volume and bone mineral density in postmenopausal women. J Phys Ther Sci. 2016; 28 (6): 1753-8. doi: 10.1589/jpts.28.1753.
7. Huang C., Li S. Association of blood neutrophil lymphocyte ratio in the patients with postmenopausal osteoporosis. Pak J Med Sci. 2016; 32 (3): 762-5. doi: 10.12669/pjms.323.10292.

REFERENCES

1. Boudin E., Van Hul W. Mechanisms in Endocrinology: Genetics of human bone formation. Eur J Endocrinol. 2017; 177 (2): 69-83. doi: 10.1530/EJE-16-0990
2. Urano T., Inoue S. 2014. Genetics of osteoporosis. Biochem Biophys Res Commun, 452(2): 287-93. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141
3. Korkmaz U., Korkmaz N., Yazici S., Erkan M., Baki A.E., Yazici M., Ozhan H., Ataoglu S. Anemia as a risk factor for low bone mineral density in postmenopausal Turkish women. Eur J Intern Med. 2012; 23 (2): 154-8. doi: 10.1016/j.ejim.2011.11.009.
4. Yilmaz H., Uyfun M., Yilmaz T.S., Namuslu M., Inan O., Taskin A., Cakmak M., Bilgic M.A., Bavbek N., Akcay A., Kosar A. Neutrophil-lymphocyte ratio may be superior to C-reactive protein for predicting the occurrence of postmenopausal osteoporosis. Endocr Regul. 2014; 48 (1): 25-33.
5. Chubachi S., Nakamura H., Sasaki M., Haraguchi M., Miyazaki M., Takahashi S., Tanaka K., Funatsu Y., Asano K., Betsuyaku T. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. Respirology. 2015; 20 (2): 286-95. doi: 10.1111/resp.12429.
6. Aypak C., Türedi Ö., Bircan M.A., Civelek G.M., Araz M. Association between mean platelet volume and bone mineral density in postmenopausal women. J Phys Ther Sci. 2016; 28 (6): 1753-8. doi: 10.1589/jpts.28.1753.
7. Huang C., Li S. Association of blood neutrophil lymphocyte ratio in the patients with postmenopausal osteoporosis. Pak J Med Sci. 2016; 32 (3): 762-5. doi: 10.12669/pjms.323.10292.

- pjms.323.10292.
8. Koseoglu S.B. Bone loss & platelet-to-lymphocyte ratio. *Biomark Med.* 2017; 11 (1): 5-10.
 9. Oh Y.H., Moon J.H., Cho B. Association between Hemoglobin Level and Bone Mineral Density in Korean Adults. *J Bone Metab.* 2017; 24 (3): 161-173. doi: 10.11005/jbm.2017.24.3.161.
 10. Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr Med Chem.* 2016; 23 (33): 3754-3774.
 11. Майлян Э.А. Ассоциации отдельных полиморфизмов генов LRP5 и IL-6 с постменопаузальным остеопорозом. *Сибирское медицинское обозрение.* 2017; 6: 98-103. doi: 10.20333/2500136-2017-6-98-103.
 12. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11 с риском развития постменопаузального остеопороза. *Забайкальский медицинский вестник.* 2017; 2: 78-85.
 13. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма -1997 C>A (rs1107946) гена COL1A1 с минеральной плотностью костной ткани у женщин в постменопаузальном возрасте. *Медицинский вестник Юга России.* 2017; 8 (2): 23-29. doi: 10.21886/2219-8075-2017-8-2-23-29
 14. Майлян Э.А. Полиморфизм Sp1 гена COL1A1 и риск развития остеопороза у женщин в постменопаузальном возрасте. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; 1: 90-94. doi: 10.25207/1608-6228-2017-1-90-94
 15. Ring A., Kim Y.M., Kahn M. Wnt/ctenin signaling in adult stem cell physiology and disease. *Stem Cell Rev.* 2014; 10 (4): 512-25. doi: 10.1007/s12015-014-9515-2.
 16. Staal F.J., Chhatta A., Mikkers H. Caught in a Wnt storm: Complexities of Wnt signaling in hematopoiesis. *Exp Hematol.* 2016; 44 (6): 451-457. doi: 10.1016/j.exphem.2016.03.004.
 8. Koseoglu S.B. Bone loss & platelet-to-lymphocyte ratio. *Biomark Med.* 2017; 11 (1): 5-10.
 9. Oh Y.H., Moon J.H., Cho B. Association between Hemoglobin Level and Bone Mineral Density in Korean Adults. *J Bone Metab.* 2017; 24 (3): 161-173. doi: 10.11005/jbm.2017.24.3.161.
 10. Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr Med Chem.* 2016; 23 (33): 3754-3774.
 11. Maylyan E.A. Associacii ot del'nyh polimorfizmov genov LRP5 i IL-6 s postmenopauzal'nym osteoporozom [Associations between separate LRP5 and IL-6 genes polymorphisms and postmenopausal osteoporosis]. *Siberian Medical Review.* 2017; 6: 98-103. doi: 10.20333/2500136-2017-6-98-103. (in Russian)
 12. Maylyan E.A. Associacii polimorfizma rs9594759 gena TNFSF11 s riskom razvitiya postmenopauzal'nogo osteoporozo [Associations between TNFSF11 gene rs9594759 polymorphism and postmenopausal osteoporosis development risk]. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2017; 2: 78-85. (in Russian)
 13. Maylyan E.A. Associacii polimorfizma -1997 C>A (rs1107946) gena COL1A1 s mineral'noj plotnost'yu kostnoj tkani u zhenshchin v postmenopauzal'nom vozraste [Association of COL1A1 gene -1997 C>A (rs1107946) polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women]. *Medical Herald of the South of Russia.* 2017; 8 (2): 23-29. doi: 10.21886/2219-8075-2017-8-2-23-29 (in Russian)
 14. Maylyan E.A. Polimorfizm Sp1 gena COL1A1 i risk razvitiya osteoporozo u zhenshchin v postmenopauzal'nom vozraste [COL1A1 gene Sp1 polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal women]. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017; 1: 90-94. doi: 10.25207/1608-6228-2017-1-90-94 (in Russian)
 15. Ring A., Kim Y.M., Kahn M. Wnt/ctenin signaling in adult stem cell physiology and disease. *Stem Cell Rev.* 2014; 10 (4): 512-25. doi: 10.1007/s12015-014-9515-2.
 16. Staal F.J., Chhatta A., Mikkers H. Caught in a Wnt storm: Complexities of Wnt signaling in hematopoiesis. *Exp Hematol.* 2016; 44 (6): 451-457. doi: 10.1016/j.exphem.2016.03.004.